ЭФФЕКТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У КРЫС

М. М. Галагудза, А. В. Сыренский, Т. Д. Власов, Л. Ю. Морозова, Е. И. Егорова, В. Ю. Полумисков[1]

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является метаболическим цитопротектором с антигипоксическим и антиоксидантным действием. В настоящей работе на модели острой ишемии-реперфузии миокарда у крыс изучены кардиопротекторные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах 50 и 100 мг/кг, а также эффекты сочетанного использования данного препарата в указанных дозах и ишемического прекондиционирования. Установлено, что этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг, а также ишемическое прекондиционирование обладают достоверным инфаркт-лимитирующим действием, причем сочетание этих воздействий также сопровождалось значительным ограничением размера инфаркта. В то же время, этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 100 мг/кг не обеспечивал достоверного инфаркт-лимитирующего эффекта, а комбинирование данной дозы исследуемого соединения с прекондиционированием приводило к частичному устранению защитного эффекта последнего.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, ишемия миокарда, размер инфаркта, ишемическое прекондиционирование

ВВЕДЕНИЕ

Метаболическая кардиоцитопротекция представляет современный подход к защите миокарда от ишемического повреждения, реализующийся за счет оптимизации метаболических процессов в сердечной мышце. В отечественной литературе широко представлены данные о кардиопротекторных эффектах этилметилгидроксипиридина сукцината [3, 4]. Указанный препарат имеет комплексный механизм действия, оказывая, с одной стороны, метаболический эффект за счет обеспечения кардиомиоцитов сукцинатом (янтарной кислотой), с другой — антиоксидантный эффект за счет перехвата активных форм кислорода (АФК) производным 3-оксипиридина. Актуальной задачей остается изучение дозозависимых кардиопротекторных эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината в эксперименте.

Последнее десятилетие в экспериментальной кардиологии было ознаменовано поиском и изучением механизмов эндогенной кардиоцитопротекции. В числе таких воздействий находится феномен ишемического прекондиционирования (ИПК) миокарда, возникающий после создания нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии миокарда, предшествующих длительной ишемии. Зарегистрированы инфаркт-лимитирующий, антиаритмический и эндотелиопротекторный эффекты ИПК [6].

Применение ИПК не исключает, а, скорее, наоборот, требует сочетания с другими известными способами защиты миокарда, включая фармакологические подходы. Исходя из этого, значительный интерес представляет изучение кардиопротективных эффектов этилметилгидроксипиридина сукцината при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте в сочетании с ИПК, что и явилось целью данного исследования.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 260 – 330 г. Для анестезии использовали пентобарбитал натрия (60 мг/кг внутрибрюшинно). Эксперименты проводили при искусственной вентиляции легких через трахеостому (частота дыхания — 50/мин., дыхательный объем 1,5 – 3 мл/100 г массы). Инфаркт миокарда моделировали путем окклюзии левой коронарной артерии (ЛКА) в течение 30 мин с последующей 90-минутной реперфузией. Артериальное давление (АД) в течение эксперимента непрерывно измеряли с помощью датчика давления (“Baxter”, США) через катетер, введенный в аорту через общую сонную артерию, и регистрировали на

[1] Кафедра патофизиологии (зав. — Н. Н. Петрищев) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6/8.

[2] Лаборатория биофизики кровообращения (зав. — В. А. Цырлин) Института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

[3] Лаборатория метаболизма миокарда (зав. — М. М. Галагудза) ФГУ “Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Росмедтехнологий”, Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, 2.

компьютере, используя программное обеспечение PhysExp 2.0. В ходе эксперимента у животных регистрировали электрокардиограмму (Кардиотехника-8, ЗАО “Инкарт”, СПб) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Оценку размеров анатомической зоны риска и зоны инфаркта производили дифференциальным индикаторным методом [8]. Для дополнительной оценки степени ишемического повреждения миокарда в некоторых экспериментах использовали определение содержания следующих маркеров в сыворотке крови: аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), MB фракции КФК (КФК-MB), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЛДГ изоформы 1 (ЛДГ1), тропонина I (ТнI). Содержание ферментативных маркеров в сыворотке выражали в международных единицах в литре (МЕ/л), а ТнI — в нг/мл. Концентрацию ТнI определяли на анализаторе ACS 180 иммунохемилюминесцентным методом. Активность ферментативных маркеров оценивали методом ферментативной кинетики (АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, ЛДГ1) и иммуноингибирования (КФК-MB).

Протокол экспериментов включал 6 групп животных. 1-я группа — контроль ($n = 9$): окклюзия ЛКА в течение 30 мин с последующей 90-минутной реперфузией. За 5 мин до коронароокклюзии проводили внутривенную инфузию физиологического раствора в объеме 0,5 мл.

2-я группа — окклюзии ЛКА предшествовала инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг (средний объем инфузии 0,5 мл) в течение 5 мин (ЭПС50, $n = 9$).

3-я группа — окклюзии ЛКА предшествовала инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 100 мг/кг (средний объем инфузии 0,5 мл) в течение 10 мин (ЭПС100, $n = 5$).

4-я группа — ишемическое прекондиционирование (ИПК, $n = 6$). ИПК воспроизводили с помощью одного эпизода 2-минутной ишемии и 3-минутной реперфузии и двух эпизодов 5-минутной ишемии и 5-минутной реперфузии, предшествовавших 30-минутной ишемии.

5-я группа — ИПК + этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг (ИПК + ЭПС50, $n = 6$). Воспроизведению ИПК предшествовала инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг в течение 5 мин.

6-я группа — ИПК + этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 100 мг/кг (ИПК + ЭПС100, $n = 5$). Половину дозы препарата (50 мг/кг) вводили в течение 5 мин непосредственно перед началом воспроизведения первого эпизода ИПК, а вторую половину (50 мг/кг) — в ходе эпизодов реперфузии, разделяющих прекондиционирующие эпизоды ишемии (всего в течение 13 мин).

Таблица 1. **Гемодинамические показатели в ходе экспериментов**

Время регистрации	Контроль ($n = 9$)	ЭПС50 ($n = 9$)	ЭПС100 ($n = 5$)	ИПК ($n = 6$)	ИПК + ЭПС50 ($n = 6$)	ИПК + ЭПС100 ($n = 5$)
			Артериальное давление, мм рт. ст.			
Исходно	117 ± 16	128 ± 9	125 ± 3	126 ± 4	121 ± 11	121 ± 8
После торакотомии	107 ± 9	110 ± 10	107 ± 15	108 ± 9	101 ± 15	106 ± 5
Перед в/в инфузией	113 ± 10	116 ± 9	109 ± 3	108 ± 14	101 ± 16	109 ± 7
В конце в/в инфузии	114 ± 12	76 ± 6**	68 ± 7**	110 ± 22	69 ± 13##	68 ± 9##
Перед ишемией	105 ± 17	100 ± 13	90 ± 9	102 ± 17	94 ± 18	90 ± 12
15 мин ишемии	85 ± 18	93 ± 7	69 ± 13	90 ± 22	89 ± 22	88 ± 19
30 мин ишемии	83 ± 16	97 ± 18	84 ± 12	86 ± 22	97 ± 9	99 ± 9
30 мин реперфузии	77 ± 15	85 ± 14	89 ± 19	80 ± 20	95 ± 16	96 ± 10
60 мин реперфузии	83 ± 15	85 ± 8	92 ± 15	79 ± 27	94 ± 14	92 ± 16
90 мин реперфузии	78 ± 14	81 ± 7	83 ± 14	83 ± 18	83 ± 15	87 ± 17
			Частота сердечных сокращений, уд. в минуту			
Исходно	409 ± 24	408 ± 26	411 ± 37	424 ± 27	429 ± 28	415 ± 35
После торакотомии	408 ± 26	399 ± 22	405 ± 41	430 ± 25	440 ± 33	411 ± 33
Перед в/в инфузией	404 ± 21	401 ± 25	393 ± 38	420 ± 12	441 ± 48	397 ± 34
В конце в/в инфузии	397 ± 15	361 ± 21**	344 ± 41**	417 ± 11	378 ± 46	352 ± 23##
Перед ишемией	394 ± 20	383 ± 26	350 ± 44*	410 ± 15	402 ± 53	391 ± 43
15 мин ишемии	383 ± 19	374 ± 37	362 ± 53	398 ± 14	401 ± 54	392 ± 41
30 мин ишемии	391 ± 20	382 ± 30	364 ± 37	376 ± 29	394 ± 35	377 ± 34
30 мин реперфузии	377 ± 25	365 ± 43	355 ± 21	373 ± 21	392 ± 38	371 ± 23
60 мин реперфузии	374 ± 19	356 ± 36	346 ± 27	362 ± 37	385 ± 39	358 ± 23
90 мин реперфузии	365 ± 20	355 ± 31	340 ± 31	353 ± 38	365 ± 43	363 ± 25

Примечание. Различия статистически значимы в сравнении: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ с контролем; ## — $p < 0,01$ с группой ИПК.

Статистическую достоверность различий оценивали с помощью программного пакета SPSS. Все данные выражали в виде "среднее ± стандартное отклонение". Значения $p < 0,05$ рассматривались как достоверные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внутривенная инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах 50 и 100 мг/кг приводила к понижению АД на 15 – 20 % и 20 – 25 % от исходной величины, соответственно, причем максимальный гипотензивный эффект формировался уже на 2 – 3-й минуте инфузии и длился в течение 3 – 4 мин после окончания инфузии. К началу окклюзии ЛКА АД в группах "ЭПС50" и "ЭПС100" стабилизировалось и не отличалось от соответствующих значений в контроле (табл. 1). Аналогичная картина наблюдалась при введении этилметилгидроксипиридина сукцината перед воспроизведением ИПК. К началу выполнения ИПК АД в группе ИПК + ЭПС50 не отличалось от соответствующего значения в группе ИПК. В то же время величина АД перед выполнением первого эпизода ИПК в группе ИПК + ЭПС100 была ниже соответствующего значения в группе ИПК на 20 – 25 %, поскольку инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в данной группе производилась непосредственно перед началом ИПК. К началу тестовой ишемии значения АД в группах ИПК + ЭПС50 и ИПК + ЭПС100 не отличались от соответствующих значений в группе ИПК. Внутривенная инфузия этилметилгидроксипиридина сукцината в дозах 50 и 100 мг/кг приводила к понижению ЧСС в среднем на 10 и 15 % от исходной величины, зарегистрированному в конце инфузии, т.е. на 5-й и 10-й ее минутах соответственно (табл. 1).

Достоверных различий в величине анатомической зоны риска в шести экспериментальных группах выявлено не было (табл. 2). Размер зоны инфаркта в контрольной группе составил 61 ± 4,3 %. Введение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг приводило к достоверному ограничению размера инфаркта (46 ± 11 %, $p = 0,004$ в сравнении с контролем). Однако при увеличении дозы этилметилгидроксипиридина сукцината до 100 мг/кг инфаркт-лимитирующего эффекта не отмечалось, напротив, наблюдалась тенденция к увеличению размера инфаркта (65 ± 9,2 %, $p = 0,26$ в сравнении с контролем). ИПК обладало выраженным инфаркт-лимитирующим действием и приводило к уменьшению размера инфаркта до 10 ± 6,2 % ($p < 0,000001$ в сравнении с контролем). Введение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг не приводило к устранению эффекта ИПК (12 ± 9,2 %), но при изменении режима введения препарата и увеличении его дозы до 100 мг/кг наблюдалось достоверное ослабление эффекта ИПК (46 ± 22,8 %, $p = 0,0035$ в сравнении с группой ИПК). Инфаркт-лимитирующий эффект, возникающий в результате введения этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг, был подтвержден достоверно меньшим уровнем ТнI в сыворотке крови (146 ± 85 нг/мл против 415 ± 104 нг/мл в контроле, $p = 0,002$), табл. 3. Кроме того, в группе ЭПС50 наблюдался достоверно меньший уровень АЛТ. В группе ЭПС100 показатели не отличались от контрольных значений. В то же время уровни АСТ и ТнI в данной группе были достоверно выше, чем в группе ЭПС50, что свидетельствует о более выраженной степени повреждения миокарда при использовании препарата в дозе 100 мг/кг. В группе ИПК регистрировались значительно более низкие, чем в контроле, уровни АСТ ($p = 0,002$), ЛДГ1 ($p = 0,00034$), ЛДГ ($p = 0,012$) и ТнI ($p = 0,00001$). В группе ИПК + ЭПС50 также отмечались достоверно меньшие уровни АСТ ($p = 0,015$), ЛДГ1 ($p = 0,0043$), ЛДГ ($p = 0,0088$) и ТнI ($p = 0,0002$). Однако уровни маркеров в группах ИПК и ИПК + ЭПС50 не отличались. Наконец, в группе ИПК + ЭПС100 уровень ТнI был достоверно выше, чем в группе ИПК ($p = 0,029$). Уровни прочих маркеров в данной группе также характеризовались более высокими в сравнении с группой ИПК значениями, но в силу большого разброса данных эти различия не были достоверными.

Полученные результаты показывают, что введение этилметилгидроксипиридина сукцината в суммарной дозе 100 мг/кг непосредственно перед воспроизведением ИПК, а также в периоды реперфузии после кратковременных эпизодов ишемии приводит к устранению инфаркт-лимитирующего эффекта ИПК. Исходя из теоретических предпосылок, данный эффект этилметилгидроксипиридина сукцината может объясняться следующими механизмами. С одной стороны, противоишемическая активность этилметилгидроксипиридина сукцината может приводить к уменьшению проявлений как длительной (тестовой) ишемии, так и ишемии в ходе ИПК. Последнее приводит к ослаблению ишемического стимула, необходимого для запус-

Таблица 2. **Размер анатомической зоны риска и зоны инфаркта в экспериментальных группах**

Показатель	Контроль ($n = 9$)	ЭПС50 ($n = 9$)	ЭПС100 ($n = 5$)	ИПК ($n = 6$)	ИПК + ЭПС50 ($n = 6$)	ИПК + ЭПС100 ($n = 5$)
Размер зоны риска, %	46 ± 3,7	44 ± 5,2	45 ± 8,2	42 ± 3,9	43 ± 2,8	41 ± 8,4
Размер зоны инфаркта, %	61 ± 4,3	46 ± 11,0*	65 ± 9,2	10 ± 6,2$^{\#}$	12 ± 9,2$^{\&}$	46 ± 22,8$^{\#\#}$

Примечание. Различия статистически значимы в сравнении: * — $p = 0,004$ с контролем; $^{\#, \&}$ — $p < 0,000001$ с контролем; $^{\#\#}$ — $p = 0,0035$ с группой ИПК. n — число животных.

ка кардиопротекторного ответа, формирующегося в результате ИПК. Примечательно, что и другие фармакологические агенты с известными антиишемическими свойствами (например, блокаторы β-адренорецепторов, триметазидин и др.) обладают способностью к устранению эффекта ИПК, а препараты, провоцирующие развитие ишемии (норадреналин, ангиотензин II, эндотелин-1), при предварительном введении, напротив, индуцируют повышение устойчивости миокарда к ишемии [12]. С другой стороны, известно, что важная роль в запуске и реализации ИПК принадлежит небольшим количествам АФК, образующимся в ходе реперфузии после коротких эпизодов ишемии. Считается, что формирующиеся при этом АФК приводят к фосфорилированию внутриклеточных киназ, в частности, протеинкиназы C, тирозинкиназ и митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) [10]. Активированные киназы, в свою очередь, приводят к открытию митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых ($K_{АТФ}$) каналов, которые долгое время рассматривались в качестве конечных эффекторов ИПК [11]. В настоящее время, однако, предполагается, что открытие $K_{АТФ}$ каналов, индуцированное короткими эпизодами ишемии, приводит к образованию дополнительного количества АФК за счет их "утечки" из электроннотранспортной цепи, которые и опосредуют кардиопротекторный ответ [13]. Ранее было показано, что эффект ИПК устраняется при использовании синтетических антиоксидантов, например, N-2-меркаптопропионилглицина [2]. При этом большое значение имеет доза и протокол введения антиоксиданта. В наших экспериментах введение этилметилгидроксипиридина сукцината, обладающего выраженными антиоксидантными свойствами, в дозе 50 мг/кг за 5 мин до начала воспроизведения ИПК не приводило к ослаблению защитных эффектов последнего, в то время как применение дозы 100 мг/кг с введением в периоды реперфузии сопровождалось устранением эффектов ИПК. Не исключено, что отсутствие эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината в первом случае объясняется неполным блокированием образования АФК в ходе коротких эпизодов ишемии-реперфузии.

Особого внимания заслуживают данные об исчезновении кардиопротекторного эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината при увеличении его дозы с 50 до 100 мг/кг. Ранее в ряде работ уже сообщалось об инверсии защитного эффекта этилметилоксипирина (эмоксипина) при повышении его дозы [1, 5]. Такая инверсия защитного эффекта этилметилоксипирина, характерная и для некоторых других антиоксидантов (например, α-токоферолов), может объясняться следующими причинами. Во-первых, многие антиоксиданты в повышенных концентрациях могут оказывать парадоксальный прооксидантный эффект и являться источником дополнительного количества АФК. Во-вторых, устранение защитного эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината при повышении его концентрации может быть связано с Ca^{2+} перегрузкой кардиомиоцитов. Установлено, что производные 3-гидроксипиридина обладают способностью ингибировать фосфодиэстеразу, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ и последующей активации сарколеммальных Ca^{2+} каналов [7]. Повышение саркоплазматической концентрации Ca^{2+} рассматривается в качестве одного из универсальных звеньев патогенеза необратимого ишемического повреждения миокарда, реализующегося за счет некроза и апоптоза кардиомиоцитов [9]. В связи с этим, избыточное поступление Ca^{2+} в саркоплазму под действием высоких доз этилметилоксипирина может быть ответственным за инверсию его защитного эффекта. Полученные данные указывают на необходимость тщательного подбора дозы препарата при его использовании в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Внутривенное введение крысам этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 50 мг/кг за 5 мин до коронароокклюзии приводит к реализации достоверного инфаркт-лимитирующего эффекта, проявляюще-

Таблица 3. **Уровни маркеров повреждения миокарда в экспериментальных группах**

Маркер	Контроль, $n = 5$	ЭПС50, $n = 5$	ЭПС100, $n = 5$	ИПК, $n = 6$	ИПК + ЭПС50, n=5	ИПК + ЭПС100, $n = 5$
АЛТ, МЕ/л	168 ± 86	66 ± 11*	100 ± 26	103 ± 102	78 ± 13	96 ± 76
АСТ, МЕ/л	1436 ± 585	974 ± 387	1695 ± 732#	384 ± 88**	490 ± 91*	678 ± 547
КФК, МЕ/л	3644 ± 4538	3222 ± 2086	3935 ± 2610	2112 ± 2529	910 ± 429	966 ± 734
КФК-МВ, МЕ/л	2298 ± 2540	2114 ± 1294	2495 ± 1431	1518 ± 1956	645 ± 269	754 ± 551
ЛДГ1, МЕ/л	3208 ± 1160	1992 ± 1018	3705 ± 1644	543 ± 193**	750 ± 159**	1371 ± 1375
ЛДГ, МЕ/л	8094 ± 3083	5626 ± 1825	8249 ± 5780	2948 ± 2336*	2433 ± 457**	3456 ± 2986
ТнI, нг/мл	415 ± 104	146 ± 85**	1030 ± 662#	41 ± 11**	35 ± 10**	234 ± 184##
Размер инфаркта, %	61 ± 4,3	46 ± 11,0**	65 ± 9,2	10 ± 6,2**	12 ± 9,2**	46 ± 22,8##

Примечание. Различия статистически значимы в сравнении: * — $p < 0{,}05$ с контролем; ** — $p < 0{,}01$ с контролем; # — $p < 0{,}01$ с группой ЭПС50; ## — $p < 0{,}05$ с группой ИПК.

гося уменьшением размера инфаркта и понижением сывороточного уровня тропонина I.

2. Увеличение дозы этилметилгидроксипиридина сукцината до 100 мг/кг приводит к инверсии кардиопротекторного эффекта, которая проявляется тенденцией к увеличению размера инфаркта и повышению уровня миокардиальных маркеров.

3. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 50 мг/кг не приводит к ослаблению выраженности защитного эффекта прекондиционирования. Применение препарата в дозе 100 мг/кг частично устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ишемического прекондиционирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Василец, В. П. Мох, Г. Н. Богданов, Т. И. Гусева, *Кардиология*, **27**(5), 83 – 87 (1987).
2. М. М. Галагудза, *Регионар. кровообр. и микроцирк.*, **4**(4), 72 – 78 (2005).
3. А. П. Голиков, В. П. Михин, С. А. Бойцов и др., *Тер. арх.*, **76**(4), 60 – 65 (2004).
4. А. П. Голиков, Б. В. Давыдов, Д. В. Руднев и др., *Кардиология*, **45**(7), 21 – 26 (2005).
5. Е. А. Конорев, В. Ю. Полумисков, О. А. Авилова, А. П. Голиков, *Бюл. экспер. биол.*, **110**(9), 252 – 254 (1990).
6. Н. Н. Петрищев, Е. В. Шляхто, Т. Д. Власов, М. М. Галагудза, *Рос. физиол. ж.*, **87**(5) 688 – 705 (2001).
7. Н. Б. Полянский, Л. Д. Смирнов, А. А. Шведова и др., *Вопр. мед. хим.*, **29**(1), 123 – 127 (1983).
8. Е. В. Шляхто, М. М. Галагудза, А. В. Сыренский, Е. М. Нифонтов, *Кардиология*, **45**(7), 44 – 48 (2005).
9. M. L. Buja, *Cardiovasc. Pathol.*, **14**(4), 170 – 175 (2005).
10. D. K. Das, R. M. Engelman, and N. Maulik, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **874**, 49 – 65 (1999).
11. M. Murata, M. Akao, B. O'Rourke, and E. Marban, *Circ. Res.*, **89**(10), 891 – 898 (2001).
12. L. H. Opie, *Eur. Heart J.*, **24**(20), 1854 – 1856 (2003).
13. Y. Yue, Q. Qin, M. V. Cohen, et al., *Cardiovasc. Res.*, **55**(3), 681 – 689 (2002).

Поступила 11.02.08

EFFECTS OF INDIVIDUAL AND COMBINED ADMINISTRATION OF ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE AND ISCHEMIC PRECONDITIONING ON ISCHEMIC-REPERFUSIVE MYOCARDIAL INJURY IN RATS

M. M. Galagudza, A. V. Syrenskii, T. D. Vlasov, L. Yu. Morozova, E. I. Egorova, and V. Yu. Polumiskov

Department of Pathophysiology, Pavlov State Medical University, ul. L'va Tolstogo 6/8, St. Petersburg 197022, Russia
Laboratory of Biophysics of Circulation, Pavlov State Medical University, ul. L'va Tolstogo 6/8,
St. Petersburg, 197022, Russia
Laboratory of Myocardial Metabolism, Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, ul. Akkuratova 2,
St. Petersburg, 197341, Russia

It was shown previously that ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) can produce metabolic cardioprotective action due to its antihypoxant and antioxidant properties. In the present study, the cardioprotective effects of EMHPS administered in doses 50 and 100 mg/kg alone and in combination with ischemic preconditioning have been studied on the model of ischemic-reperfusive myocardial infarction in rats. It is established that both the administration of EMHPS in a dose 50 mg/kg and the ischemic preconditioning produce significant limitation of the infarction size. A combined use of EMHPS in a dose of 50 mg/kg and ischemic preconditioning also provided significant protection, although the effect was not further potentiated. In contrast, EMHPS administered in a dose 100 mg/kg did not ensure reliable protection against infarction, while a combination of this drug dose with the ischemic preconditioning even partially eliminated the infarction-limiting effect of the latter.

Key words: Ethylmethylhydroxypyridine succinate, myocardial ischemia, infarction size, ischemic preconditioning