

## ПАТОЛОГІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

УДК 616-08:616-008.921.1-008.64-021.7

**Н. В. Станишевская**

### **СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ В МИОКАРДЕ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НЕКОРОНАРОГЕННОГО НЕКРОЗА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АЛКИЛСЕЛЕНОНАФТИРИДИНА**

Одной из актуальных проблем медицины нашего времени остается сердечно-сосудистая патология [1; 2]. При неблагоприятных условиях стресс, гипоксия, аутоиммунная реакция или экспериментальная адреналиновая интоксикация могут явиться причиной развития некоронарогенного некроза миокарда (НМ) [3]. Ряд авторов считают, что короткие периоды гипоксии способствуют повышению резистентности миокарда к гипоксическим повреждениям [4]. Этот кардиопротекторный механизм был назван «ischemic preconditioning», то есть «ишемическое предсостояние» (ИПС) [5; 6]. Дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в гипоксических условиях приводит к нейродегенерации [7]. Поэтому актуальным является изучение действия антиоксидантов при развитии НМ в разные периоды ИПС. Особенный интерес представляют антиоксидантные свойства некоторых веществ, содержащих селен [8 – 11], например, алкилселенонафтиридин [12; 13]. Авторы считают, что антиоксидантные свойства селена реализуются через специфические селенопротеины [8 – 10]. Исследованиями на животных установлено, что недостаток селена вызывает кардиомиопатию и внезапную смерть. У людей недостаток селена является этиологическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии [8; 9; 14]. Однако на сегодняшний день недостаточно изучены механизмы кардиопротекторного действия ИПС и роль селенопротеинов в повышении толерантности миокарда к НМ.

Цель работы – определить влияние селенопротеина – алкилселенонафтиридина (АСНР) – на эффективность ишемического предсостояния в повышении резистентности организма и морфофункциональной адаптации сердца к некоронарогенному некрозу миокарда.

Исследование проведено на 80 крысах-самцах линии Wistar. В контрольную группу вошло 10 интактных животных. В опытную – 70 крыс. 1-я опытная группа (10 крыс) – моделировали ИПС, для чего их содержали 30 – 40 мин в гипоксической среде с 10 об. % O<sub>2</sub>. 2-я опытная группа (10 крыс) – моделировали некоронарогенный НМ введением токсичной дозы 0,1% адреналина из расчета 0,25 мл на 100 г массы

животного. 3-я и 4-я опытные группы (20 крыс) – моделировали НМ сразу после моделирования ИПС – в ИПС-I (10 крыс) и через 24 часа после моделирования ИПС – в ИПС-II (10 крыс). 5-я опытная группа (10 крыс) – изучали морфофункциональные показатели после 7-дневного введения АСНР *per os* (№ 7498352, «Справочник Бельштейна»), смешанного со шпротным паштетом. Суточная доза составляла 180 мкг/100 г [14]. 6-я опытная группа (10 крыс) – моделировали НМ на фоне введения АСНР. 7-я опытная группа (10 крыс) – моделировали НМ после ИПС на фоне введения АСНР. Содержание воды (гидратация) в миокарде определяли у пяти животных каждой исследуемой группы по Ю. В. Исакову и М. В. Ромасенко (1986) [15].

У животных всех групп изучали содержание воды в миокарде правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ) сердца. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. Содержание и уход за животными (включая эвтаназию) осуществляли с соблюдением принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1985), а также решения Первого национального конгресса о биоэтике (Киев, 2001).

В стадии ИПС-1 содержание воды в ПЖ было в 1,005 раза меньше, чем в ЛЖ. В сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ в 1,022 раза. В стадии ИПС-2 в сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ в 1,009, а в ЛЖ – в 1,020. При сопоставлении с данными, определенными в стадии ИПС-1, обнаружили понижение содержания воды в ПЖ в –1,012, а в ЛЖ – в –1,012 раза (табл. 1).

После моделирования НМ содержание воды в ПЖ было в –1,001 раза меньше, чем в ЛЖ. В сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ в 1,037 раза, а в ЛЖ – в 1,045 раза. После моделирования некоронарогенного НМ гибло 40% животных. После моделирования НМ в стадии ИПС-1 в сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ в 1,040 раза, а в ЛЖ – в 1,059 раза. Оказалось, что содержание воды в ПЖ повысилось в сравнении с показателями, определенными в стадии ИПС-1 в 1,018 раза, а в ЛЖ – в 1,024. В сравнении с показателями, определенными после моделирования НМ, в ПЖ содержание воды повысилось в  $1,003 \pm 0,002$  раза. После моделирования некоронарогенного НМ в ИПС-I гибло 60% животных. После моделирования НМ в стадии ИПС-2 содержание воды в ПЖ было в –1,003 раза меньше, чем в ЛЖ. В сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ и ЛЖ в 1,030 раза и в 1,041 раза соответственно (табл. 1). Содержание воды повысилось в сравнении с показателями, определенными в стадии ИПС-2 в ПЖ и ЛЖ в 1,020 раза. В сравнении с показателями, определенными после

моделирования НМ, в ПЖ содержание воды понизилось в  $-1,007$  раза, а в ЛЖ – в  $-1,004$  раза. Содержание воды в ПЖ понизилось в сравнении с показателями, определенными после моделирования НМ в стадии ИПС-1 в  $-1,011$  раза, а в ЛЖ – в  $-1,018$ . После моделирования НМ в ИПС-II выживало 100% животных.

Таблица 1

**Содержание воды (гидратация) в миокарде желудочков сердца животных контрольной и опытных групп (%)**

Группы животных	Гидратация желудочков сердца			
	Правый		Левый	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Контрольная	80,66	0,29	80,04	0,35
ИПС-1	82,40	0,16	82,82	0,42
ИПС-2	81,42	0,29	81,66	0,53
НМ	83,82	0,45	83,82	0,45
ИПС-1 + НМ	83,90	0,28	84,78	0,26
ИПС-2 + НМ	83,08	0,78	83,30	0,48
Se	81,90	0,64	81,84	0,75
Se + НМ	83,04	0,39	83,94	0,46
Se + ИПС-1 + НМ	83,02	0,34	82,82	0,14

*Примечание:* ИПС-1 и ИПС-2 – ишемическое предстояние по стадиям; НМ – моделирование НМ; ИПС-1+НМ – моделирование НМ сразу после окончания моделирования ИПС; ИПС-2+НМ – моделирование НМ через 24 часа после окончания моделирования ИПС; Se – введение АСНР интактным животным

После 7-дневного введения АСНР содержание воды в ПЖ было в 1,001 раза больше, чем в ЛЖ. В сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ и ЛЖ в 1,015 и 1,025 раза соответственно. При моделировании НМ после 7-дневного введения АСНР содержание воды в ПЖ было в  $-1,011$  раза меньше, чем в ЛЖ. В сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ в 1,01 раза, а в ЛЖ – в 1,026 раза. Содержание воды в ПЖ понизилось в сравнении с показателями, определенными моделированием НМ в  $-1,007$  раза, а в ЛЖ повысилось в 1,003 раза. После моделирования некроза миокарда с предшествующим введением АСНР гибло 20% животных. После моделирования НМ в стадии ИПС-1 с предварительным 7-дневным введением АСНР содержание воды в ПЖ было в 1,002 раза больше, чем в ЛЖ. В сравнении с контролем выявлено повышение содержания воды в миокарде ПЖ в 1,014 раза. В ПЖ содержание воды практически было на уровне показателей, определенных после моделирования НМ в стадии ИПС-1. В ЛЖ определено понижение содержания воды в  $-1,013$  раза. В сравнении с показателями, определенными после моделирования НМ, в ПЖ содержание воды понизилось в  $-1,008$  раза, а в ЛЖ – в  $-1,013$  раза.

Положительная динамика определялась после моделирования НМ в стадии ИПС-I с предварительным введением АСНР. Гибель животных в этом случае составляла 30%. Содержание воды в ПЖ понизилось в сравнении с показателями, определенными после моделирования НМ в стадии ИПС-1 и в стадии ИПС-1 с предварительным 7-дневным введением АСНР в -1,011 раза, а в ЛЖ – в -1,024. В процессе исследования выявлено, что практически во всех случаях содержание воды в ПЖ было меньше, чем в ЛЖ. Исключением были показатели у животных контрольной группы и после моделирования НМ в стадии ИПС-1 с предварительным введением АСНР.

Таким образом, проведенное исследование впервые «*in vivo*» установило положительное кардиопротекторное действие влияния алкилселенонафтиридина на ишемическое предсостояние; повышение резистентности сердца и организма в целом к некрозу миокарда уже в первой стадии ишемического предсостояния. Это проявлялось, в частности, в том, что при моделировании НМ на фоне введения АСНР гибло 20% животных, а без введения – 40%. При моделировании НМ в первой стадии ИПС после введения АСНР гибель животных составила 30%, а без введения – 60%. Позитивная динамика функциональных показателей проявлялась в том, что содержание воды в миокарде желудочков сердца повышалось во всех сериях эксперимента по сравнению с контролем и в большей степени после моделирования некроза миокарда в первой стадии ишемического предсостояния.

#### Список использованной литературы

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология / Е. Н. Амосова. – Киев : Здоров'я, 1998. – 711 с.
2. Лутай М. И. Клиническое значение гибернированного миокарда: методы диагностики и лечебные подходы / М. И. Лутай, Ю. Ю. Борсук // Укр. мед. журн. – 2000. – № 4 (18). – С. 12 – 18.
3. Некрасов С. Ю. Морфофункціональна адаптація серця до стомлення і розвитку некрозу міокарда до та після гіпоксичного тренування (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / С. Ю. Некрасов. – Х., 2006. – 18 с.
4. An essential role of the JAK-STAT pathway in ischemic preconditioning / Y. T. Xuan, Y. Guo, H. Han et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98, No. 16. – P. 9050 – 9055.
5. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia / A. Elsasser, M. Schlepper, W. P. Klovekorn et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96, No. 9. – P. 2920 – 2931.
6. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance / F. Tomai, F. Crea, L. Chiariello, P. A. Gioffre // Circulation. – 1999. – Vol. 100, No. 5. – P. 559 – 563.
7. Selenium protects cerebral ischemia in rat brain mitochondria / M. A. Ansari, A. S. Ahmad, M. Ahmad et al. // Biol. Trace. Elem. Res. – 2004. – Vol. 101, No. 1. – P. 73 – 86.
8. Alissa E. M. Dietary macronutrient

intake of Saudi males and its relationship to classical coronary risk factors / E. M. Alissa, S. M. Bahijri, G. A. Ferns // Saudi. Med. J. – 2005. – Vol. 26, No. 2. – P. 201 – 207. **9. Chen J.** Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases/ J. Chen, M. J. Berry // J. Neurochem. – 2003. – Vol. 86, No. 1. – P. 1 – 12. **10. Chen J.** Effects of selenium and zinc on the DNA damage caused by fluoride in pallium neural cells of rats/ J. Chen, X. Chen, K. Yang // Wei. Sheng Yan Jiu. – 2000. – Vol. 29, No. 4. – P. 216 – 217. **11. The effect** of selenium and vitamin E on microvascular permeability of rat organs / E. Demirel-Yilmaz, D. Dincer, G. Yilmaz, B. Turan // Biol. Trace Elem. Res. – 1998. – Vol. 64, No. 1 – 3. – P. 161 – 168. **12. Исследование** антиоксидантных свойств новых органических гетероциклических соединений / С. Е. Овсянников, В. Д. Дьяченко, Р. П. Ткачев и др. // Вісн. Луган. нац. пед. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2008. – № 2 (141). – С. 61 – 71. **13. Роман С. В.** Влияние добавок производных 7-алкилселено-1,6-нафтиридина на перекисное окисление липидов в гомогенатах печени крыс / С. В. Роман, В. Д. Дьяченко, Т. Н. Овсянникова // Вісн. Луган. нац. пед. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2004. – № 4 (72). – С. 86 – 92. **14. Allan C. B.** Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium / C. B. Allan, G. M. Lacourciere, T. C. Stadtman // Annu. Rev. Nutr. – 1999. – Vol. 19. – P. 1 – 16. **15. Исаков Ю. В.** Влияние гипербарической оксигенации на содержание общей воды в мозговой ткани при экспериментальном травматическом отеке мозга / Ю. В. Исаков, М. В. Ромасенко // Вопр. нейрохирургии. – 1986. – № 1. – С. 25 – 27.

**Станішевська Н. В. Вміст води в міокарді шлуночків серця при моделюванні некоронарогенного некрозу після введення алкілселенонафтиридину**

Дослідження було проведено на білих щурах лінії Wistar. Вивчали вміст води в міокарді шлуночків серця. Уперше було визначено, що ішемічний передстан та дозоване введення алкілселенонафтиридину підвищують резистентність серця, що проявляється зниженням летальності при моделюванні некрозу міокарда та позитивними ознаками функціональних змін. Позитивна динаміка функціональних показників проявлялася в тому, що вміст води в міокарді шлуночків серця підвищувався в усіх серіях експерименту порівняно з контролем та більшою мірою після моделювання некрозу міокарда в першій стадії ішемічного передстану.

*Ключові слова:* ішемічний передстан, некроз міокарда, резистентність міокарда, селенопротеїн, алкілселенонафтиридин.

**Станишевская Н. В. Содержание воды в миокарде желудочков сердца при моделировании некоронарогенного некроза после введения алкилселенонафтиридина**

Исследование было проведено на белых крысах линии Wistar. Было изучено содержание воды в миокарде желудочков сердца. Впервые было установлено, что ишемическое предстояние и дозированное введение алкилселенонафтиридина повышают резистентность сердца, что проявляется снижением летальности при моделировании некроза миокарда и позитивными признаками функциональных изменений. Позитивная динамика функциональных показателей проявлялась в том, что содержание воды в миокарде желудочков сердца повышалось во всех сериях эксперимента по сравнению с контролем и в большей степени после моделирования некроза миокарда в первой стадии ишемического предстояния.

*Ключевые слова:* ишемическое предстояние, некроз миокарда, резистентность миокарда, селенопротеин, алкилселенонафтиридин.

**Stanishevskaya N. V. The Water Content in the Myocardium of the Heart Ventricles after Modeling of Noncoronarogenic Necrosis with Entering of Alkilselenonaftiridinum**

The study was carried out on the white Wistar rats. The water content in the myocardium of the heart ventricles was studied by U. V. Isakov and M. V. Romasenko in all experimental series. Noncoronarogenic necrosis was simulated by introduction of the toxic dose 0,1% epinephrine. For the first time it was determined ischemic precondition and entering of alkilselenonaftiridinum (ASNR) increases the resistance of the heart, that comes to reduce mortality and shows positive functional changes after the modeling of the necrosis of myocardium. This is manifested that the modeling of myocardial necrosis with entering ASNR perished 20% of the animals and without entering – 40%. The modeling of myocardial necrosis in the first step of IPC after the entering of ASNR animal mortality reached 30%, without introduction of – 60%. Positive dynamics of functional scores manifested in the fact that the water content in the myocardium of the heart ventricles was increased in all experimental series, compared to the control and to a greater extent after the modeling of the necrosis of myocardium in ischemic precondition first step.

*Key words:* ischemic precondition, necrosis of myocardium, myocardial resistance, selenoprotein, alkilselenonaftiridinum.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2013 р.

Прийнято до друку 26.06.2013 р.

Рецензент – д. мед. н., проф. О. А. Виноградов.