

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОФЛАВИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

В. В. Бульон, Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов, А. Л. Коваленко, Л. Е. Алексеева¹

Изучено лечебное действие комплексного препарата цитофлавина при инфаркте миокарда у крыс, вызванном окклюзией коронарной артерии. Показано корригирующее влияние препарата на энергетический обмен, активность перекисного окисления липидов и систему антиоксидантной защиты ишемизированного миокарда. Цитофлавин способствовал более благоприятному течению ишемических и некротических процессов, оптимальной организации зон некроза.

Ключевые слова: ишемия миокарда, цитофлавин, неотон

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе ишемического повреждения сердца ключевая роль принадлежит гипоксии. Недостаток кислорода в тканях приводит к подавлению аэробного образования энергии, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушению гомеостаза кальция, являющегося важным регулятором клеточного метаболизма [7, 9, 13]. В связи с этим фармакотерапия ишемизированного миокарда требует рационального использования средств, уменьшающих указанные метаболические сдвиги как в ишемическом, так и постишемическом периодах. В этом плане эффективными лекарственными препаратами могут быть антигипоксанты и антиоксиданты, способные, как минимум, обеспечить коррекцию энергетического обмена и стабилизировать мембранные структуры кардиомиоцитов [2, 3, 8, 15].

Целью настоящей работы явилось изучение коррекции последствий ишемического повреждения сердца цитофлавином, созданным НТФФ “Полисан”. Цитофлавин — комплексный препарат, в состав которого входят янтарная кислота (500 мг), рибоксин (100 мг), никотинамид (50 мг), рибофлавин-мононуклеотид (10 мг), N-метилглукзамин — солибилизатор (825 мг) и вода для инъекций (до 5 мл).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 100 беспородных белых крысах-самцах массой 180 – 200 г. Ишемическое повреждение сердца моделировали окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка [16]. Цитофлавин (1,5 мл/кг) и препарат сравнения неотон (150 мг/кг) — экзогенный креатинфосфат (КФ) — вводили внутривенно 2 раза в день в течение трех суток с момента перевязки артерии. Контрольные животные получали плацебо (физиологический раствор).

В ишемической зоне сердца оценивали состояние энергетического обмена по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и

лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [5, 6], а также по содержанию КФ и АТФ [1, 14]. Об интенсивности ПОЛ судили по концентрации малонового диальдегида (МДА) [12]. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и содержанию восстановленного глутатиона [4, 11].

Для морфологической оценки ишемизированного участка миокарда срезы сердца окрашивали двумя способами: гематоксилином и эозином, а также ГОФПК (гематоксилин, окись ртути, фуксин, пикриновая кислота).

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

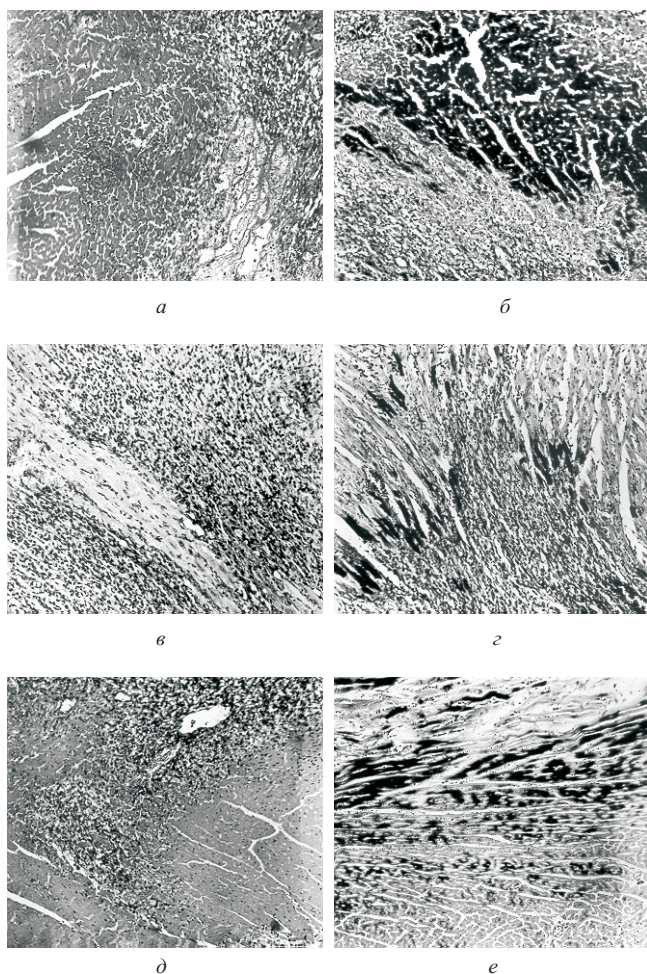
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования (таблица) показали, что при экспериментальной ишемии в сердце снижалась активность СДГ на 32% и ЛДГ на 40%. Эти данные говорят о подавлении аэробного и выключении “аварийного” гликолитического механизмов образования энергии. Отмеченные изменения в энергетическом обмене приводили к снижению содержания КФ и АТФ на 40 и 36% соответственно.

Наряду с нарушением энергетического метаболизма в ишемизированном миокарде увеличивалась интенсивность ПОЛ. Это проявлялось увеличением концентрации МДА на 107%. Одновременно угнеталась система антиоксидантной защиты — падали активность СОД на 34% и содержание восстановленного глутатиона на 43%. Обнаруженные метаболические нарушения могут приводить к необратимому повреждению мембранных и сократительных структур кардиомиоцитов и, в конечном счете, к гибели клеток [9].

Морфологическое исследование выявило прогрессирующий, неблагоприятно текущий характер ишемического процесса в сердце (рисунок, а, б). Так, большая часть ишемических повреждений завершалась образованием некротических очагов, сливающихся в поля. Некротизация участков ишемии сопровождалась осложнениями: миомаляцией, фиброзным перикардитом, пристеночным тромбозом, дилатацией полостей сердца. Процессы организации при таком течении инфаркта миокарда ограничивались периферической зо-

¹ Отдел нейрофармакологии (руководитель — член-корр. РАМН Н. С. Сапронов) НИИ экспериментальной медицины РАМН и научно-технологическая фармацевтическая фирма “Полисан”, Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.



Влияние цитофлавина и неотона на морфологическую картину ишемизированного участка миокарда.

a — контроль: обширные, сливающиеся очаги коагуляционного некроза (инфаркта с очаговой миомаляцией и вторичной колликвацией). Окр. гематоксилин и эозин. $\times 120$;

б — контроль: обширные зоны ишемического повреждения кардиомиоцитов за пределами некротических очагов. Окр. ГОФПК. $\times 120$;

в — лечение цитофлавином: субтотальное замещение очагов некроза молодой соединительной тканью, выраженная дифференцировка фибропластов, развитие волокнистых структур. Окр. гематоксилин и эозин. $\times 120$;

г — лечение цитофлавином: нерегулярные, мелкоочаговые ишемические повреждения кардиомиоцитов. Окр. ГОФПК. $\times 120$;

д — лечение неотоном: очаги коагуляционного некроза с организацией — разрастание грануляционной ткани вокруг и между некротическими очагами; грануляционная ткань без выраженных проявлений созревания. Окр. гематоксилин и эозин. $\times 120$;

е — лечение неотоном: крупно- и мелкоочаговые ишемические повреждения за пределами инфаркта. Окр. ГОФПК. $\times 120$.

ной некроза, где разрасталась незрелая соединительная ткань. При этом за пределами некротических очагов возникали новые зоны ишемического повреждения, свидетельствующие о прогрессирующей процессу и возможности его рецидивирования.

Цитофлавин, использованный для коррекции последствий ишемического воздействия, положительно влиял на энергетический обмен сердца. Он повышал активность СДГ и ЛДГ, устранял энергодифицит в

ишемически поврежденном миокарде. Под влиянием цитофлавина снижалась интенсивность ПОЛ и восстанавливалась поврежденная система антиоксидантной защиты, препятствующая проявлению повреждающего действия свободных радикалов на мембранные структуры клеток [8].

Цитофлавин оказывал существенное позитивное влияние на морфологическую картину ишемизированного участка миокарда (см. рисунок, *в*, *г*). Она характеризовалась более благоприятным течением ишемических и некротических процессов: четкое отграничение зон некроза от окружающей ткани и отсутствие их слияния в поля, субтотальное замещение даже крупных некротических очагов соединительной тканью. Соединительная ткань, разобщающая и замещающая некротические участки, составляла обширные поля. Отмечалась выраженная тенденция к созреванию соединительной ткани к исходу инфаркта миокарда в крупноочаговый склероз с последующим рубцеванием. За пределами организующихся некротических очагов отсутствовали или имелись лишь мелкоочаговые ишемические повреждения, что означает невозможность рецидивирования некротического процесса в миокарде. При терапии цитофлавином отсутствовали случаи осложненного течения инфаркта миокарда.

Сравнительная оценка метаболических эффектов цитофлавина и неотона, оказывающего защитное действие на энергетический метаболизм, сократительную функцию и структурную целостность кардиомиоцитов [10], показала сопоставимое корректирующее их действие на энергетический обмен, активность ПОЛ и систему антиоксидантной защиты ишемизированного миокарда. Однако корректирующее влияние неотона на структурные изменения ишемизированного участка миокарда было менее выражено, чем у цитофлавина (см. рисунок, *д*, *е*). У большинства животных, получавших неотон, отмечались признаки стабилизации и организации некроза, а также разобщение и замещение некротических очагов молодой соединительной тканью. При лечении неотоном наблюдались единичные случаи осложненного течения ишемического процесса в виде очаговой вторичной колликвации и перикардита.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что фармакотерапия ишемического повреждения сердца цитофлавином является эффективной в плане купирования метаболических и структурных изменений в этом органе. Причем цитофлавин, в состав которого входят соединения, обладающие антигипоксической и антиоксидантной активностью [8], является более эффективным при коррекции морфологических показателей этого повреждения, чем неотон.

ВЫВОДЫ

1. Цитофлавин оказывает выраженный противоишемический эффект:

Влияние цитофлавина на показатели метаболизма ишемизированного миокарда ($M \pm m$)

Показатель	Интактная группа	72 ч ишемии		
		Плацебо (контроль)	Цитофлавин	Неотон
СДГ, нМ сукцината/мг белка · мин	3,5 ± 0,27	2,38 ± 0,12*	3,26 ± 0,21**	2,93 ± 0,17**
ЛДГ, мкМ НАДН/мг белка · мин	1,2 ± 0,03	0,72 ± 0,09*	1,20 ± 0,07**	1,11 ± 0,10**
АТФ, мкМ/г	2,8 ± 0,16	1,8 ± 0,06*	2,50 ± 0,18**	2,6 ± 0,20**
КФ, мкМ/г	4,0 ± 0,25	2,4 ± 0,10*	3,80 ± 0,30**	3,7 ± 0,35**
МДА, нМ/г	19,3 ± 0,28	39,9 ± 0,33*	21,1 ± 0,55**	21,2 ± 0,15**
СОД, А/мг белка	1,67 ± 0,10	1,10 ± 0,06*	1,60 ± 0,08**	1,42 ± 0,08**
ВГ, мкМ/г	36,9 ± 0,25	2,0 ± 0,56*	32,8 ± 0,24**	29,7 ± 0,32**

Примечание. Различия статистически значимы по отношению: * — к интактной группе; ** — к группе плацебо при $p < 0,05$. В каждой группе по 10 животных.

устраняет энергодифицит, снижает интенсивность перекисного окисления липидов и оказывает положительное влияние на систему антиоксидантной защиты в ишемизированном миокарде;

способствует благоприятному течению ишемических и некротических процессов, оптимальной организации зон некроза;

препятствует прогрессированию ишемических и некротических процессов, развитию осложненного течения инфаркта миокарда.

2. Противоишемический эффект цитофлавина по морфологическим показателям превосходит таковой неотона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. В. Воскобойникова, *Биохимия*, № 5, 1041 – 1045 (1966).
2. В. В. Гацура, *Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного сердца*, Москва (1993).
3. В. В. Гацура, В. В. Пичугин, Л. Н. Сернов, А. Д. Смирнов, *Кардиология*, № 11, 59 – 62 (1996).
4. Е. Е. Дубинина, Л. А. Сальникова, Л. Ф. Ефимова, *Лаб. дело*, № 10, 30 – 33 (1983).
5. Н. Д. Ещенко, *Методы биохимических исследований*, М. И. Прохорова (ред.), ЛГУ, Ленинград (1982), сс. 224 – 226.

6. Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский, *Методы биохимических исследований*, М. И. Прохорова (ред.), ЛГУ, Ленинград (1982), сс. 210 – 212.
7. Л. Д. Лукьянова, *Бюл. exper. биол.*, № 9, 244 – 255 (1997).
8. В. Д. Лукьянчук, Л. В. Савченкова, *Exper. и клин. фармакол.*, № 4, 72 – 79 (1998).
9. Ф. З. Меерсон, *Патогенез и предупреждение ишемических и стрессорных повреждений сердца* (1984).
10. Н. Б. Перепеч, А. О. Недошивин, А. Э. Кутузова, *Кардиология: успехи, проблемы, задачи*, Санкт-Петербург (1994), сс. 155 – 156.
11. Ф. Е. Путилина, *Методы биохимических исследований*, М. И. Прохорова (ред.), ЛГУ, Ленинград (1982), сс. 183 – 187.
12. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, В. Н. Орехович (ред.), Москва (1977), сс. 66 – 68.
13. P. Cserehely, I. Pemzes, and S. Toth, *Experientia*, **26**(9 – 10), 976 – 979 (1995).
14. A. Ennor and H. Rosenberg, *Biochem. J.*, **51**, 606 – 610 (1952).
15. A. G. Panassian, G. Grigorian, Akopov, et al., *Biochemic. Pharmacol.*, **53**(11), 1753 – 1755 (1997).
16. H. Selye, E. Bayusz, S. Crasso, and P. Mendell, *Angiologia*, **11**, 398 – 407 (1960).

Поступила 07.02.2001

CYTOFLAVINE CORRECTION OF ISCHEMIC MYOCARDIAL DAMAGE CONSEQUENCES

V. V. Bul'on, L. K. Khnychenko, N. S. Sapronov, A. L. Kovalenko, and L. E. Alekseeva

Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, ul. akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376 Russia

The possibility of using a combined preparatin cytoflavine was studied on rats with myocardial infarction induced by coronary artery occlusion. The drug produces a positive action upon the energy exchange and the lipid peroxidation process and normalizes functioning of the system of antioxidant protection of the ischemized myocardium. Cytoflavine treatment led to a more favorable course of ischemic and necrotic processes and optimum organization of the necrosis zones