

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА И ЛОЗАРТАНА НА РАЗМЕРЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, СРОДСТВО ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

С. В. Гацура¹, В. В. Зинчук²

Эналаприла малеат (0,1 и 0,5 мг/кг) и лозартан (0,5 и 2,5 мг/кг), вводимые внутривенно, снижали размеры зоны инфаркта миокарда у крыс на 22 – 32 % на фоне торможения перекисного окисления липидов по тесту МДА и Fe²⁺-индуцированной люминесценции. При исследовании сдвигов сродства гемоглобина к кислороду отмечено повышение сродства по тесту P₅₀. В опытах на цельной крови человека эналаприла малеат не влиял существенно на уровень МДА и активность СОД. Лозартан достоверно тормозил уровень активности СОД.

Ключевые слова: противоишемический эффект, сродство гемоглобина к кислороду, антиоксидантное действие, эналаприла малеат, лозартан

ВВЕДЕНИЕ

В связи с широким применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов ангиотензин-II (АП) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности, в том числе, в постинфарктном периоде, представляется актуальным анализ механизмов их кардиотропного действия [3, 12].

Позитивное влияние ИАПФ и блокаторов АП рецепторов на течение сердечной недостаточности и инфаркта миокарда не может быть связано только со снижением системного артериального давления (САД) и, соответственно, снижением пред- и посленагрузки, так как аналогичное снижение САД, достигаемое применением гидралазина в сочетании с нитросорбидом, не давало такого положительного эффекта [4].

Определенный интерес в этом плане представляют также данные об отсутствии связи уменьшения размеров инфаркта с торможением синтеза АП [5].

Лечебное действие ИАПФ и лозартана обусловлено снижением коронарострикторного действия АП, торможением АП-индуцированного интерстициального миокардиофиброза и сопряженной с ним диффузии кислорода к митохондриям кардиомиоцитов [11, 13].

В работе проанализировано влияние эналаприла малеата и лозартана на размер инфаркта миокарда, сродство гемоглобина к кислороду (СГК), сдвиги антиоксидантного статуса крови и взаимосвязь между этими эффектами изучаемых препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Размер инфаркта миокарда у крыс определяли графиметрическим методом в процентах массы левого

желудочка через 4 ч после перевязки передней нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия.

СГК исследовали в пробах крови, получаемой из правого предсердия сердца кролика. К 5 мл гепаринизированной крови прибавляли эналаприла малеат или лозартан, растворенные в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия, для получения их соответствующей концентрации (эналаприл 10 и 50 нг/мл; лозартан 50 и 250 нг/мл). Пробу крови инкубировали в течение 120 мин при 37 °С.

СГК оценивали по данным показателя P₅₀, определяемого методом “смешивания” [1]. Существо метода заключается в предельной оксигенации и деоксигенации 2 частей пробы (1,5 – 2 мл), и последующем определении P₅₀ в смеси двух равных объемов на микрогазоанализаторе ABL-330 “Radiometer”.

Уровень малонового диальдегида (МДА, мкМ/л плазмы) и светосумму железоиндуцированной хемилюминесценции регистрировали в плазме крови крыс в исходном состоянии и через 4 ч после лигирования коронарной артерии. Опыты проводили на крысах массой 200 – 250 г. Эналаприла малеат (0,1 и 0,5 мг/кг) и лозартан (0,5 и 2,5 мг/кг) вводили внутривенно за 15 мин до перевязки коронарной артерии.

Влияние препаратов на антиоксидантный статус крови оценивали по определению МДА и активности Cu, Zn-супероксиддисмутазы (СОД). За единицу активности СОД принимали ее количество, необходимое для снижения на 50 % скорости восстановления цитохрома С в системе ксантин-ксантинооксидаза [9]. Уровень МДА определяли по ТБК-зависимому методу в системе НАДФН-зависимого перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержащей ПОЛ-активирующие ингредиенты (1,2 мкМ FeSO₄ и 0,77 мкМ НАДФН) [10].

Сдвиги МДА и СОД регистрировали непосредственно после внесения исследуемого препарата и через 120 мин.

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва, 117997, ул. Островитянова, 1.

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно.

Таблица 1. Влияние эналаприла малеат и лозартана на размеры инфаркта и некоторые показатели ПОЛ у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда

Серия опытов	n	РИМ, % массы ЛЖ	МДА			Fe-индуцированная ХЛ		
			исход	4 ч	% к исходу	исход	4 ч	% к исходу
Контроль	10	47,38 ± 0,45	0,405 ± 0,006	0,644 ± 0,011	59,35 ± 0,39	0,450 ± 0,006	0,841 ± 0,014	86,88 ± 0,22
Эналаприл, мг/кг								
0,1	16	36,90 ± 0,97*	0,403 ± 0,006	0,610 ± 0,012*	49,30 ± 0,16	0,444 ± 0,007	0,745 ± 0,005*	77,06 ± 0,32
0,5	16	35,29 ± 0,64*	0,406 ± 0,006	0,579 ± 0,008*	41,16 ± 0,17	0,436 ± 0,006	0,778 ± 0,009*	60,48 ± 0,70
Лозартан, мг/кг								
0,5	16	35,64 ± 0,74*	0,402 ± 0,005	0,592 ± 0,007*	47,82 ± 0,12	0,431 ± 0,006	0,774 ± 0,012*	78,59 ± 0,20
2,5	16	32,18 ± 1,13*	0,406 ± 0,005	0,547 ± 0,008*	40,89 ± 0,11	0,438 ± 0,007	0,718 ± 0,012*	64,04 ± 0,18

Примечание. РИМ — размеры инфаркта миокарда через 4 ч после перевязки коронарной артерии. * — достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 2. Влияние эналаприла малеат и лозартана на СГК и некоторые показатели ПОЛ крови *in vitro*

Показатель	Конц., нг/мл (n)	P ₅₀ , мм рт ст	Конц., нг/мл (n)	МДА, нмоль/г Hb		СОД, ед/г Hb	
				5 мин	120 мин	5 мин	120 мин
Контроль	— (8)	30,19 ± 0,50	— (10)	4,0 ± 0,07	3,1 ± 0,07	1281 ± 33	1281 ± 32
Эналаприл малеат	10,0 (6)	29,53 ± 0,69	0,4 (10)	6,0 ± 0,12*	3,1 ± 0,12	1284 ± 41	1336 ± 37
	50,0 (7)	30,48 ± 0,48	2,0 (10)	2,5 ± 0,10*	2,9 ± 0,10	1276 ± 41	1250 ± 21
Лозартан	50,0 (6)	30,91 ± 0,81	0,4 (10)	4,0 ± 0,11	3,1 ± 0,09	1281 ± 39	920 ± 48*
	250,0 (7)	27,79 ± 0,72*	2,0 (10)	3,0 ± 0,09*	2,9 ± 0,11	1272 ± 56	1060 ± 48*

Примечание. * — достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

Субстанции исследуемых препаратов (эналаприла малеат и лозартан калия) были любезно предоставлены фирмой “Dr. Reddy’s Laboratories” (Индия).

Количественная характеристика экспериментов приведена в таблицах.

Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сдвиги размеров инфаркта миокарда у крыс через 4 часа после перевязки передней нисходящей ветви левой коронарной артерии при введении эналаприла малеат и лозартана представлены в табл. 1. Эти данные свидетельствуют, что оба препарата достоверно уменьшали размеры инфаркта в диапазоне от 22 до 32 %.

Одновременно наблюдалось умеренное, но достоверное снижение в плазме крови параметров ПОЛ — уровень МДА, повышенный при инфаркте на 59 % по сравнению с исходными данными, снижался до 41 – 49 %. Аналогичные дозозависимые сдвиги были отмечены со стороны показателей Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции.

Исследование влияния эналаприла малеат и лозартана на СГК показало, что препараты не вызывали существенных сдвигов P₅₀ за исключением действия лозартана в концентрации 250 нг/мл, который статисти-

чески достоверно повышал СГК (P₅₀ снижался до 27,79 ± 0,72 при его значении 30,19 ± 0,50 мм рт. ст. в контроле) (см. табл. 2). В последнем случае прослеживается ранее отмеченная связь между СГК и уровнем торможения ПОЛ [2].

Исследование прямого действия эналаприла малеата (2 нг/мл) и лозартана (2 нг/мл) на уровень МДА и активность СОД показало, что при регистрации этих параметров через 5 мин после воздействия отмечалось статистически достоверное снижение содержания МДА.

При инкубации крови с исследуемыми препаратами в течение 2 ч эналаприла малеат и лозартан не вызывали достоверных сдвигов уровня МДА, однако, при этом наблюдалось снижение активности СОД под влиянием лозартана в обеих концентрациях.

Таким образом, эналаприла малеат и лозартан в исследованных дозах практически не отличались по интенсивности противоишемического эффекта, как это ранее отмечалось по креатинфосфокиназному тесту на крысах [7] и по данным их противоаритмической активности в опытах на собаках с передним инфарктом миокарда [8]. Более выраженный эффект лозартана по тесту активности СОД и влиянию на СГК требуют дальнейшего исследования роли брадикининзависимых реакций и отсутствия адренергической активации в

формировании специфики противоишемического действия лозартана и эналаприла [14, 15].

ВЫВОДЫ

1. Эналаприла малеат и лозартан в исследованных дозах при внутривенном введении крысам за 15 мин до перевязки коронарной артерии вызывают достоверное уменьшение размеров инфаркта на фоне снижения параметров ПОЛ в плазме крови животных.

2. Снижение уровня МДА в опытах на крысах с моделируемым инфарктом миокарда не имеет прямой корреляции с результатами исследований влияния эналаприла малеат и лозартана на параметры ПОЛ гемолизата крови *in vitro*.

3. Эналаприла малеат и лозартан в аналитических опытах *in vitro* вызывают тенденцию к повышению сродства гемоглобина к кислороду при достоверном снижении P_{50} под влиянием лозартана в концентрации 250 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Борисюк, М. А. Добродей, И. К. Дремза и др., *Методы исследования массопереноса в системе микроциркуляции*, Наука, Новосибирск (1991), сс. 156 – 162.

2. В. В. Зинчук, М. В. Борисюк, *Усп. физиол. наук*, **30**(3), 38 – 48 (1999).
3. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, *Кардиология*, № 10, 84 – 87 (1997).
4. J. Cohn, G. Johnson, S. Zeische, et al., *N. Engl. J. Med.*, **325**(5), 303 – 310 (1991).
5. J. C. Hartman, T. G. Hullinger, T. M. Wall, and R. J. Shebuski, *Eur. J. Pharmacol.*, **234**(2 – 3), 229 – 236 (1993).
6. C. E. Hock, L. G. Ribeiro, and A. M. Lefer, *Am. Heart. J.*, **109**(2), 222 – 228 (1985).
7. Y. M. Lee, Y. Y. Peng, Y. A. Ding, and M. H. Yen, *Am. J. Hypertens.*, **10**(8), 852 – 858 (1997).
8. J. J. Lynch, G. L. Stump, A. A. Wallace, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**(3), 876 – 884 (1999).
9. J. McCord and I. Fridovich, *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049 – 6055 (1969).
10. T. Noguchi and M. Nakano, *Biochim. Biophys. Acta (Netherlands)*, **368**(3), 446 – 455 (1974).
11. H. Sabbah, V. Sharov, M. Lesch, and S. Goldstein, *Moll. Cell. Biochem.*, **147**(1), 29 – 34 (1995).
12. J. Schnee and W. Hsuen, *Cardiovasc. Res.*, **46**(2), 264 – 268 (2000).
13. K. Weber, *Circulation*, **96**(11), 4065 – 4082 (1997).
14. H. Zhang, A. Schmeisser, C. Garlich, et al., *Cardiovasc. Res.*, **44**(1), 215 – 222 (1999).
15. P. Zhu, C. Laugg, P. Hornstein, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **33**(5), 785 – 790 (1999).

Поступила 06.06.03

THE EFFECTS OF ENALAPRIL MALEATE AND LOSARTAN ON THE SIZE OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION, OXYGEN AFFINITY OF HEMOGLOBIN, AND SOME PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION

S. V. Gatsura¹ and V. V. Zinchuk²

¹ State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

² Department of Biochemistry, Grodno State Medical University, ul. M. Gor'kogo 80, Grodno, 230015 Belarus

The intravenous injections of enalapril maleate (0.1 and 0.5 mg/kg) and losartan (0.5 and 2.5 mg/kg) produced a 22 – 32% decrease in the size of myocardial infarction in rats with coronary ligation. This was accompanied by inhibition of the lipid peroxidation as revealed by the MDA test and Fe^{2+} induced chemiluminescence. Both drugs also increased the oxygen affinity of hemoglobin in the P_{50} test *in vitro*. Enalapril did not significantly alter the MDA level and superoxide dismutase (SOD) activity in the whole human blood. In contrast, losartan reliably inhibited SOD activity.