

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ВЛИЯНИЕ *n*-ТИРОЗОЛА ПРИ ЛЕЧЕБНОМ ПРИМЕНЕНИИ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА ПОСЛЕ КОРОНАРООККЛЮЗИИ

Г. А. Чернышева, М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, Е. А. Краснов<sup>1</sup>

В экспериментах на крысах с окклюзией левой коронарной артерии показано, что внутривенное введение *n*-тирозола в дозе 20 мг/кг во время ишемии уменьшает электрическую нестабильность миокарда в 1б фазу аритмий: возрастает количество животных без желудочковых аритмий, снижается средний балл тяжести желудочковых аритмий.

**Ключевые слова:** *n*-тирозол, коронароокклюзия, аритмии

### ВВЕДЕНИЕ

Электрическая нестабильность миокарда при его ишемическом повреждении является одной из наиболее важных проблем кардиологии. Возникновение желудочковых тахикардии и фибрилляции у больных инфарктом миокарда может определять прогноз заболевания, являясь причиной внезапной смерти [4]. *n*-Тирозол — одно из действующих веществ родиолы розовой — продемонстрировал в эксперименте способность ослаблять проявления ишемической дисфункции миокарда [10]. Показана антиаритмическая активность препарата в отношении адреналовых аритмий у крыс [1]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния *n*-тирозола при лечебном применении на аритмогенное действие коронароокклюзии.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 31 крысе-самце Вистар массой 230 – 250 г, наркотизированных метогекситалом натрия (бриетал, 100 мг/кг внутривенно). После интубации и подключения искусственной вентиляции легких (аппарат АИД-2) лигировали левую коронарную артерию на уровне нижнего края *aurecula sinistra* без нарушения топографии сердца в грудной клетке. В течение периода ишемии (45 мин) регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. *n*-Тирозол в дозе 20 мг/кг вводили внутривенно в объеме 0,8 мл на 10-й минуте коронароокклюзии, контрольные животные получали эквивалентно физиологический раствор натрия хлорида.

С учетом критериев, приведенных в Методических указаниях по изучению антиаритмической активности фармакологических веществ [5], и других критериев [8, 15] нами была модифицирована шкала оценки тя-

жести желудочковых аритмий: 0 баллов — от 0 до 6 желудочковых экстрасистол без желудочковой тахикардии и фибрилляции; 1 балл — от 6 до 16 желудочковых экстрасистол без желудочковой тахикардии и фибрилляции; 2 балла — более 16 желудочковых экстрасистол или до 5 следующих друг за другом спонтанных эктопических возбуждений желудочков без желудочковой тахикардии и фибрилляции; 3 балла — устойчивая желудочковая тахикардия (спонтанная желудочковая эктопическая активность продолжительностью более 5 циклов, один или более эпизодов со спонтанной реверсией общей продолжительностью менее 30 с); 4 балла — устойчивая желудочковая тахикардия (один и более эпизодов спонтанной эктопической активности желудочков со спонтанной реверсией общей продолжительностью более 30 с) или фибрилляция желудочков.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия  $\chi^2$  и *t*-критерия Стьюдента.

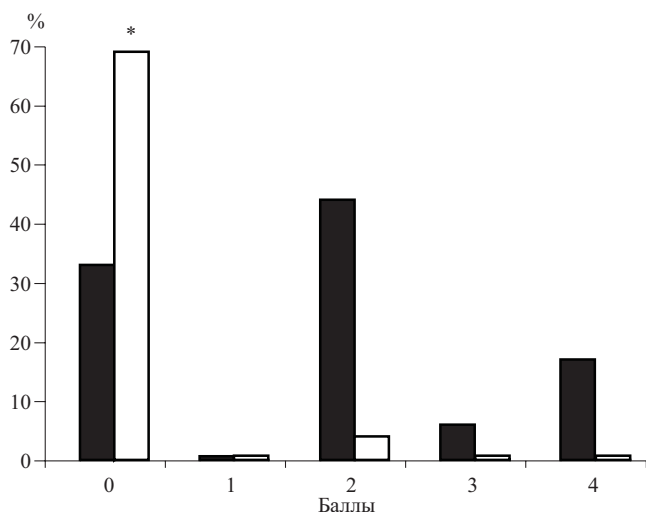
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первые 10 мин после коронароокклюзии (до введения препарата либо физиологического раствора) желудочковые аритмии развивались у 61 % крыс контрольной группы и у 77 % животных опытной группы. Спектр наблюдающихся расстройств ритма, соответствующих 1а фазе ишемических аритмий, был однотипным в обеих группах (таблица).

С 10 по 45 мин ишемии желудочковые аритмии, соответствующие 1б фазе, в контрольной группе развивались у 67 % животных, при этом пик электрической нестабильности миокарда приходился на 12 – 18 мин с момента коронароокклюзии.

Введение *n*-тирозола изменяло количественное распределение животных с различными видами аритмий 1б фазы. В группе крыс, получавших *n*-тирозол, на 36 % возрастало количество животных без нарушения ритма желудочков, наблюдались тенденции к умень-

<sup>1</sup> ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.



Влияние внутривенного введения *n*-тирозолола на распределение животных по тяжести аритмий 16 фазы.

\* —  $p < 0,05$  по сравнению со значениями в контрольной группе. Темные столбики — контроль, светлые — *n*-тирозол.

шению количества животных с множественными желудочковыми экстрасистолами и желудочковой тахикардией (таблица).

Сравнение распределения животных по степени тяжести аритмий 16 фазы показало, что под влиянием *n*-тирозолола в сравнении с контрольной группой на 36 % возрастало количество крыс с аритмиями тяжестью 0 баллов и не выявлялись наиболее тяжелые формы аритмий — 3 и 4 балла (рисунок). Лечебное введение *n*-тирозолола достоверно снижало средний балл тяжести аритмий до  $0,6 \pm 0,3$  балла, тогда как в контрольной группе этот показатель составил  $1,7 \pm 0,3$  балла.

Известно, что механизмы развития аритмий при ишемии миокарда в 1а и 1б фазах существенно различаются. Если в 1а фазе источником развития аритмий (чаще всего по типу reentry) является ишемизированная ткань, то в 1б фазе наступает глубокая деполяризация ишемизированных кардиомиоцитов, и эктопическая активность связана с усилением автоматизма латентных центров или триггерной активностью в перифокальных зонах миокарда [14, 18]. Аномальная электрическая активность рабочего миокарда, окружающего зону ишемии, вызывается действием “токов по-

вреждения”, возникающих из-за разности потенциалов между неповрежденным и ишемизированным миокардом, важную роль при этом играет выброс катехоламинов из симпатических терминалей в миокарде [16 – 18].

Показано, что в условиях коронароокклюзии нарушения микроциркуляции не ограничиваются зоной ишемии, но наблюдаются также в зонах, окружающих ишемизированный участок миокарда, при этом в перифокальной зоне развиваются и метаболические изменения, сходные с таковыми в зоне ишемического повреждения, хотя и существенно менее выраженные [3]. В частности, наблюдается подавление АТФ-азной активности на фоне практически неизмененного содержания АТФ, усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты. Указанные факты свидетельствуют о повреждении миокардиоцитов в перифокальной зоне с нарушением их функции, а повреждение клеток, как известно, провоцирует электрическую нестабильность миокарда. Так, возникновению автоматизма в поврежденных сократительных клетках может способствовать их функциональная электрофизиологическая гетерогенность: потенциал покоя поврежденных клеток уменьшается в разной степени, у них наблюдается разнонаправленное изменение параметров потенциала действия и различная длительность рефрактерного периода [6, 12, 13].

В этих условиях *n*-тирозол, по-видимому, способен оказывать антиаритмический эффект, ограничивая распространение повреждения на клетки перифокальных областей, что может реализоваться за счет нескольких механизмов. Во-первых, *n*-тирозол обладает антиоксидантной активностью, превосходящей в 4 – 5 раз таковую природных хинолов [9], что может обуславливать его мембраностабилизирующий эффект. Важно отметить, что антиокислительное действие *n*-тирозолола может проявляться весьма быстро: за счет амфифильности препарат обнаруживается в максимальной концентрации в миокарде уже на первой минуте после внутривенного введения [11]. Во-вторых, препарат проявляет антигипоксические свойства [7]. В-третьих, *n*-тирозол обладает выраженной гемореологической активностью: снижает вязкость цельной крови, уменьшает агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [3],

#### Влияние *n*-тирозолола на устойчивость сердца к аритмогенному действию острой ишемии

Группа	Ишемия 0 – 10 мин					Ишемия 10 – 45 мин				
	БЖА <i>n</i> (%)	ЕЖЭ <i>n</i> (%)	МЖЭ <i>n</i> (%)	ЖТ <i>n</i> (%)	ЖФ <i>n</i> (%)	БЖА <i>n</i> (%)	ЕЖЭ <i>n</i> (%)	МЖЭ <i>n</i> (%)	ЖТ <i>n</i> (%)	ЖФ <i>n</i> (%)
Контроль ( <i>n</i> = 18)	7 (39)	2 (11)	9 (50)	3 (17)	0	6 (33)	0	11 (61)	4 (22)	1 (6)
<i>n</i> -Тирозол ( <i>n</i> = 13)	3 (23)	2 (15)	8 (62)	3 (23)	1 (8)	9 (69) $p < 0,05$	0	4 (31) $p < 0,1$	0 $p < 0,1$	0

**Примечание.**  $p$  — значимость по сравнению с контролем. БЖА — без желудочковых аритмий; ЕЖЭ — единичные желудочковые экстрасистолы; МЖЭ — множественные желудочковые экстрасистолы; ЖТ — желудочковые тахикардии; ЖФ — желудочковые фибрилляции.

за счет чего может улучшать микроциркуляцию в перифокальных областях миокарда.

## ВЫВОД

*p*-Тирозол при лечебном применении уменьшает электрическую нестабильность миокарда в 1б фазе ишемических аритмий.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 06-1116/04.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Маймескулова, Л. Н. Маслов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(2), 37 – 40 (1998).
2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 209 – 216.
3. Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, *Коронарная и миокардиальная недостаточность*, Медицина, Москва (1986).
4. М. Б. Плотников, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова и др., *Бюл. экспер. биол.*, **143**(1), 67 – 69 (2007).
5. А. Э. Радзевич, А. С. Сметнев, В. В. Попов, Е. В. Уранова, *Кардиология*, **6**, 99 – 104 (2001).
6. В. А. Сакс, Е. А. Конорев, *Кардиология*, **3**, 82 – 91 (1992).
7. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая (золотой корень)*, Изд-во Том. ун-та, Томск (2004).
8. Н. В. Соленкова, Л. Н. Маслов, Е. В. Буданкова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **6**, 25 – 29 (2005).
9. Н. М. Сторожок, Н. В. Гуреева, А. П. Крысин и др., *Хим.-фарм. ж.*, **36**(2), 14 – 18 (2002).
10. Г. А. Чернышева, М. Б. Плотников, В. И. Смольякова и др., *Бюл. экспер. биол.*, Приложение 1, 73 – 75 (2005).
11. Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова, И. В. Черкашина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **6**, 43 – 44 (2005).
12. G. Asano, E. En Takashi, T. Ichiwata, et al., *J. Nippon. Med. Sch.*, **70**(5), 384 – 392 (2003).
13. E. Carmelit, *Physiol. Rev.*, **79**, 917 – 1017 (1999).
14. M. J. Janse and A. L. Wit, *Physiol. Rev.*, **69**, 1049 – 1169 (1989).
15. K. M. Johnston, B. A. MacLeod, M. Y. A. Walker, et al., *The Rat Electrocardiogram in Pharmacology and Toxicology*, Pergamon Press, Oxford e. a. (1980), pp. 243 – 252.
16. G. Motte, S. Dinanian, and C. Sebag, *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, **87**(1), 55 – 60 (1994).
17. S. G. Priory, C. Napolitano, L. Diehl, and P. Z. Schwartz, *Circulation*, **89**(4), 1681 – 1689 (1994).
18. D. C. Russel, J. S. Lawrie, R. A. Riemersma, and M. F. Oliver, *Am. J. Cardiol.*, **53**, 307 – 312 (1984).

Поступила 20.04.07

## THERAPEUTIC EFFECT OF *p*-TYROSOL ON MYOCARDIAL ELECTRIC INSTABILITY INDUCED BY CORONARY OCCLUSION

G. A. Chernyshova, M. B. Plotnikov, V. I. Smolyakova, and E. A. Krasnov

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

In experiments on rats with left coronary artery occlusion, *p*-tyrosol (20 mg/kg, intravenously) showed the ability to decrease myocardial electric instability in phase 1b of ventricular arrhythmias: a fraction of rats without arrhythmia was increased by 36 %, and the mean value of ventricular arrhythmia index exhibited a 3-fold decrease.