

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ЗАТЕБРАДИНА ПРИ ЕГО ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У КРЫС

И. Б. Цорин, И. П. Палка, Г. Г. Чичканов, В. С. Кудрин, П. М. Клодт, А. В. Сорокина, И. А. Мирошкина¹

В опытах на крысах показано, что специфическое брадикардическое средство затебрадин при его введении в течение 21 дня в условиях инфаркта миокарда уменьшает выраженность некротических изменений в сердечной мышце, оцениваемых по частоте возникновения комплекса QS на ЭКГ. Морфологическое исследование свидетельствует об уменьшении выраженности дистрофических процессов в миокарде. Препарат в таких условиях не влияет на насосную и сократительную функции сердца, при этом нормализует подавленную при инфаркте миокарда реакцию среднего ускорения кровотока в аорте на нагрузку объемом, т.е. противодействует развитию скрытой сердечной недостаточности. Затебрадин восстанавливает сниженный в этих условиях уровень норадреналина в сердечной мышце и увеличивает его содержание в гипоталамусе и стволе мозга. При этом уменьшаются соотношения дезоксифенилуксусная кислота/дофамин и гомованилиновая кислота/дофамин.

Ключевые слова: затебрадин, специфические брадикардические средства, инфаркт миокарда, норадреналин, катехоламины

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы получены многочисленные доказательства того, что высокая частота сердечных сокращений является главным предиктором заболеваемости и смертности при основных сердечно-сосудистых заболеваниях — ИБС, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности [11]. Существует тесная корреляция между частотой сердечных сокращений и прогнозом этих заболеваний. Вот почему в настоящее время внимание клиницистов привлекают специфические брадикардические средства, уменьшающие частоту сокращений сердца. Воздействуя на электрофизиологию пейсмекерных клеток синусного узла и уменьшая скорость медленной диастолической деполяризации, они значительно уменьшают частоту сердечных сокращений и при этом не оказывают выраженного влияния на такие важные показатели гемодинамики и деятельности сердца как артериальное давление, сократительная функция сердечной мышцы и др. [11, 17]. В этом отношении они имеют значительные преимущества перед классическими препаратами, применяемыми в кардиологической клинике и также вызывающими брадикардию — β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, на фоне приема которых, осо-

бенно во время ишемии миокарда, отмечается снижение сократительной функции сердечной мышцы, а также гипотензия.

Одним из первых препаратов такого типа действия явился затебрадин. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что этот препарат обладает выраженным противоишемическим и антиаритмическим действием [13, 14, 18, 20]. Как установлено в наших более ранних исследованиях, этот препарат, введенный внутривенно в дозе 0,5 – 1 мг/кг, вызывает длительную брадикардию, увеличивает вариабельность сердечного ритма, обладает выраженным противofiбрилляторным действием. В продолжение этих исследований представлялось интересным изучить влияние затебрадина на течение экспериментального инфаркта миокарда у крыс при его длительном (3-недельном) введении.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180 – 200 г. Инфаркт миокарда воспроизводили по [19]. Ложнооперированным животным не перевязывали коронарную артерию.

Препарат вводили внутрибрюшинно 1 раз в сутки в течение 21 дня в дозе 1 мг/кг. Первую инъекцию осуществляли сразу после операции. В контрольных сериях экспериментов вводили эквивалентные объемы физиологического раствора.

Через 21 день у крыс, наркотизированных внутрибрюшинно уретаном (1300 мг/кг), с помощью компьютерного ветеринарного электрокардиографа По-

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян), лаборатория нейрохимической фармакологии (зав. — В. С. Кудрин), лаборатория лекарственной токсикологии (зав. — чл.-кор. РАМН А. Д. Дурнев) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

ли-Спектр-8/В фирмы “Нейрософт” (Россия), соединенного с персональным компьютером Pentium IV, регистрировали ЭКГ в трех стандартных отведениях. Обработку электрокардиограмм проводили с помощью специальной программы, предназначенной для электрокардиографического исследования у различных видов животных, в том числе крыс. Измеряли интервалы RR, PQ, QT, продолжительность комплекса QRS; QT_c ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$), амплитуду зубца Q. Рассчитывали коэффициент вариации сердечного ритма (CV%), вариационный размах (BP) RR, индекс напряжения регуляторных систем (ИН) по Р. М. Баевскому [2]. В условиях искусственной вентиляции легких и открытой грудной клетки с помощью электромагнитного метода регистрировали фазовую кривую кровотока в восходящей части дуги аорты. В опытах использовали электромагнитный измеритель потока крови MFV-1200 фирмы “Nihon Kohden” (Япония). Проводя фазовый анализ кровотока в аорте, рассчитывали следующие показатели гемодинамики и деятельности сердца: частоту сердечных сокращений, систолический и сердечный выброс, среднее ускорение кровотока в аорте. Системное артериальное давление измеряли электроманометром в левой сонной артерии. Регистрацию деятельности сердца в электронном виде осуществляли с помощью аналого-цифрового преобразователя на компьютере Pentium IV.

Для изучения компенсаторных возможностей миокарда в условиях перегрузки животным в бедренную вену одномоментно вводили 1 мл физиологического раствора. Запись показателей деятельности сердца и гемодинамики проводили сразу и через минуту после введения.

В конце эксперимента у животных извлекали сердце, гипоталамус и ствол мозга, замораживали в жидком азоте и взвешивали. В этих структурах с помощью ВЭЖХ определяли содержание катехоламинов [6].

Всего было проведено 4 серии экспериментов (70 крыс): 1 — ложнопериорированные животные (15 крыс) — контроль; 2 — животные с инфарктом миокарда (20 крыс) — контроль; 3 — животные с инфарктом миокарда (20 крыс), получавшие затебрадин; 4 — ложнопериорированные животные (15 крыс), также получавшие затебрадин в дозе 1 мг/кг.

Для оценки гистологической картины часть сердец фиксировали в 10 % растворе формалина. С помощью замораживающего микротомы получали поперечные срезы сердца, взятые с трех уровней — верхушки, середины, основания, толщиной 15–20 микрон. В дальнейшем срезы окрашивали по стандартным методикам — галлоцианином-эозином и пикрофуксином-эозином по Ван-Гизону. Полученные микропрепараты изучали в проходящем свете. Морфометрическую оценку проводили с помощью сетки Автандилова [1] и окуляр-микрометра.

Полученные данные обрабатывали статистически. Нормальность распределения проверяли с помощью

критерия Шапиро-Уилкса. Статистическую значимость изменений показателей гемодинамики и деятельности сердца, содержания катехоламинов в тканях определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Дункана, а также дисперсионного анализа для повторных измерений и критерия множественных сравнений по Даннету. Для обработки показателей ЭКГ использовали метод Краскела-Уоллиса и критерий множественных сравнений по Данну, а также методы Манна-Уитни и точной вероятности Фишера, с помощью которого статистически обрабатывали данные о количестве животных, имевших комплексы QS на ЭКГ. Все критерии двухсторонние при уровне значимости $p = 0,05$ [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 21 день после операции у контрольных крыс с инфарктом миокарда, в отличие от ложнопериорированных животных, на ЭКГ, хотя бы в одном из трех стандартных отведений, наблюдался глубокий зубец Q. Следует особо отметить, что в 10 экспериментах из 12 регистрировался комплекс QS. Такие изменения на ЭКГ свидетельствуют о трансмуральном инфаркте миокарда. По остальным показателям ЭКГ и variability ритма сердца контрольные крысы с инфарктом миокарда не отличались от контрольных ложнопериорированных животных. Отсутствие изменений интервалов RR, PQ, QT_c и комплекса QRS указывает на то, что через 21 день после возникновения инфаркта миокарда у крыс не выявляются заметные нарушения автоматии сердца (RR), проведения возбуждения по предсердиям (PQ) и желудочкам (QRS) и длительности реполяризации миокарда желудочков (QT_c). В условиях трехнедельного инфаркта миокарда, по-видимому, отсутствуют изменения соотношения тонуса симпатической и парасимпатической систем, о чем свидетельствуют неизменные показатели variability ритма сердца [2].

У крыс с инфарктом миокарда, получавших затебрадин в дозе 1 мг/кг в день в течение 21 дня, также наблюдался глубокий зубец Q, который, однако, был менее выражен по сравнению с контрольной группой. Так, если в контрольной серии медиана выборки этого зубца равнялась $-0,15$ мВ (25–75 % процентиля: $-0,22$ ÷ $-0,11$ мВ), то у животных с инфарктом миокарда, получавших препарат, этот показатель составлял лишь $-0,07$ мВ ($-0,13$ ÷ $-0,02$ мВ; по критерию Манна-Уитни $p = 0,0556$). Количество животных с комплексом QS на ЭКГ в этой серии экспериментов было значительно меньше (2 из 7, $p = 0,045$). Остальные показатели ЭКГ и variability сердечного ритма не отличались от таковых по сравнению с контрольной серией крыс с инфарктом миокарда. Эти данные свидетельствуют о том, что изучаемый препарат уменьшает интенсивность некрогического поражения

миокарда в очаге ишемии и не вызывает через сутки после последнего введения стойких изменений автоматии сердца, проводимости по предсердиям и желудочкам, длительности реполяризации миокарда желудочков, соотношения тонуса симпатической и парасимпатической систем [2]. У ложнооперированных крыс затебрадин при введении в течение 21 дня также не вызывал значительных стойких изменений ЭКГ.

Таким образом, затебрадин при введении в течение 21 дня уменьшает выраженность электрокардиографических признаков некроза миокарда. Препарат не нарушает автоматизм сердца и проведение возбуждения по предсердиям и желудочкам, не изменяет вариабельность сердечного ритма.

Эксперименты, посвященные изучению влияния затебрадина на гемодинамику и деятельность сердца при его длительном введении, показали, что у контрольных крыс с 3-недельным инфарктом миокарда, по сравнению с ложнооперированными животными, значительно уменьшено ускорение кровотока в восходящей части дуги аорты, что свидетельствует об угнетении сократительной функции сердечной мышцы. Частота сердечных сокращений, артериальное давление, систолический и сердечный выброс у контрольных крыс с инфарктом миокарда значительно не отличались от показателей у ложнооперированных животных (табл. 1). Поддержание в условиях инфаркта миокарда насосной функции на достаточно высоком уровне, по всей вероятности, связано с компенсаторными процессами в условно-интактных зонах миокарда. В этом отношении наши данные согласуются с наблюдениями других исследователей [12, 16]. При длительном (21 день) введении крысам с инфарктом миокарда затебрадин в дозе 1 мг/кг в день не приводил к существенным изменениям среднего АД, ЧСС, систолического и сердечного выброса, сократительной функции сердца по сравнению с контрольными животными с инфарктом миокарда. Показатели гемодинамики и деятельности сердца у ложнооперированных крыс, получавших

затебрадин, не отличались от таковых у контрольных крыс, перенесших ложную операцию (табл. 1).

Таким образом, трехнедельный инфаркт миокарда у крыс сопровождается значительным угнетением сократительной функции. При этом систолический и сердечный выброс практически не изменяются, что свидетельствует об определенной компенсации постинфарктной сердечной недостаточности. Заттебрадин, при его длительном введении в этих условиях, не оказывает существенного влияния на показатели насосной и сократительной функций сердца по сравнению с контролем.

Нам представлялось интересным изучить влияние затебрадина на способность сердечной мышцы к адаптации в условиях ее повышенной работы, когда может проявиться скрытая сердечная недостаточность [8]. Наши опыты показали: если у ложнооперированных животных нагрузка объемом (1 мл физиологического раствора в вену) вызывала значительное увеличение среднего ускорения кровотока в аорте, систолического и сердечного выброса, то у контрольных крыс с инфарктом миокарда в ответ на нагрузку сократительная функция сердечной мышцы практически не изменялась. При этом реакция насосной функции миокарда оставалась такой же как у ложнооперированных животных (рисунок).

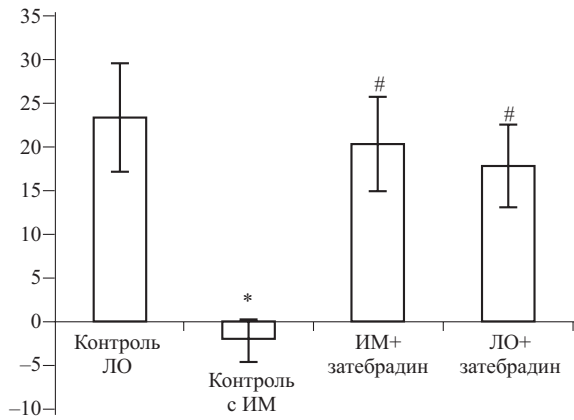
Затебрадин при длительном введении в условиях инфаркта миокарда нормализовал реакцию среднего ускорения в аорте на нагрузку объемом, при этом реакции систолического и сердечного выбросов изменялись незначительно (см. рисунок). Реакции на нагрузку у ложнооперированных крыс, получавших изучаемый препарат, не отличались от таковых у контрольных животных, перенесших ложную операцию.

Таким образом, затебрадин при длительном введении в условиях заживающего инфаркта миокарда восстанавливал реакцию сократительной функции сердца на нагрузку объемом. Такое действие препарата может быть связано с усилением компенсаторных процессов в условно-интактных зонах сердечной мышцы. Это в

Таблица 1. Влияние затебрадина (1 мг/кг в день, внутривенно) при его длительном введении (21 день) на показатели гемодинамики и деятельности сердца, $M \pm m$

Группа	n	Показатели гемодинамики сердца и деятельности сердца				
		ЧСС, уд. в минуту	АД, мм рт. ст.	Систолический выброс, мл	Сердечный выброс, мл/мин	Ускорение кровотока в аорте, см/с ²
Контроль, ложнооперированные крысы	7	314 ± 14	81,1 ± 6,4	0,195 ± 0,012	61,5 ± 5,0	6843 ± 752
Контроль, крысы с инфарктом миокарда	12	293 ± 14	72,7 ± 5,8	0,188 ± 0,013	55,3 ± 4,5	4827 ± 321*
Крысы с инфарктом миокарда, получавшие затебрадин	7	295 ± 19	68,1 ± 5,8	0,154 ± 0,013	45,8 ± 5,8	4317 ± 605*
Ложнооперированные крысы, получавшие затебрадин	6	281 ± 23	70,9 ± 9,5	0,219 ± 0,027	61,5 ± 7,6	6835 ± 921

Примечание. * — $p \leq 0,05$ — по отношению к ложнооперированному контролю. Здесь и в табл. 2–4 n — число животных в группе.



Изменение реакции среднего ускорения кровотока в аорте на нагрузку под влиянием затебрадина (1 мг/кг в день, внутривенно) при его введении в течение 21 дня в условиях экспериментального инфаркта миокарда у крыс.

По оси ординат – величина реакции среднего ускорения кровотока в аорте в % к исходному уровню. ЛО – ложнопериоперированные крысы, ИМ – инфаркт миокарда. * – $p \leq 0,01$ по отношению к ЛО контролю; # – $p \leq 0,01$ по отношению к контролю с ИМ.

определенной мере подтвердили наши морфологические исследования.

Гистологическая картина сердечной мышцы контрольных животных с инфарктом миокарда характеризовалась резкой сосудистой реакцией — полнокровием, околосоудистым отеком; в отдельных случаях обнаруживались признаки васкулитов. Большинство миокардиоцитов находилось в состоянии дистрофии, некоторые — некробиоза. На срезах в левом желудочке обнаруживался сформировавшийся соединительнотканый рубец, выраженный сильнее всего в срединной части органа. Вокруг соединительнотканного рубца, а местами и вокруг некробиотически измененных миокардиоцитов группировались полиморфноядерные нейтрофилы и лимфомакрофагальные элементы, а также единичные тучные клетки.

Гистологическое изучение сердец животных, получавших затебрадин, продемонстрировало сходную

картину. Однако в отличие от контрольных крыс с инфарктом миокарда у животных, получавших затебрадин, в условноинтактной зоне в значительно меньшей степени были выражены дистрофические процессы в миокардиоцитах, некробиотические изменения были единичны. У ложнопериоперированных крыс отмечена лишь сосудистая реакция в миокарде.

У животных с инфарктом миокарда, по сравнению с ложнопериоперированными крысами, наблюдалось расширение полости левого желудочка. Затебрадин уменьшал выраженность этого процесса.

Накопленные в настоящее время экспериментальные и клинические данные указывают на то, что одной из причин развития сердечной недостаточности и декомпенсации сердца является уменьшение содержания норадреналина (НА) в миокарде [7, 10]. В связи с этим представлялось интересным изучить влияние затебрадина на содержание катехоламинов в сердечной мышце и некоторых структурах мозга в условиях трехнедельного экспериментального инфаркта миокарда.

Опыты показали, что в этом случае в сердечной мышце резко снижается содержание НА. Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями, которые показали, что через 28 дней после окклюзии коронарной артерии в миокарде крыс значительно уменьшается содержание НА [7]. Затебрадин при длительном введении восстанавливает содержание этого нейромедиатора в миокарде до уровня, наблюдаемого у контрольных ложнопериоперированных крыс (табл. 2). Восстановление содержания НА, по-видимому, играет важную роль в поддержании адаптационной способности сердца на более высоком уровне.

Чем же обусловлено восстановление содержания НА в миокарде? Известно, что уменьшение содержания НА в ишемизированной сердечной мышце связано с дистрофическими и дегенеративными изменениями в адренергической нервной системе сердца, вызванными гипоксией. Важную роль играет также истощение запасов НА в симпатических терминалях, вызванное

Таблица 2. Влияние затебрадина (1 мг/кг в день, внутривенно) на содержание катехоламинов в миокарде крыс в условиях экспериментального инфаркта миокарда, $M \pm m$

Группа	n	Катехоламины и их метаболиты					
		НА, нмоль/г	ДОФУК, нмоль/г	ДА, нмоль/г	ГВК, нмоль/г	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Контроль — ложнопериоперированные крысы	6	11,93 ± 2,75	0,33 ± 0,11	0,31 ± 0,04	0,17 ± 0,09	1,409 ± 0,720	0,490 ± 0,212
Контроль — крысы с инфарктом миокарда	11	5,94 ± 0,53*	0,22 ± 0,07	0,21 ± 0,06	0,07 ± 0,01	1,693 ± 0,539	0,517 ± 0,096
Крысы с инфарктом миокарда, получавшие затебрадин	6	10,38 ± 0,69^	0,09 ± 0,02*	0,17 ± 0,04	0,07 ± 0,02	0,722 ± 0,215	0,480 ± 0,128
Ложнопериоперированные крысы, получавшие затебрадин	6	14,87 ± 2,22	0,14 ± 0,01	0,30 ± 0,11	0,09 ± 0,01	0,865 ± 0,277	0,589 ± 0,185

* — $p \leq 0,05$ по отношению к ложнопериоперированному контролю; ^ — $p = 0,057$ по отношению к контролю с инфарктом миокарда.

гиперфункцией и гипертрофией миокарда, возникающими в ответ на повреждение [9]. Как мы показали выше, затебрадин при длительном применении уменьшает выраженность электрокардиографических признаков некротизации миокарда. Такая способность препарата, по-видимому, может быть связана с поддержанием обмена катехоламинов в ишемизированном миокарде на более высоком уровне.

Однако возможны и другие причины увеличения содержания НА в ишемизированном сердце. Наши опыты показали, что под влиянием затебрадина уменьшается содержание диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в ишемизированном сердце и в миокарде ложнооперированных крыс, при этом наблюдается тенденция к уменьшению соотношения ДОФУК/дофамин (ДА) (табл. 2). Содержание ДА, гомованилиновой кислоты (ГВК) и их соотношение в миокарде под влиянием изучаемого препарата не изменялись. На основании этих данных можно предположить, что затебрадин, блокируя моноаминоксидазу (МАО), уменьшает распад ДА в миокарде и, следовательно, может увеличивать синтез НА. Блокада МАО также может уменьшать распад НА, что, в свою очередь, приведет к увеличению его содержания в ткани.

Это предположение подтвердили наши исследования, посвященные изучению влияния затебрадина на оборот катехоламинов в некоторых структурах мозга. Эксперименты показали, что в гипоталамусе затебрадин статистически значимо уменьшает содержание ГВК и соотношение ГВК/ДА, при этом уровень НА увеличивался (табл. 3). В стволе мозга под влиянием препарата статистически значимо увеличивалось содержание в ткани ДА и уменьшались соотношения ДОФУК/ДА и ГВК/ДА (табл. 4).

Одновременно под влиянием затебрадина увеличивалось содержание НА в стволе мозга. Эти данные также указывают на то, что затебрадин, по-видимому, блокирует МАО, которая участвует в процессе распада дофамина [5]. В катаболизме дофамина участвуют оба типа МАО (А и В), а в распаде НА — МАО типа А [5], поэтому на основании наших данных нельзя определить, какой тип МАО блокирует препарат. Для этого требуются дальнейшие исследования. Следует также отметить, что у контрольных крыс с инфарктом миокарда по сравнению с контрольными ложнооперированными животными в стволе мозга наблюдается увеличение содержания НА, что, по-видимому, связано с усилением активности ствольных структур мозга в условиях инфаркта миокарда (табл. 4).

Таблица 3. Влияние затебрадина (1 мг/кг в день, внутривенно) на содержание катехоламинов в гипоталамусе крыс в условиях экспериментального инфаркта миокарда, $M \pm m$

Группа	n	Катехоламины и их метаболиты					
		НА, нмоль/г	ДОФУК, нмоль/г	ДА, нмоль/г	ГВК, нмоль/г	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Контроль — ложнооперированные крысы	9	8,26 ± 0,44	0,49 ± 0,04	3,96 ± 0,31	0,21 ± 0,02	0,127 ± 0,008	0,053 ± 0,005
Контроль — крысы с инфарктом миокарда	13	9,97 ± 0,77	0,57 ± 0,05	5,16 ± 0,54*	0,26 ± 0,03	0,114 ± 0,007	0,055 ± 0,009
Крысы с инфарктом миокарда, получавшие затебрадин	11	10,17 ± 0,55	0,55 ± 0,06	4,05 ± 0,16 [#]	0,13 ± 0,01* [#]	0,137 ± 0,016	0,034 ± 0,004* [#]
Ложнооперированные крысы, получавшие затебрадин	9	10,72 ± 0,79*	0,49 ± 0,6	3,99 ± 0,14 [#]	0,13 ± 0,03* [#]	0,122 ± 0,014	0,034 ± 0,007* [#]

Примечание. Здесь и в табл. 4 различия статистически значимы ($p \leq 0,05$) по отношению: * — к ложнооперированному контролю; [#] — к контролю с инфарктом миокарда.

Таблица 4. Влияние затебрадина (1 мг/кг в день, внутривенно) на содержание катехоламинов в стволе мозга крыс в условиях экспериментального инфаркта миокарда, $M \pm m$

Группа	n	Катехоламины и их метаболиты					
		НА, нмоль/г	ДОФУК, нмоль/г	ДА, нмоль/г	ГВК, нмоль/г	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Контроль — ложнооперированные крысы	9	2,41 ± 0,16	0,72 ± 0,09	1,44 ± 0,13	0,19 ± 0,02	0,539 ± 0,110	0,137 ± 0,017
Контроль — крысы с инфарктом миокарда	13	2,80 ± 0,10*	0,88 ± 0,06	1,64 ± 0,10	0,22 ± 0,02	0,536 ± 0,029	0,138 ± 0,014
Крысы с инфарктом миокарда, получавшие затебрадин	11	2,86 ± 0,10*	0,76 ± 0,06	2,63 ± 0,20* [#]	0,23 ± 0,03	0,296 ± 0,020* [#]	0,086 ± 0,008* [#]
Ложнооперированные крысы, получавшие затебрадин	9	2,91 ± 0,12*	0,69 ± 0,08	2,17 ± 0,15* [#]	0,20 ± 0,03	0,318 ± 0,033* [#]	0,097 ± 0,013* [#]

Таким образом, затебрадин при его введении в течение 21 дня в условиях экспериментального инфаркта миокарда уменьшает выраженность электрокардиографических признаков некротического поражения миокарда, восстанавливает адаптивные способности сердца. Препарат уменьшает расширение полости левого желудочка и выраженность дистрофических процессов в условно-интактной зоне сердечной мышцы. Определенную роль в этих эффектах, по-видимому, играет его способность восстанавливать уровень НА в ишемизированной сердечной мышце. Затебрадин увеличивает содержание НА в гипоталамусе и стволе мозга, при этом отношения ДОФУК/ДА и ГВК/ДА уменьшаются.

ВЫВОДЫ

1. Затебрадин (введение в течение 21 дня в условиях экспериментального инфаркта миокарда у крыс) уменьшает степень некротизации сердечной мышцы. Под его влиянием снижается частота появления комплекса QS на ЭКГ, уменьшается расширение полости левого желудочка и выраженность дистрофических процессов в условно-интактной зоне миокарда.

2. Препарат при длительном введении в условиях экспериментального инфаркта миокарда у крыс не влияет на показатели гемодинамики и деятельности сердца, а также вариабельность сердечного ритма.

3. Затебрадин восстанавливает нарушенную реакцию среднего ускорения кровотока в аорте в ответ на нагрузку объемом, т.е. повышает адаптационную способность сердечной мышцы.

4. Затебрадин в условиях трехнедельного инфаркта миокарда восстанавливает сниженный уровень норадреналина в сердечной мышце и увеличивает его содержание в гипоталамусе и стволе мозга. При этом отношения ДОФУК/ДА и ГВК/ДА уменьшаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, К. Д. Салбиев, Л. М. Непомнящих, *Количественная морфология и мате-*

матическое моделирование инфаркта миокарда, Наука, Новосибирск (1984).

2. Р. М. Баевский, О. И. Кирилов, С. З. Клецкин, *Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе*, Наука, Москва (1984).
3. И. Гайдышев, *Анализ и обработка данных: специальный справочник*, СПб: Питер (2001).
4. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1998).
5. В. В. Горкин, *Аминоксидазы и их значение в медицине*, Медицина, Москва (1981).
6. В. С. Кудрин, И. И. Мирошниченко, К. С. Раевский, *Нейрохимия*, № 7, 3 – 8, (1988).
7. И. А. Латфулин, *Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при экспериментальном инфаркте миокарда*, Издательство Казанского университета, (1982).
8. Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, *Коронарная и миокардиальная недостаточность*, Медицина, Москва (1986).
9. Ю. С. Чечулин, *Поврежденное сердце*, Медицина, Москва (1975).
10. E. Braunwald, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **58**, 1063 – 1066, (1965).
11. X. Copie, K. Hnatkova, A. Staunton, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **27**, 270 – 276 (1996).
12. A. De Felice, R. Frering, and P. Horan, *Amer. J. Physiol.*, **257**, H289 – H296, (1989).
13. Y. Furukawa, Y. X. Xue, S. Chiba, et al., *Eur J. Pharmacol.*, **300**, 203 – 210 (1996).
14. C. Indolfi, B. D. Guth, N. Miura, et al., *Circulation*, **80**, 983 – 993 (1989).
15. J. M. Kalman, A. M. Tonkin, and J. M. Power, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, **272**, 85 – 93, (1995).
16. H. Kobayashi, C. E. Smith, F. M. Fouad-Tarazi, et al., *Cardiovas. Res.*, **23**, 842 – 851, (1989).
17. W. Kobinger, *Handbuch der experimental Pharmakologie*, Berlin, **89**, 423 – 452, (1989).
18. S. M. Lasker, D. Han, and R. P. Kline, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **29**, 562 – 569 (1997).
19. A. I. Selye, E. Bajuz, and S. Crasse, *Angiology*, **11**, 398 – 407, (1960).
20. T. Shinke, M. Takeuchi, H. Takaoka, and M. Yokoyama, *Jpn. Circ. J.*, **63**, 957 – 964 (1999).

Поступила 21.02.08

EFFECTS OF ZATEBRADINE ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION UNDER LONG-TERM TREATMENT CONDITIONS IN RATS

I. B. Tsorin, I. P. Palka, G. G. Chichkanov, V. S. Kudrin, P. M. Klodt, A. V. Sorokina, and I. A. Miroshkina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul.8, Moscow, 125315, Russia

A long-term (21 days) administration of the specific bradycardic agent zatebradine to rats with experimental myocardial infarction led to a decrease in the intensity of necrotic changes in the cardiac muscle as evaluated from the ECG-recorded QS complex incidence rate. Morphological studies provided evidence for reduced intensity of the dystrophic processes in myocardium. Under these conditions, the drug did not affect the pump and contractile heart functions. At the same time, zatebradine normalized the reaction of mean aorta blood flow acceleration to volume load (which was inhibited at myocardial infarction), that is, prevented the development of latent heart failure. Zatebradine restored the infarction-decreased norepinephrine (NE) level in cardiac muscle and increased NE content in hypothalamus and brainstem. Along with that, the ratios of deoxyphenylacetic acid/dopamine and homovanillic acid/dopamine were reduced.