

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИЭТОКСА У КРЫС С ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

М. Б. Плотников¹, Г. А. Чернышева¹, М. С. Невзоров², А. С. Саратиков²,
В. И. Смольякова¹

Исследовано влияние препарата высокомолекулярного полиэтиленоксида (ВМПЭО) полиэтокса на изменение реологических свойств крови и размеры зоны некроза у крыс с острой ишемией миокарда на 5-е сутки после перевязки коронарной артерии. Полиэтокс вводили внутривенно ежедневно в течение 3 дней, создавая конечную концентрацию ВМПЭО в крови, равную $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл; первое введение проводили через 1 ч после перевязки коронарной артерии. У животных с инфарктом миокарда развивались стойкое снижение гидродинамического показателя и синдром повышенной вязкости крови. Введение полиэтокса снижало вязкость крови, способность эритроцитов к агрегации, повышало гидродинамический показатель крови, вызывало уменьшение зоны инфаркта на 38%, что проявлялось улучшением показателей электрической активности сердечной мышцы.

Ключевые слова: полиэтокс, высокомолекулярный полиэтиленоксид, инфаркт миокарда, синдром повышенной вязкости крови, гидродинамические свойства крови

ВВЕДЕНИЕ

Атерогенез изменяет геометрию сосудистого русла, что приводит к нарушению геометрии потока крови по коронарной артерии с явлениями турбулентности. Очаги турбулентности в области сосудистого дефекта являются одним из основных гидродинамических факторов сосудистого тромбоза [3], приводящего к развитию инфаркта миокарда. Эти процессы могут усиливаться на фоне синдрома повышенной вязкости (СПВ) крови и дефицита эндогенного снижающего гидродинамическое сопротивление (СГС) фактора, которые выявлены в крови больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда [2, 11]. Исходя из этого, применение высокомолекулярного полиэтиленоксида (ВМПЭО), способного снижать гидродинамическое сопротивление и турбулизацию потока крови [15], уменьшать агрегацию эритроцитов [11], само- и взаимоактивацию тромбоцитов и образование эритроцитарных микротромбов [1], является патогенетически обоснованным.

Это побудило нас оценить эффективность полиэтокса — препарата ВМПЭО на модели острой ишемии миокарда.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 28 крысах-самцах линии Вистар массой 180 – 200 г. Острую ишемию миокарда (ОИМ) вос-

производили под эфирным наркозом путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии [10]. У ложноперевязанных крыс оценивали влияние операционной травмы, осуществляя все этапы хирургического вмешательства без перевязки коронарной артерии (группа I, $n = 7$). Животным опытной группы (группа III, $n = 7$) в течение 3 дней после создания ОИМ ежедневно внутривенно струйно вводили 0,002% ВМПЭО в объеме 3,75 мл/кг, создавая конечную концентрацию полимера в крови, равную $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Для приготовления раствора ВМПЭО использовали разработанный нами препарат полиэтокс, представляющий быстрорастворимую лекарственную форму ВМПЭО с молекулярной массой $4 - 6 \cdot 10^6$, пригодную для внутривенного введения. Первое введение полиэтокса производили через 1 ч после перевязки коронарной артерии. Контрольным крысам с ОИМ (группа II, $n = 7$) вводили эквивалентное количество физиологического раствора.

Реологические свойства крови оценивали в группах I – III на 5-е сутки, полученные значения сравнивали с величиной реологических показателей у интактных крыс (группа 0, $n = 7$). ЭКГ у крыс регистрировали во II стандартном отведении под легким эфирным оглушением. Кровь забирали под эфирным наркозом через катетер, имплантированный в отпрепарованную сонную артерию крыс, и стабилизировали гепарином из расчета 50 ЕД/мл крови. В пробах определяли вязкость цельной крови и вязкость плазмы на капиллярном гемовискозиметре ВК-4, гематокрит с помощью капиллярной центрифуги МГЦ-8, агрегацию эритроцитов силлектрометрически [12] по изменению периода агрегации эритроцитов — $T_{1/2}$. Гидродинамический показатель — скорость течения крови в турбулентном режиме — оценивали на установке [7]. Эвтаназию проводили передозировкой эфирного наркоза. Для гравиметрического измерения зоны некроза использовали реакцию с нитросиним тетразолием [8].

Математическую обработку результатов проводили с помощью прикладной программы STATISTICA for Windows (Release 4.3.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 5 суток после перевязки коронарной артерии в контрольной группе выявлены изменения ЭКГ, ти-

¹ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск

пичные для ишемического поражения сердца: существенное увеличение QT, уменьшение зубца R, снижение сегмента ST ниже изолинии и инверсия зубца T (табл. 1).

Исследование реологических показателей крови у контрольных животных выявило достоверное увеличение вязкости крови, а также снижение гидродинамического показателя (табл. 2). Эти изменения свидетельствовали о стойком дефиците СГС-фактора на фоне СПВ крови. Повышение агрегации эритроцитов в этот срок наблюдения, очевидно, происходит в результате операционной травмы, что показано ранее [9].

Результаты морфологических исследований показали, что перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии у крыс приводила к развитию выраженной ишемии миокарда с формированием нескольких мелких очагов инфаркта: в контрольной группе крыс средний размер зоны некроза составлял 8% (см. табл. 2).

Полиэтокс оказывал положительное влияние на динамику исследованных показателей. Курсовое введение препарата полностью восстанавливало показатель агрегации эритроцитов на 5-е сутки и уменьшало значение вязкости крови до исходного уровня. Скорость

Таблица 1. Изменения амплитуды зубцов (мВ) и длительности интервалов электрокардиограммы (мс) у ложнооперированной (I), контрольной (II) и опытной (III) групп животных при инфаркте миокарда ($X \pm m$)

Показатель	Группа животных	Исходное значение	5-е сутки
P, мВ	I	0,17 ± 0,03	0 ± 0,05
	II	0,15 ± 0,02	+0,01 ± 0,02
	III	0,13 ± 0,02	0 ± 0,02
R, мВ	I	0,97 ± 0,01	+0,01 ± 0,02
	II	0,94 ± 0,04	-0,05 ± 0,02*#
	III	0,98 ± 0,02	-0,01 ± 0,01^
T, мВ	I	0,09 ± 0,02	+0,02 ± 0,02
	II	0,1 ± 0,01	-0,32 ± 0,02*#
	III	0,1 ± 0,02	-0,18 ± 0,05*#^
ST, мВ	I	-0,04 ± 0,02	0 ± 0
	II	-0,03 ± 0,02	-0,18 ± 0,02*#
	III	-0,03 ± 0,01	-0,1 ± 0,03^
PQ, мС	I	50,0 ± 1,5	-0,7 ± 1,6
	II	50,6 ± 1,3	+2,6 ± 2,5
	III	53,0 ± 1,1	+0,6 ± 2,1
QRS, мС	I	12,0 ± 1,0	+1,0 ± 1,0
	II	13,5 ± 0,7	+0,1 ± 0,6
	III	13,1 ± 0,4	+0,9 ± 0,5
QT, мС	I	56,7 ± 4,6	-0,1 ± 5,2
	II	63,5 ± 4,2	+26,1 ± 6,0*#
	III	61,1 ± 4,7	+10,6 ± 6,2^

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению: * — $p < 0,05$ с исходными значениями в данной группе животных; # — $p < 0,05$ с соответствующими значениями в группе ложнооперированных животных; ^ — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе животных.

течения крови в турбулентном режиме у крыс III группы на 5-е сутки была на 10% выше показателя у контрольных животных и даже достоверно превышала показатель интактных крыс.

Изменения R, T, ST и QT у крыс, получавших ВМПЭО, были менее выраженными и достоверно различались по сравнению с соответствующими показателями II группы (см. табл. 1). Размер зоны некроза у крыс опытной группы сократился до 5% (на 38% меньше, чем в контроле).

Как известно, в остром периоде инфаркта миокарда формируется выраженный СПВ крови [1], который сочетается с феноменом несостоятельности системы, поддерживающей поток крови в ламинарном состоянии за счет снижения содержания в крови эндогенного антитурбулентного фактора [11]. При этом резко ухудшаются гемодинамические условия в области микроциркуляторного русла. При сохранении нарушений геометрии потока крови по коронарной артерии (из-за сохранения нарушенной геометрии сосудистого русла

Таблица 2. Изменения реологических и гидродинамических свойств крови и размеров зоны инфаркта у крыс интактной (0), ложнооперированной (I), контрольной (II) и опытной (III) групп при инфаркте миокарда ($X \pm m$)

Показатель	Группа животных	Значение показателя у интактных крыс	5-е сутки
Вязкость крови, отн. ед.	0	4 ± 0,1	—
	I	—	3,8 ± 0,2
	II	—	4,5 ± 0,2*#
Вязкость плазмы, отн. ед.	0	1,6 ± 0,1	—
	I	—	1,6 ± 0,1
	II	—	1,7 ± 0,1
Гематокрит, %	0	45 ± 1	—
	I	—	43 ± 1
	II	—	44 ± 1
Полупериод агрегации эритроцитов, с	0	7,3 ± 0,5	—
	I	—	5,2 ± 0,1*
	II	—	5,2 ± 0,3*
Скорость течения крови в турбулентном режиме, мл/с	0	5,56 ± 0,03	—
	I	—	5,59 ± 0,02
	II	—	5,47 ± 0,03*#
Зона инфаркта, % от массы левого желудочка	0	—	—
	I	—	8 ± 1
	II	—	5 ± 1^

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению: * — $p < 0,05$ со значениями у интактных животных; # — $p < 0,05$ с соответствующими значениями в группе ложнооперированных животных; ^ — $p < 0,05$ с соответствующими значениями в контрольной группе животных.

вследствие атерогенеза даже после реканализации окклюзированного сосуда) может возникнуть опасность ретромбоза.

В результате проведенного исследования продемонстрировано, что курсовое внутривенное введение полиэтокса крысам с острой ишемией миокарда способно ликвидировать СПВ крови за счет восстановления до близких к норме значений агрегации эритроцитов и вязкости цельной крови, что благоприятно дополняется проявлением специфического для препарата свойства стойко увеличивать скорость течения крови в турбулентных условиях. Именно за счет снижения гидродинамического сопротивления току крови ВМПЭО способствует повышению давления на входе в капиллярное русло [15], что может приводить к ускорению тока крови в капиллярах и улучшению коллатерального кровотока [5]. Так, у крыс с аллоксановым диабетом под влиянием ВМПЭО выявлено увеличение количества функционирующих капилляров и повышение скорости кровотока в капиллярном русле [6]. Вероятно, стойкое улучшение под действием препарата микроциркуляции и коллатерального кровоснабжения в миокарде крыс с острой ишемией способствовало более быстрой инволюции зоны ишемии с восстановлением показателей электрической активности сердечной мышцы.

Учитывая эти и другие свойства ВМПЭО (противошоковое действие, способность стабилизировать показатели системной и регионарной гемодинамики) [13, 14], можно предположить, что применение препаратов, содержащих ВМПЭО, рационально в остром периоде инфаркта миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Развитие острой ишемии миокарда у крыс сопровождается формированием дефицита снижающего

гидродинамическое сопротивление фактора и синдромом повышенной вязкости крови.

2. Внутривенное курсовое введение препарата высокомолекулярного полиэтиленоксида полиэтокса крысам с острой ишемией миокарда снижает способность эритроцитов к агрегации, повышает гидродинамический показатель крови и уменьшает вязкость крови.

3. Курсовое введение полиэтокса ограничивает зону инфаркта миокарда и выраженность нарушений показателей электрической активности сердечной мышцы.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Э. Акопов, И. Л. Конорова, С. С. Григорян и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 25 – 28 (1992).
2. Е. С. Атрошенко, *Пат. физиол.*, № 2, 60 – 63 (1991).
3. Ю. Б. Белоусов, *Кардиология*, № 5, 115 – 118 (1986).
4. И. В. Ганнушкина, Н. В. Лебедева, *Гипертоническая энцефалопатия*, Москва (1987).
5. И. В. Ганнушкина, С. С. Григорян, М. В. Каменева и др., *Докл. АН СССР*, № 5, 1080 – 1081 (1991).
6. А. С. Голубь, С. С. Григорян, М. В. Каменева и др., *Докл. АН СССР*, № 4, 813 – 815 (1987).
7. С. С. Григорян, И. В. Ганнушкина, М. В. Каменева и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 4, 64 – 66 (1987).
8. А. Х. Коган, А. Миезгомбын, Н. И. Лосев и др., *Пат. физиол.*, № 5, 80 – 82 (1984).
9. А. А. Колтунов, *Автореф. дис... канд. мед. наук.*, Томск (1997).
10. Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, *Коронарная и миокардиальная недостаточность*, М. (1986).
11. М. Б. Плотников, В. А. Марков, М. С. Невзоров и др., *Кардиология*, № 9, 66 – 67 (1998).
12. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, Ф. В. Попель, *Клин. лаб. диагностика*, № 3, 57 – 58 (1995).
13. М. Б. Плотников, Г. А. Чернышева, А. Д. Авдошин и др., *Гематол. и трансфузиол.*, № 1, 20 – 23 (1996).
14. P. I. Polimeni and B. T. Ottenbreit, *J. of Cardiovasc. Pharmacology*, **14**, 374 – 380 (1989).
15. P. D. Stein, E. D. Parson, E. F. Blick, et al., *Med. Res. Eng.*, № 11, 6 – 10 (1972).

Поступила 16.01.02

HEMORHEOLOGICAL EFFECTS OF POLY(ETHYLENE OXIDE) IN RATS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

M. B. Plotnikov¹, G. A. Chernyshova¹, M. S. Nevzorov², A. S. Saratikov², and V. I. Smolyakova¹

¹ Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk

The effect of polyetox, a medicinal form of high-molecular-weight poly(ethylene oxide) (HMWPEO) on the rheological properties of blood and the necrotic zone size was studied in rats with an acute myocardial ischemia model (on the 5th day after coronary artery occlusion). The drug was infused intravenously in a single daily dose over a period of three days, which resulted in a final HMWPEO concentration of 1×10^{-6} g/ml in the blood. The first treatment was carried out 1 h after coronary artery occlusion. Animals in the control group with myocardial infarction exhibited high blood viscosity syndrome with stable decrease in the hydrodynamic index. The administration of polyetox reduced blood viscosity, decreased the erythrocyte aggregation, and increased the antiturbulent properties (hydrodynamic index) of the blood. The myocardial infarction zone decreased by 38%, which was manifested in improved EEG parameters.