

ХРОНОІНОТРОПНІ РЕАКЦІЇ ІЗОЛЬОВАНОГО ПАПІЛЯРНОГО М'ЯЗА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ СТАРИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ІШЕМІЇ МІОКАРДУ ТА ПРИ ДІЇ НОВИХ АКТИВАТОРІВ $K_{AT\Phi}$ КАНАЛІВ – ФТОРОВМІСНИХ АНАЛОГІВ ДІАЗОКСИДУ

Тарасова К.В., Лагодич Т.С., Карвацький І.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
flokalin@voliacable.com*

Актуальність проблеми обумовлена високим рівнем захворюваності населення, в тому числі людей похилого віку, на ішемічну хворобу серця.

Мета: визначити зв'язок між фармакологічною активацією $K_{AT\Phi}$ -каналів і хроноінотропною залежністю при старінні.

Матеріали та методи. Порівняльне вивчення хроноінотропної залежності проводили на ізольованих папілярних м'язах лівого шлуночка серця старих щурів – самців лінії *Wistar* віком 23-24 місяці масою 350-400 г в контролі, в умовах моделювання ішемії – реперфузії та при дії активаторів $K_{AT\Phi}$ каналів – діазоксиду та його фторовмісних аналогів.

Результати. Показано, що при старінні зберігається характерна для щурів негативна хроноінотропна залежність. Ішемія в 4 рази знижує амплітуду скорочення папілярного м'яза, але властива щурам негативна хроноінотропна залежність зберігається. При високій частоті стимуляції (4 Гц) розслаблення ішемізованого папілярного м'яза після його попереднього скорочення відбувалось не повністю, а хроноінотропна залежність змінювалась на протилежну. Вона відновлювалась при реперфузії папілярного м'яза фізіологічним розчином, але при цьому не відбувалось нормалізації амплітуди скорочень (вона була у 2,5-3,0 рази нижчою порівняно з контролем), мала місце альтернація скорочень. Активатори $K_{AT\Phi}$ каналів – фторовмісні аналоги діазоксиду №1 і №2, на відміну від прототипу (класичного діазоксиду), на 4-20 % і 27-38 %, відповідно, зменшують амплітуду скорочень папілярного м'яза при всіх частотах стимуляції. Зниження амплітуди скорочень смужки відбувалось достовірно ефективніше (в середньому на 25 %) під дією аналогу № 2 на всіх частотах, окрім 4 Гц, при якій амплітуда відповідала такій, що мала місце при дії аналогу № 1. Прототип вищезазначених сполук (діазоксид) не володів цими якостями: амплітуда скорочень при частоті стимуляції 0,5 та 1 Гц перевищувала контроль на 12 % і 14 % відповідно, при всіх інших частотах – достовірно не відрізнялась від контролю, а при частоті 4 Гц розслаблення відбувалось не повною мірою.

Висновки. Активатори $K_{AT\Phi}$ -каналів не змінюють властиву щурам (зокрема, старим) негативну хроноінотропну залежність і не викликають альтернації скорочень. Фторовмісні аналоги діазоксиду проявили ряд переваг порівняно з прототипом (зниження амплітуди скорочень, відсутність порушення діастолічної функції), що характеризує дані речовини як потенційні кардіопротектори.

Ключові слова: старі щури, папілярний м'яз серця, активатори $K_{AT\Phi}$ каналів.

Актуальність проблеми обумовлена високим рівнем захворюваності населення України, зокрема, громадян похилого віку, на ішемічну хворобу серця. Це створює необхідність розробки фізіологічно обґрунтованих підходів до корекції діяльності серця, які б враховували вікові особливості його функціонування. Активатори $K_{AT\Phi}$ каналів потенційно цікаві своєю властивістю створювати так зване хімічне прекодиціювання, що покращує здатність серця до протидії процесу кисневого голодування [7]. Їх клінічне застосування, однак, значно обмежене внаслідок численних побічних дій (гіпотензія, гіперглікемія тощо). В наш час ведеться синтез і вивчення ефектів і механізмів дії нових речовин даного класу. Зокрема, вітчизняні активатори $K_{AT\Phi}$ каналів – фторовмісні аналоги пінацидиду [5] і діазоксиду [3, 4, 6] проявили кардіопротекторні властивості. Встановлено, що діазоксид (його аналоги – в меншій мірі)

пригнічує АДФ-стимульоване дихання за рахунок інгібування активності сукцинатдегідрогенази, і всі вищезазначені сполуки зумовлюють роз'єднання процесів дихання і фосфорилування [4].

Відомо, що функція папілярних м'язів полягає в забезпеченні синхронного скорочення всіх компонентів апарату мітрального клапану. Скоротливий статус міокарду щурів забезпечується перерозподілом цитоплазматичного Ca^{2+} в період діастолі, а саме: поглинанням Ca^{2+} саркоплазматичним ретикуломом (СПР) і виділенням його в міоплазму при наступному скороченні. При ішемії міокарду порушується функція СПР, що веде до порушення ритму і дисфункції міокарду.

Очевидно, що повинен існувати тісний зв'язок між активацією $K_{AT\Phi}$ каналів, як внутрішньоклітинних метаболічних сенсорів, і депонуванням Ca^{2+} в СПР. Одним з підходів до оцінки функціонального

резерву СПР як внутрішньоклітинного депо Ca^{2+} є дослідження реакції м'язових смужок на зміну частоти стимуляції. В серці більшості ссавців і людини відбувається зростання амплітуди скорочення у відповідь на збільшення частоти стимуляції, що вказує на здатність СПР ефективно акумулювати додаткову кількість Ca^{2+} , а отже – до збільшення концентрації Ca^{2+} в міоплазмі під час чергового збудження кардіоміоцитів (КМЦ). Однак, в патологічних умовах (зокрема при хронічній коронарній недостатності), окрім формування хвиль «після скорочення», часто спостерігається невласлива серцю людини негативна хроноіотропна залежність внаслідок неспроможності СПР ефективно утримувати іони Ca^{2+} і підтримувати їх низьку концентрацію в міоплазмі в період спокою. Це призводить до порушення електричної та механічної стабільності КМЦ.

В експерименті на перфузованому по Лангендорфу серці щура встановлено, що в залежності від концентрації Ca^{2+} в розчині змінюється динаміка перехідного процесу при перемиканні частоти і, як наслідок – міняється знак частотно-силових співвідношень [1]. Разом з тим, на ізольованому папілярному м'язі щура за умови незмінної концентрації кальцію в розчині нами було показано, що при підвищенні частоти стимуляції від 0,33 до 3 Гц сила скорочень достовірно зменшується, а в гіпертрофованому міокарді – практично не змінюється, хоча в останньому випадку скоротлива активність папілярного м'яза була достовірно більшою. Однак, ми виявили, що в деяких випадках (зокрема, під дією попередника оксиду азоту – L-аргініну) крива хроноіотропної залежності набуває дугоподібного характеру з максимальною силою скорочення при частоті стимуляції 1 Гц. Ми вважаємо, що така парадоксальна реакція пов'язана з порушенням перерозподілу Ca^{2+} між позаклітинним середовищем і внутрішньоклітинним депо в систолу і діастолу [2].

І, нарешті, особливої уваги заслуговує віковий аспект: загальновідомо, що сила скорочень ізольованих м'язових смужок щурів знижується при старінні. Ці та інші вікові особливості функціонування і метаболізму міокарду пов'язані, зокрема, зі зниженням кількості субодиниць K_{ATP} каналів [10]. Аналіз даних літератури та власних досліджень свідчить про перспективність вивчення фізіології K_{ATP} каналів. Однак, на даний час відсутні роботи щодо вивчення впливу активаторів K_{ATP} каналів на скоротливу функцію папілярного м'яза, зокрема, віковий аспект цього питання. В представленій роботі нами здійснена спроба встановити, чи є причино-наслідковий зв'язок між фармакологічною активацією K_{ATP} каналів і хроноіотропною залежністю при старінні.

Метою дослідження було вивчення хроноіотропної залежності ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах моде-

лювання ішемії та при дії активаторів K_{ATP} каналів (діазоксиду та його фторовмісних аналогів).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Всі процедури проводились у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Дослідження проводили на 27 інтактних старих щурах – самцях лінії *Wistar* віком 23-24 місяці масою 350-400 г, наркотизованих уретаном. Серце вилучали з грудної клітки і поміщали у фізіологічний розчин Кребса-Хензеляйта, оксигенований карбогеном (O_2 95%, CO_2 5%) при $36 \pm 0,5^\circ\text{C}$, наступного складу (мМ): NaCl – 120; KCl – 4,8; CaCl_2 – 2,0; MgSO_4 – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; NaHCO_3 – 20,0; глюкоза – 10,0. Розтинали порожнину лівого шлуночка і виділяли папілярний м'яз. Для попередження порушення скорочення під час виготовлення препарату до розчину додавали 15мМ 2,3-бутандіону монооксиду. До кінців м'яза прив'язували петлі з капронової нитки і закріплювали його в термостабілізованій проточній камері. Один кінець м'яза фіксували нерухомо на гачку в стінці камери, а другий – закріплювали на штоку ізометричного датчика – механотрона 6MX1C. Швидкість перфузії становила 5 мл/хв. До початку експерименту м'яз впрацьовувався 40-60 хв. Стимуляцію препарату проводили прямокутними електричними імпульсами тривалістю 5мс і базовою частотою 0,5Гц, що подавались на два масивних срібних електрода. Ішемію моделювали шляхом припинення перфузії протягом 10 хв. Хроноіотропну залежність вивчали в діапазоні частот 0,3-4 Гц. Речовини вводили в перфузійний потік в концентрації 10^{-5} М.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Excel 2013 та програми Origin. Вірогідність відмінностей середніх величин ($P < 0,05$) визначали за t критерієм Ст'юдента.

Використані речовини: препарат діазоксид та аналоги діазоксиду № 1 і № 2, синтезовані в інституті органічної хімії НАН України під керівництвом професора Л.М. Ягупольського, які містять, відповідно, в положенні 7 і 6 конденсованого гетероциклу фармакоформу диформетоксильну групу замість атому хлору.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було встановлено, що у вихідних умовах (контроль), для папілярного м'яза старих щурів характерна негативна хроноіотропна залежність (рис. 1, табл. 1). Отримані результати відповідають даним

літератури щодо дорослих щурів [8]: в міокарді щурів основне поповнення запасів Ca^{2+} в СПР відбувається під час діастоли (а не під час систоли, як у серці інших тварин і людини). Таким чином, є очевидним: що більшою є частота стимуляції серця щура, то меншою стає тривалість міжстимуляторного періоду, а, отже, і діастоли. Тому менша кількість Ca^{2+} встигає потрапити до СПР, і це зумовлює менше надходження цих іонів до міофібрил під час наступної систоли. Отже утворюється менша кількість актино-міозинових містків, тому сила (амплітуда) скорочень зменшується. Все сказане має місце і при ізометричному скороченні, коли голівка міозину циклічно від'єднується і приєднується до одного і того ж активного центру актину.

Встановлено, що після 10-хвилинної зупинки протоку амплітуда скорочень папілярного м'яза при базовій частоті стимуляції знижувалась в 4 рази (табл. 1), і в межах частот від 0,3 до 1 Гц властива

щуром негативна хроноінотропна залежність була збережена. Але при переході на частоту подразнення 4 Гц амплітуда скорочень різко підвищувалась і достовірно не відрізнялась ($P>0,05$) від такої при частоті 0,5 Гц. Однак одразу після початку реперфузії фізіологічним розчином властива щуром негативна хроноінотропна залежність відновлювалась (рис. 2, табл. 1). При цьому амплітуда скорочень була достовірно нижчою за контроль ($P<0,05$), а окремі скорочення при сталій частоті стимуляції істотно відрізнялися (рис. 2). Таку альтернацію скорочень можна пояснити тим, що при пошкодженні міокарду (в даному випадку пошкоджуючим фактором є ішемія-реперфузія) у відповідь на один імпульс подразнення збуджуються і скорочуються всі кардіоміоцити, а на наступний – лише частина з них (однак, можлива альтернація скорочень кожного КМЦ). В усякому разі, порушення засвоєння ритму, різновидом якого є альтернація ритму, свідчить про

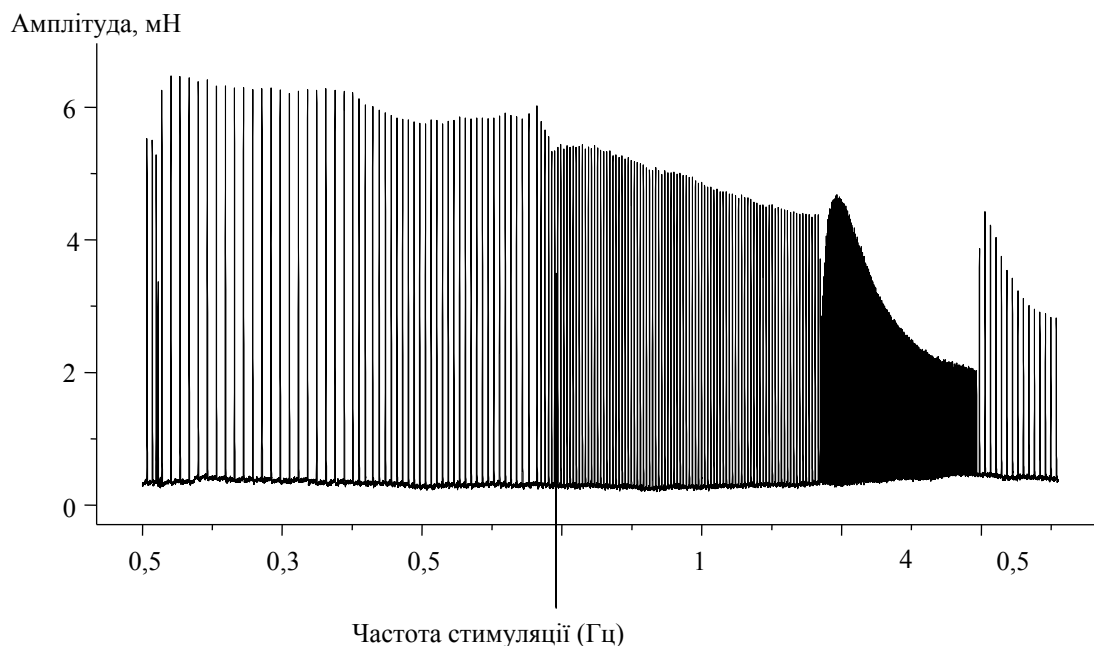


Рис. 1. Хроноінотропні реакції ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в контролі

Таблиця 1

Амплітуда скорочень папілярного м'яза старих щурів при різній частоті подразнення

Амплітуда скорочень (мН) при різній частоті подразнення (Гц)					
Частота стимуляції	0,5 Гц (базова)	0,3 Гц	0,5 Гц	1 Гц	4 Гц
Контроль (n=8)	5,31 ±0,1	6,11±0,09	5,59±0,08	4,48±0,09	2,39±0,04
Зупинка протоку (n=5)	1,25 ±0,05	1,53±0,04	1,19±0,04	0,87±0,05	1,17±0,06
Реперфузія (n=5)	2,15±0,13	2,26±0,09	2,14±0,12	0,85±0,24	0,96±0,05
Діазоксид (n=6)	5,97±0,09	6,34±0,16	5,67±0,06	5,13±0,09	2,45±0,06
Аналог діазоксиду № 1 (n=6)	5,12±0,09	5,87±0,09	5,19±0,09	3,64±0,08	2,01±0,04
Аналог діазоксиду № 2 (n=6)	4,16 ±0,06	5,05±0,06	4,03±0,09	3,36±0,08	1,98±0,04

Примітка: n – кількість досліджених папілярних м'язів

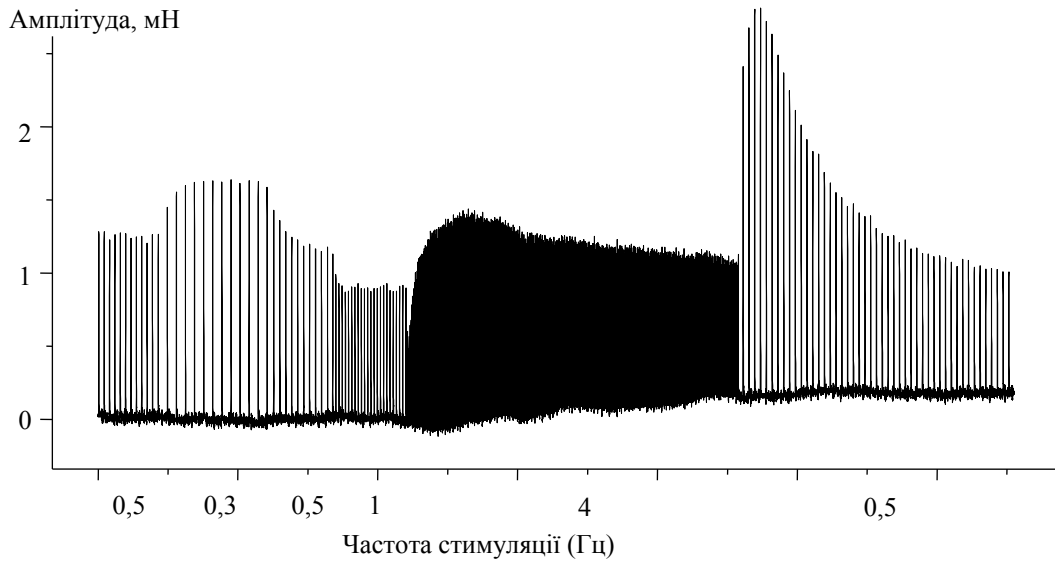


Рис. 2. Хроноінотропія ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах відсутності потоку

глибокий розлад обміну і часто спостерігається при термінальних станах. Зміна негативної хроноінотропної залежності на позитивну в умовах зупинки потоку (а, отже, гіпоксії) відбувалась при частоті стимуляції, що максимально наближена до властивої щурам частоти серцевих скорочень (4 Гц відповідає 240 ударам на 1 хв.). Більш того, з типової кривої запису видно, що розслаблення в цих умовах стає неповним, тобто має місце зубчастий тетанус, якого в нормі в серці не спостерігається. Тенденція до зростання ($P > 0,05$) амплітуди скорочення при частоті 4 Гц порівняно з такою при частоті стимуляції 1 Гц і неповне розслаблення можна пояснити збільшенням концентрації Ca^{2+} в міоплазмі. Послідовність подій, що має місце під час припинення перфузування смужки, очевидно, наступна: ішемія, гіпоксія (і ацидоз), зниження інтенсивності окисно-

го фосфорилування, падіння рівня АТФ, зниження активності роботи активного транспорту в КМЦ, зокрема, Ca^{2+} насосів СПР, порушення «відкачки» Ca^{2+} в депо з наступним зростанням його концентрації в міоплазмі. Зрозуміло, що підвищення частоти подразнення не призведе до появи тетанусу лише за умови, що активний транспорт «встигне» відновити концентрацію Ca^{2+} в міоплазмі до такої, яка зумовить повне розслаблення до моменту надходження наступного подразнюючого імпульсу. Тобто, не викликає сумнівів існування чіткого зв'язку між ішемією, гіпоксією міокарду з перевантаженням клітин іонами Ca^{2+} , з одного боку, і порушенням хроноінотропної залежності – з другого. В таких клінічних випадках є абсолютно необхідним проводити фармакологічну корекцію діяльності серця для запобігання ускладнень. Більш того, бажано, щоб пре-

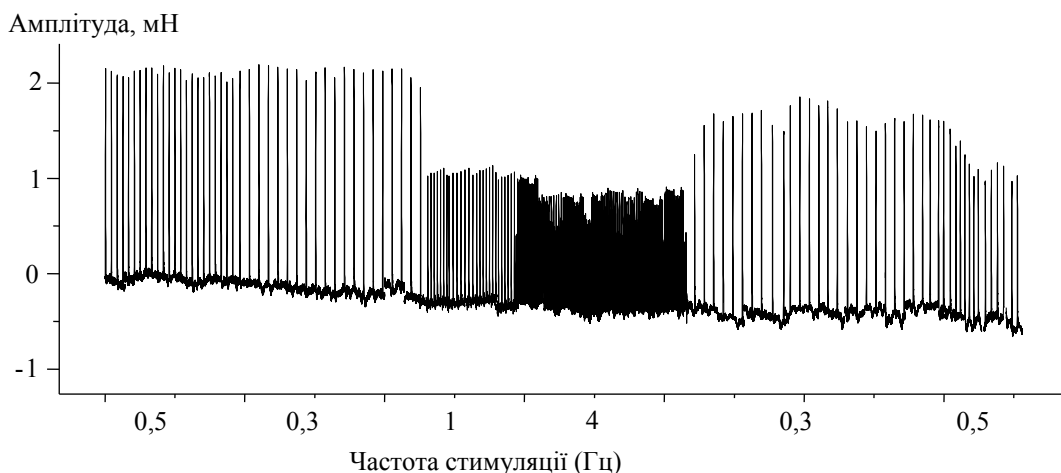


Рис. 3. Хроноінотропні реакції ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах реперфузії фізіологічним розчином після 10-хвилинної зупинки потоку

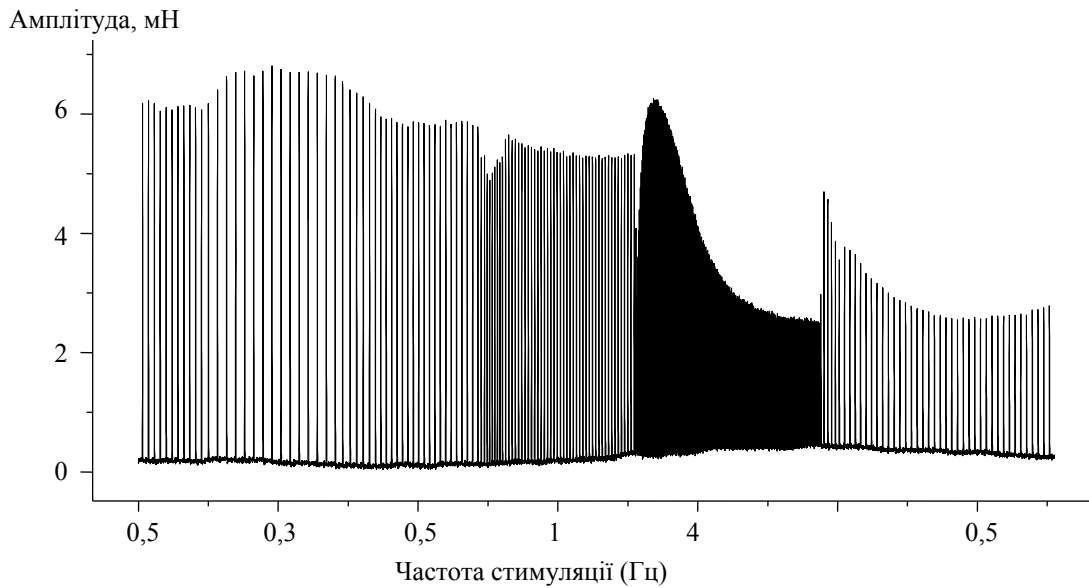


Рис. 4. Хроноінотропія ізолюваного папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах перфузії діазоксидом 10^{-5} М

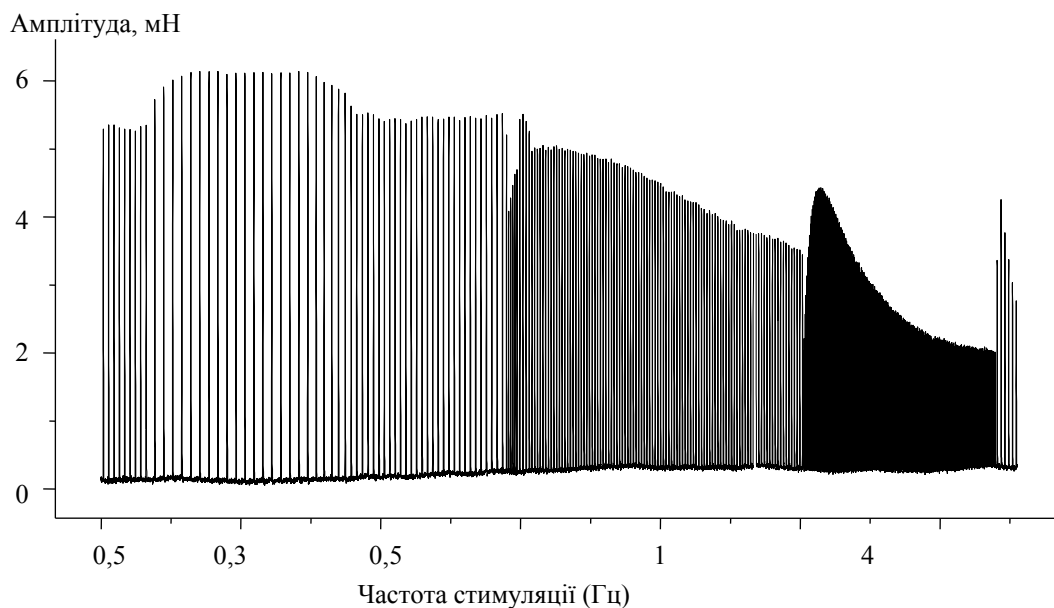


Рис. 5. Хроноінотропні реакції ізолюваного папілярного м'яза серця старих щурів при перфузії аналогом діазоксиду № 1, 10^{-5} М.

парат імітував ті адаптивні пристосувальні реакції, що виникають в серці в умовах ішемії міокарду. Відомо, що активація K_{ATP} каналів відбувається саме при ішемії, викликаючи зменшення тривалості потенціалу дії, що призводить до зниження перевантаження клітин Ca^{2+} і зменшення їх енергетичних потреб [9]. Отже, речовини – активатори K_{ATP} каналів могли б розглядатись як адекватні засоби корекції діяльності серця в зазначених умовах. В попередніх

дослідженнях на старих щурах лінії *Wistar* нами встановлено, що при реперфузії фізіологічним розчином після 10-хвилинної ішемії папілярного м'яза амплітуда скорочень втрачає стабільність (альтернація скорочень) і не відновлюється до вихідного рівня. Водночас, при додаванні в розчин для реперфузії діазоксиду амплітуда відновлювалась до вихідного рівня. Більш виражений, порівняно з прототипом (діазоксидом), кардіопротекторний ефект в цих умо-

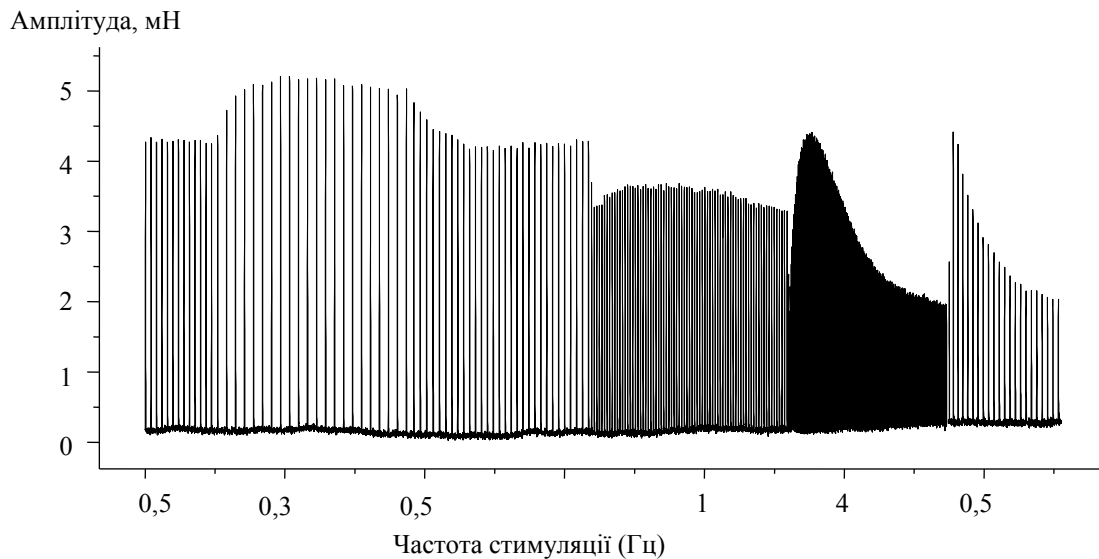


Рис. 6. Хроноінотропія ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів при перфузії аналогом діазоксиду № 2, 10^{-5} М.

вах проявив фторовмісний аналог діазоксиду № 2, що проявилось у більш швидкому і суттєвому, порівняно з діазоксидом, відновленні амплітуди скорочень [6]. Ми припустили, що кардіопротекторна дія активаторів K_{ATP} каналів – аналогів діазоксиду може бути обумовлена такими потенційно можливими (і очікуваними в експерименті) функціональними ефектами: знижувати скоротливу функцію міокарду (а, отже, і потребу в кисні) у інтактних старих тварин, не порушувати властиву їм негативну хроноінотропну залежність і не викликати альтернативних скорочень.

В ході експерименту ми встановили, що прототип вищевказаних сполук (діазоксид) не володіє цими якостями. Так, амплітуда скорочень при базовій частоті стимуляції перевищувала контроль ($P < 0,05$), а при всіх інших частотах – достовірно не відрізнялась від контролю ($P > 0,05$) (табл. 1). При частоті 4 Гц розслаблення відбувалось не в повній мірі (рис. 4). Очевидно, достатнього укорочення діастолі і, як наслідок, зменшення входу кальцію під дією діазоксиду не відбувалось?

В представленій роботі в аналогічних умовах фторовмісні аналоги діазоксиду проявили ряд переваг порівняно з прототипом. Так, амплітуда скорочень папілярного м'яза при всіх частотах під дією аналогів діазоксиду виявилась достовірно меншою ($P < 0,05$) як порівняно з контролем, так і порівняно з дією діазоксиду (рис. 5 і 6, табл. 1), а розслаблення при частоті 4 Гц було повним і не відрізнялось ($P > 0,05$) від такого у контролі.

Зниження амплітуди скорочень смужки (а, отже, економізація роботи) відбувалась достовірно ефек-

тивніше під дією аналогу № 2 на всіх частотах, окрім 4 Гц, при якій амплітуда відповідала такій, що мала місце при дії аналогу № 1. На підставі проведеного дослідження можна зробити припущення, що протекторна дія нових активаторів K_{ATP} каналів на ішемізований міокард буде проявлятися ефективніше в умовах низької частоти серцевих скорочень. Такого результату можна було б досягти, комбінуючи дію даних речовин з препаратами, що зменшують швидкість повільної діастолічної деполяризації синоатріального вузла (блокатори β_1 -адренорецепторів, деякі блокатори кальцієвих каналів тощо).

ВИСНОВКИ

1. Для папілярного м'яза старих щурів характерна негативна хроноінотропна залежність.
2. В умовах моделювання ішемії міокарду при високій частоті стимуляції порушується діастолічна функція, а хроноінотропна залежність змінюється на протилежну.
3. Реперфузія фізіологічним розчином не призводить до нормалізації скоротливої функції міокарду, більш того, викликає її порушення у вигляді альтернативних скорочень, проте, відновлює хроноінотропну залежність.
4. Нові вітчизняні активатори K_{ATP} каналів – фторовмісні аналоги діазоксиду (в більшій мірі – аналог № 2), на відміну від прототипу – класичного діазоксиду, економізують роботу міокарду шляхом зменшення амплітуди скорочень папілярного м'яза при всіх частотах стимуляції.
5. Потенційно протекторна дія нових активаторів

K_{ATP} каналів на міокард старих тварин ефективніше проявляється в умовах низької частоти стимуляції. Такого результату в умовах цілісного організму можна було б досягти, комбінуючи дію даних речовин з препаратами, що зменшують частоту серцевих скорочень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дворников А.В. Хроноинотропные эффекты изолированного по Лангендорфу сердца крысы [Текст] / А.В. Дворников, Ч.К. Чан // Совр. технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 7-12.
2. Карвацький І.М. Вплив оксиду азоту на хроноінотропну залежність міокарда при експериментальній гіперфункції та гіпертрофії серця [Текст] / І.М. Карвацький, Т.С. Лагодич, В.Г. Шевчук // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 3-10.
3. Нагібін В.С. Фторований аналог діазоксиду попереджає апоптоз неонатальних кардіоміоцитів під час аноксії – реоксигенації [Текст] / В.С. Нагібін, В.С. Досенко, С.М. Пивовар // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 3-8.
4. Пивовар С.М. Вплив фторовмісних активаторів мітохондріальних аденозинтрифосфат чутливих калієвих каналів на окисне фосфорилування [Текст] / С.М. Пивовар, В.І. Коржов, Р.Б. Струтинський [та ін.] // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 25-33.
5. Струтинський Р.Б. Вплив флокаліну на розвиток апоптозу та некрозу при аноксії–реоксигенації ізольованих неонатальних кардіоміоцитів [Текст] / Р.Б. Струтинський, В.С. Нагібін, Н.А. Струтинська [та ін.] // Фізіол. журн. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 3-9.
6. Тарасова К.В. Вплив активаторів ATP - залежних калієвих каналів (діазоксиду і його фторовмісних аналогів) на скоротливу активність ізольованого папілярного м'яза серця старих шурів в умовах ішемії міокарду [Текст] / К.В. Тарасова, В.Г. Шевчук // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 2 (додаток). – С. 245-248.
7. Shalaby A. The Effect of adenosine or diazoxide on apoptosis, aquaporin-7 and glycocalyx integrity during myocardial protection in coronary bypass surgery [Text] / A. Shalaby // Academic dissertation – University of Tampere, school of medicine, Tampere university hospital, heart center, Finland. – 2013. – 65 p.
8. Monasky M.M. The positive force–frequency relationship is maintained in absence of sarcoplasmic reticulum function in rabbit, but not in rat myocardium [Text] / M.M. Monasky, P.M.L. Janssen // J. Comparative physiol. – 2009. – Vol. 179, No. 4. – P. 469-479.
9. Seino S. Physiological and pathophysiological roles of ATP -sensitive K^+ channels [Text] / S. Seino, T. Miki // Progress in biophysics and molecular biology. – 2003. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 133-176.
10. Sudhir R. Ageing-induced decline in physical endurance in mice is associated with decrease in cardiac SUR2A and increase in cardiac susceptibility to metabolic stress: therapeutic prospects for up-regulation of SUR2A [Text] / R. Sudhir, A. Sukhodub, Du Q, S. Jovanović, A. Jovanović // Biogerontology. – 2011. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 147-155.

Отримано: 26.04.15.

ХРОНОИНОТРОПНЫЕ РЕАКЦИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МЫШЦЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ МИОКАРДА И ПРИ ДЕЙСТВИИ НОВЫХ АКТИВАТОРОВ K_{ATP} КАНАЛОВ – ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ ДИАЗОКСИДА

Тарасова Е.В., Лагодич Т.С., Карвацький І.М.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости населения, в том числе людей пожилого возраста, ишемической болезнью сердца.

Цель: определить связь между фармакологической активацией K_{ATP} -каналов ихроноинотропной зависимостью при старении.

Материалы и методы. Сравнительное изучение хроноинотропной зависимости проводили на изолированных папиллярных мышцах левого желудочка сердца старых крыс – самцов линии *Wistar* в возрасте 23-24 месяца массой 350-400г в контроле, в условиях моделирования ишемии – реперфузии и при действии активаторов K_{ATP} каналов – диазоксиду и его фторовмісних аналогів.

Результати. Показано, що пристаренні зберігається властива кривам негативна хроноінотропна залежність. Ішемія в 4 рази знижує амплітуду скорочення папілярної м'язи, але властива кривам негативна хроноінотропна залежність зберігається. При високій частоті стимуляції (4 Гц) розслаблення ішемізованого папілярного м'яза після її попереднього скорочення відбувалося не повністю, а хроноінотропна залежність змінювалася на протилежну. Вона відновлювалася при реперфузії папілярної м'язи фізіологічним розчином, але при цьому не відбувалося нормалізація амплітуди скорочень (вона була в 2,5-3,0 рази нижче порівняно з контролем), мала місце альтернація скорочень. Активатори K_{ATP} каналів – фторсодержачі аналоги діазоксиду №1 і №2, на відміну від їх прототипу (класического діазоксиду), на 4-20 % і 27-38 %, відповідно, зменшують амплітуду скорочень папілярної м'язи при всіх частотах стимуляції. Зниження амплітуди скорочень ділянки відбувалося достовірно ефективніше (в середньому на 25 %) під дією аналога № 2 на всіх частотах крім 4 Гц, при якій амплітуда відповідає наявній місцевості при дії аналога № 1. Прототип вищезгаданих сполучень (діазоксид) не мав цих властивостей: амплітуда скорочень при частоті стимуляції 0,5 і 1 Гц перевищала контроль відповідно на 12 % і 14 %, при всіх інших частотах – достовірно не відрізнялася від контролю, а при частоті 4 Гц розслаблення було неповним.

Висновки. Активатори K_{ATP} -каналів не змінюють властиву кривам (в частині, старим) негативну хроноінотропну залежність і не викликають альтернації скорочень. Фторсодержачі аналоги діазоксиду проявили ряд переваг порівняно з прототипом (зниження амплітуди скорочень, відсутність порушень діастолічної функції), що характеризує ці речовини як потенціальні кардіопротектори.

Ключові слова: старі криві, папілярний м'яз серця, активатори K_{ATP} каналів

FORCE-FREQUENCY REACTIONS OF ISOLATED PAPILLARY MUSCLE OF LEFT VENTRICLE OF THE OLD RATS HEART IN THE CONDITION OF MYOCARDIAL INFARCTION AND UNDER THE ACTION OF NEW ACTIVATORS OF POTASSIUM ATP-CHANNELS –FLUORINATED ANALOGUE OF DIAZOXIDE

Tarasova K.V., Lagodych T.S., Karvatsky I.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. A background of the problem is due to the high coronary heart disease morbidity of population, in particular the elderly.

Aim: to identify the relation between pharmacological activation of K_{ATP} -channels and force-frequency relationship (chronotropic dependence) during the ageing process.

Material and methods. Comparative study of force-frequency relationship was made in the isolated papillary muscles of the heart left ventricles of the old Wistar male rats aged 23-24 m.o., weighing 350-400 g in the control group (1), under the condition of ischemia simulation (reperfusion) (2) and under the action of K_{ATP} -channels activators (diazoxide and its fluorinated analogues) (3).

Results. Rats were seen to keep the negative force-frequency relationship during the ageing process. Ischemia decreased the contraction of papillary muscle by four times, but typical of rats negative force-frequency relationship remained unchanged. At high frequency stimulation (4 Hz), the ischemic papillary muscle after its previous contraction relaxed incompletely but force-frequency relationship changed to the opposite. It was restoring during the reperfusion of papillary muscle with a saline solution, but there wasn't any normalization of the contraction amplitude (it was 2.5 – 3.0 times lower compared to the control group), and there was the alternation of contractions. Activators of K_{ATP} -channels (fluorinated analogues of diazoxide #1 and #2), unlike their prototype (usual diazoxide) decreased the contraction amplitude of the papillary muscle by 4-20% and 27-38% respectively at all stimulation rates. Such economization of the work turned to be more effective (on average by 25 %) under the action of analogue #2 at all frequencies, except 4 Hz, at which the amplitude was the same as in case of analogue #1 action. A prototype of above named compounds (diazoxide) didn't possess such properties. Thus, the contraction amplitude during stimulation at a frequency of 0.5 and 1 Hz exceeded the control group by 12 % and 14 % respectively, but at other frequencies it didn't differ from the control group, and at 4Hz, the relaxation wasn't incomplete.

Conclusions. Activators of K_{ATP} -channels didn't change typical of rats (especially aged ones) negative force-frequency relationship and didn't cause alteration of the contraction. Fluorinated analogues of diazoxide showed a number of advantages in comparison to their prototype (decrease of the contraction amplitude, absence of diastolic dysfunction) characterizing these substances as potential cardioprotectors.

Key words: old rats, papillary muscle of heart, activators of K_{ATP} channels.