

личивавшее продолжительность жизни животных с адреналиновой интоксикацией в среднем до 134 с.

Выводы

1. У животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом 3-гидроксиэтилпиридина малат, деанола ацеглумат и дезоксирибонуклеинат натрия при курсовом профилактическом введении в дозах, пропорциональных с учетом правил межвидового переноса, 5,0 и 2,5 % от показателя LD₅₀, проявляют

антиишемическую активность: у крыс через 4 ч после развития острого инфаркта миокарда вещества ограничивают размеры зоны некроза.

2. При катехоламиновом повреждении миокарда мышей со стрептозотоциновым сахарным диабетом профилактическое введение 3-гидроксиэтилпиридина малата, деанола ацеглумата и дезоксирибонуклеината натрия сопровождается снижением летальности и увеличением продолжительности жизни животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 48–61.

2. Маколкин В. И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции / В. И. Маколкин // Ишемическая болезнь сердца. — 2000. — Т. 2. — С. 2–5.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616-005.1:615.225

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА НА ВВЕДЕНИЕ ДОПАМИНА В УСЛОВИЯХ ДИСЛИПИДИИ И СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А. В. Зорькина, О. В. Артемьева, С. Д. Табачков

На спектре моделей метаболических нарушений в эксперименте показано изменение линейной скорости кровотока в брюшном отделе аорты крыс: снижение пиковой скорости при моделировании дислипидемии, повышение средней скорости кровотока при моделировании гипергликемии и сочетанных метаболических нарушений. Продemonстрировано изменение эффекта допамина: на фоне дислипидемии более выраженный рост пиковой и средней скоростей кровотока, чем при введении допамина intactным животным, на фоне гипергликемии и сочетанных метаболических нарушений — снижение эффекта препарата.

Метаболические нарушения могут стать причиной изменения фармакодинамики лекарственных препаратов. Так, наблюдаются более значительные изменения локального кровотока под влиянием внутривенного введения норадреналина, дофамина и серотонина в условиях метаболических нарушений,

вызванных длительной гипокинезией [6]. Изучение эндотелийзависимой дилатации коронарных артерий также показало, что, в отличие от здоровых людей, у которых ацетилхолин вызывает зависимость от дозы релаксацию коронарных артерий, его введение в измененные атеросклеротическим процессом

© Зорькина А. В., Артемьева О. В., Табачков С. Д., 2013

артерии в тех же самых дозах приводит к вазоконстрикции, зависимой от дозы [8].

Целью данной работы явилось изучение реакции линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты у крыс на введение раствора дофамина на фоне экспериментальной дислипидемии.

Материалы и методы. Метаболические нарушения воспроизводились с использованием трех моделей: 1) холестериновой дислипидемии (ХД) — путем ежедневного в течение 30 суток внутривенного введения зондовым способом масляного раствора холестерина (40 мг/кг) и витамина D₂ (25 000 МЕ/кг) в качестве прооксиданта; 2) аллоксановой гипергликемии (АГ) — однократного внутривенного введения аллоксана (135 мг/кг); 3) аллоксан-холестериновой дислипидемии (АХД) — однократного внутривенного введения аллоксана (135 мг/кг), а затем ежедневного внутривенного введения масляного раствора холестерина (40 мг/кг) в течение 30 суток.

Регистрация изменений параметров скорости кровотока в аорте исследовалась путем определения пиковой (ПС) и средней (СС) скорости кровотока в брюшном отделе аорты с помощью доплеровского универсального измерителя скорости кровотока «Multigon 500M TCD» фирмы «Multigon».

В плазме крови определяли содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы при помощи диагностических наборов «Лаксма» (Че-

хия) по методикам, изложенным в руководстве В. В. Меньшикова [5]. Индекс атерогенности (ИА) [$IA = (OX - XcЛПВП) / XcЛПВП$ (усл. ед.)] вычисляли по формуле А. Н. Климова [4], рассчитывали содержание холестерина липопротеидов очень низкой (ХсЛПОНП = $TG / 2,2$) и низкой плотности (ХсЛПНП = $OX - XcЛПВП - XcЛПОНП$). Для биохимических исследований использовали фотоэлектрокалориметр КФК-2 МП и спектрофотометр СФ-46. Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. При моделировании ХД к 20-м суткам эксперимента наблюдалось повышение уровня ОХ в 1,74 раза, ХсЛПНП — в 2,8 раза, ИА — в 2,3 раза. К 30-м суткам эксперимента уровень ОХ вновь снижался до значений интактной группы, однако ИА и уровень ХсЛПНП оставались высокими. Содержание ТГ повышалось практически в 2 раза по сравнению с исходными показателями, что говорит о формировании стойких нарушений липидного обмена за данный период. К 20-м суткам эксперимента отмечалось снижение ПС кровотока в брюшном отделе аорты на 18 % по сравнению с аналогичным показателем в группе интактных животных, что косвенно свидетельствует о некотором снижении сердечного выброса. Однако к 30-м суткам эксперимента данная величина уже не отличалась от показателей интактной группы (табл. 1).

Таблица 1

Изменения линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты у крыс в условиях экспериментальной дислипидемии ($M \pm m$)

Этап эксперимента	ПС, см/с	СС, см/с
Интактные	$378,5 \pm 28,5$	$107,1 \pm 9,3$
Холестериновая дислипидемия		
20 суток	$312,6 \pm 17,1^*$	$112,2 \pm 20,4$
30 суток	$338 \pm 79,9$	$101,4 \pm 22,5$
Аллоксановая гипергликемия		
20 суток	$394,6 \pm 32,5$	$140,6 \pm 14,5^*$
30 суток	$391,8 \pm 36,1$	$146,3 \pm 19,1^*$
Аллоксан-холестериновая дислипидемия		
20 суток	$399,7 \pm 65,2$	$137,8 \pm 7,4^*$
30 суток	$403,7 \pm 75,7$	$149,8 \pm 9,5^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с данными интактной группы.

При моделировании АГ к 20-м суткам эксперимента воспроизводилось повышение содержания ОХ в плазме на 186 %, ХсЛПВП — на 193 %, ТГ — на 138 %, глюкозы — в 3,5 раза по сравнению с интактными животными. К 30-м суткам эксперимента указанные изменения сохранялись. Еще на 37 % увеличился уровень ОХ, что составило 255 % от показателей группы интактных животных, содержание ХсЛПВП выросло в 1,5 раза, ИА был в 2,4 раза выше, чем в интактной группе. Кроме стойких изменений липидного спектра плазмы крови, данная модель характеризовалась гипергликемией и повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). При этом на фоне аллоксанового диабета наблюдалось увеличение СС до 130 % при практически неизменной ПС (см. табл. 1).

При моделировании АХД на 20-е сутки содержание ОХ плазмы не менялось, но ХсЛПВП снизился на 25 %, ИА возрос в 2,5 раза. Уровень ХсЛПВП увеличился в 2,8 раза, глюкозы — в 7 раз. На 30-е сутки перечисленные изменения сохранялись, кроме того, содержание ТГ выросло на 346 % по сравнению с данными интактных животных. Таким образом, модель характеризовалась гиперлипидемией, гипертриглицеридемией, повышением ИА, гиперферментемией и гипергликемией. К 30-м суткам эксперимента регистрировалось повышение СС практически в 1,5 раза по сравнению с интактными животными, что могло быть связано с повышением сосудистого сопротивления либо с изменением реологических свойств крови, обусловленным гипергликемией. Значения ПС при этом достоверно не отличались от таковых в интактной группе.

В условиях нарушения метаболизма изменяются функции многих органов и систем. В первую очередь страдает эндотелий сосудов как ткань с высоким уровнем обмена.

Нарушается выработка вазоактивных веществ, что приводит к изменению реактивности гладкомышечных клеток и повышению скорости кровотока [3]. Известно, что дефицит инсулина вызывает нарушение утилизации тканями глюкозы и усиливает перекисное расщепление липидов и белков. Повышенный уровень глюкозы является причиной гликозилирования белков и накопления продуктов конечного гликозилирования, которые способствуют повышенному синтезу в эндотелии сосудов эндотелина-1, который является мощным вазоконстрикторным фактором, что, вероятно, и явилось причиной повышения средней скорости кровотока. Увеличение тонуса сосудов может быть также связано с увеличением активности протеинкиназы в эндотелии.

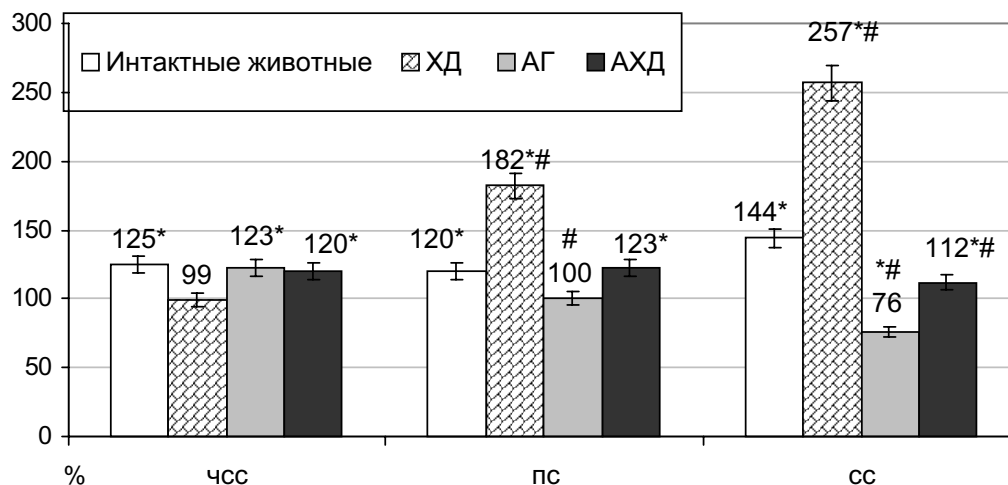
У интактных животных внутривенное введение допамина привело к повышению ПС на $20,0 \pm 2,3$ % и СС на $44,0 \pm 5,2$ % от исходного уровня. Частота сердечных сокращений (ЧСС) возросла на $38,0 \pm 5,6$ % (табл. 2). В условиях моделирования ХД введение допамина достоверно не изменило ЧСС, ПС возросла на $83,0 \pm 7,2$ %, СС — на $157,0 \pm 12,2$ % по сравнению с исходными данными, что на 33 и 78 % соответственно выше, чем у интактных животных (рис.). В группе животных с сочетанным нарушением липидного и углеводного обмена (АХД) введение допамина привело к увеличению ЧСС на $24,0 \pm 3,4$ % по сравнению с исходным значением. При этом, в отличие от интактных животных, в ответ на введение допамина наблюдалось не повышение, а, напротив, снижение средней скорости кровотока по брюшному отделу аорты на $27,0 \pm 4,5$ % от исходного уровня. ПС не менялась по сравнению с исходными показателями. Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении сердечного выброса, возможно, на фоне поражения миокарда при сочетании гипергликемии с дислипидемией.

Таблица 2

Реакция линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты у крыс на введение допамина на фоне экспериментальной дислипидемии ($M \pm m$)

Экспериментальная группа	Исходные данные			После допамина		
	ЧСС	ПС, см/с	СС, см/с	ЧСС	ПС, см/с	СС, см/с
Интактные	360 ± 60	$345,3 \pm 23,1$	$93,6 \pm 7,2$	$500 \pm 53^*$	$415,4 \pm 26,6^*$	$134,1 \pm 15,4^*$
ХД	300 ± 57	$301,7 \pm 24,4$	$77,2 \pm 11,2$	$297 \pm 62^\#$	$550,3 \pm 17,5^\#$	$198 \pm 17,3^\#$
АГ	375 ± 30	$391,8 \pm 36,1$	$146,3 \pm 19,1$	$450 \pm 43^*$	$480,4 \pm 39,7^*$	$164,2 \pm 2,4^\#$
АХД	340 ± 28	$486,1 \pm 35,2$	$179,3 \pm 21,7^\#$	$420 \pm 24^*$	$483,4 \pm 17,6^\#$	$132 \pm 20,7^\#$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # — $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактной группы.



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # — по сравнению с данными интактной группы.

Рис. Динамика показателей линейной скорости кровотока на фоне введения допамина (% от исходных значений)

Результаты исследований состояния миокарда в условиях так называемого метаболического синдрома у больных с сахарным диабетом свидетельствуют о снижении количества бета-адренорецепторов и их аффинности и развитии дефектов в образовании циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в рецепторе с последующим снижением адренергического влияния на миокард [1]. Кроме того, в этом случае увеличение накопления запасов внутриклеточного кальция, нарушение общей Са-реактивности кардиомиоцитов, перегрузка митохондрий катионами кальция приводят к истощению клеточных запасов аденозинтрифосфата (АТФ), сократительной недостаточности и, наконец, гибели клеток с развитием дисфункции миокарда [2–7].

На фоне АГ наблюдается сходная картина — повышение ЧСС на $20,0 \pm 2,3$ % по сравнению с исходными данными, рост ПС

на $23,0 \pm 2,2$ %, так же как у интактных животных, а СС — на $12,0 \pm 1,1$ %. Данный показатель был ниже, чем у интактных животных, что, возможно, является признаком снижения сократительной способности миокарда, но это выражено в меньшей степени, чем при аллоксан-холестериновой дислипидемии.

Выводы. При нарушениях липидного и углеводного обмена изменяется реакция линейной скорости кровотока на воздействие адреномиметика. При холестериневой дислипидемии отмечается более выраженная сосудистая реакция (повышение пиковой скорости и средней скорости кровотока), а при аллоксан-холестериновой дислипидемии и аллоксановой гипергликемии — моделях сочетанных метаболических нарушений — на первый план выступает снижение сократительной способности миокарда.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Александров А. А.** Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца : неразгаданная тайна сульфаниламидов / А. А. Александров // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 2, № 10. — С. 3–7.
2. **Александров А. А.** Сахарный диабет : болезнь «взрывающихся бляшек» / А. А. Александров // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 10. — С. 17–25.
3. **Зимин Ю. В.** Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома Х (синдром инсулинорезистентности) : необходимость строгого применения критериев диагностики / Ю. В. Зимин // Кардиология. — 1999. — № 8. — С. 37–41.

4. **Климов А. Н.** Причины и условия развития атеросклероза / А. Н. Климов // *Превентивная кардиология* / под ред. Г. И. Косицкого. — М., 1997. — С. 260–321.
5. Лабораторные метод исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.
6. **Степанян З. В.** Влияние норадреналина, дофамина и серотонина на локальный мозговой кровоток при гипокинезии [Электрон. ресурс] / З. В. Степанян. — Режим доступа : <http://www.nedug.ru/lib/lit/farm/02jun/farm84/farm.htm>. — Загл. с экрана.
7. Depressed Levels of Ca Cycling Proteins May Underlie Sarcoplasmic Reticulum Dysfunction in the Diabetic Heart / T. Netticadan, R. M. Temsah, A. Kent [et al.] // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2133–2138.
8. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerosis Coronary Arteries / P. L. Ladmer, A. P. Selwyn, I. Shook [et al.] // *New Engl. J. Med*. — 1986. — Vol. 315. — P. 1046–1051.

Поступила 07.12.2012.

УДК 615:616.153.915-098-008.9

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

И. В. Бойнова, М. А. Спирина, П. В. Зеленцов

Одним из актуальных вопросов современной медицины является проблема эндогенной интоксикации и способов ее коррекции. При эндотоксикозе в результате выраженных метаболических и гемодинамических нарушений развиваются гипоксия тканей и нарушение липидного обмена. Перспективным и безопасным направлением представляется использование для коррекции этих нарушений препаратов с антиоксидантной активностью.

Эндогенная интоксикация представляет собой состояние, связанное с избыточным накоплением в организме продуктов нормального или патологического обмена веществ или клеточного реагирования. Эндогенные токсические субстанции, обладая выраженной биологической активностью, приводят к значимым метаболическим и гемодинамическим нарушениям и, как следствие, к развитию тканевой гипоксии. Вопросы коррекции нарушений гомеостаза, возникающего при синдроме эндогенной интоксикации, до сегодняшнего дня остаются весьма важной проблемой медицины. Независимо от достигнутых успехов в изучении данной патологии летальность при эндотоксикозе остается высокой.

Гипоксия является пусковым звеном в активации реакций свободнорадикального

окисления в различных тканях и органах, в том числе в головном мозге, который вследствие особенностей строения и метаболизма наиболее чувствителен к кислородному голоданию. Известно также, что при нарушении количественных и качественных показателей липидов, возникающем при воздействии эндогенных токсических веществ, модифицируются функционально-системные реакции организма, которые во многом определяют характер течения патологического процесса.

Учитывая важность своевременной коррекции возникающих расстройств, перспективным представляется использование при данной патологии высокоэффективных лекарственных средств с наличием минимальных побочных эффектов, с одной стороны, и позволяющих воздействовать на различные

© Бойнова И. В., Спирина М. А., Зеленцов П. В., 2013