

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ**

ДОБРОВОЛЬСЬКИЙ Василь Вячеславович

УДК 615.225.2-02:615.211-02:616.12-008.318

**ПРОТИФІБРИЛЯТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ВАЗОТРОПНИХ І ЗНЕБОЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ
(експериментальне дослідження)**

14.03.05 - фармакологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2002

Дисертацією є рукопис
Робота виконана в Вінницькому державному медичному університеті
ім. М.І.Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **СТОЛЯРЧУК
Олександр Олександрович**, професор кафедри
фармакології Вінницького державного медичного
університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **МОХОРТ Микола Антонович**, Інститут
фармакології та токсикології АМН України, завідувач відділу фармакології
серцево-судинних засобів;

- доктор медичних наук, професор **ГОРЧАКОВА Надія Олександрівна**,
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (м. Київ), професор

кафедри фармакології.

Провідна установа: Харківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра фармакології та медичної рецептури.

Захист дисертації відбудеться "23" травня 2002 року о 15 год. на засіданні спеціалізованої ради Д 26.550.01 при Інституті фармакології та токсикології АМН України (03057, м. Київ, вул. Е.Потьє, 14).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту фармакології та токсикології АМН України (03057, м. Київ, вул. Е.Потьє, 14).

Автореферат розісланий "16" квітня 2002 р.

***Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
Д 26.550.01, кандидат біологічних наук***

ДАНОВА І.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Згідно матеріалів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, в Європі хворі віком 25 - 70 років у 40% випадків вмирають від серцево-судинних захворювань, дві третини з них - раптово. Найбільш вірогідною причиною несподіваної раптової смерті є фатальні аритмії та фібриляція шлуночків серця (ФШС), яка зустрічається при серцевій патології у 80 - 85% хворих, а в загальній популяції - у 60% випадків [Н.А.Мазур, 1986; S.Cagan et al., 1997; V.J.De Maio et al., 2000]. В США 50% смертності при серцево-судинній патології відбувається раптово внаслідок ФШС [M.Nagerty, 1998; M.Holmberg et al., 1999]. Лише в Україні щорічно раптово вмирає біля двадцяти тисяч людей працездатного віку [В.Р.Назаренко и соавт., 1994]. Існують повідомлення про виникнення раптової смерті у практично здорових суб'єктів [Ф.Фурланелло и соавт., 1998; A.L.Lafaye et al., 1999]. У той же час терапія сучасними протиаритмічними препаратами не завжди ефективна та пов'язана з ризиком розвитку побічної проаритмічної дії (виникнення фатальних аритмій, ФШС, асистолії), кардіотоксичного ефекту (пригнічення серцевої діяльності, падіння артеріального тиску), токсичним впливом на печінку, легені, підшлункову та щитовидну залози [А.И.Ханкоєва, 1998]. За статистично обґрунтованими даними раптова смерть у людей однаково часто виникає при захворюваннях серця та судинних ураженнях головного мозку [Т.Tokashiki et al., 1999]. Спостерігається тенденція до росту судинних

захворювань головного мозку [У.И.Гусев и соавт., 1996]. Згідно мультицентровому дослідженню, у хворих з судинними ураженнями головного мозку (транзиторними ішемічними атаками, “малими” інсультами) часто виникають серцеві ускладнення, особливо порушення серцевого ритму [P.J.Koudstaal et al., 1992; C.Depre et al., 1995]. Пацієнти, які лікуються з приводу мозкового інсульту, часто раптово гинуть від серцевих ускладнень, фатальних аритмій, ФШС [Б.С.Виленский, 2000; В.Б.Симоненко, Е.А.Широков, 2001]. Широка розповсюдженість церебросерцевосудинних порушень, що супроводжуються високою летальністю, та спільність механізмів виникнення - обумовлюють розвиток кардіоневрології [Н.В.Верещагин, 1996; V.C.Nachinski et al., 1993]. В сучасній клініці під час лікування мозкового інсульту широко застосовують вазотропні (еуфілін, трентал, ксантинолу нікотинат, дипіридамола, кавінтон, пірацетам, серміон), знеболюючі (аспізол, бензофуорокаїн, трамадол) засоби [В.А.Карлов, 1996; С.М.Віничук, 1999; В.Д.Трошин и соавт., 2000; В.Н.Шток, 2000], яким притаманні різні механізми дії. Даних щодо впливу цих препаратів на електричну стабільність міокарда та можливість попереджувати ФШС в літературі немає, що і стало підставою для проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана дисертація є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології Вінницького державного медичного університету ім. М.І.Пирогова по темі “Пошук біологічно-активних сполук серед продуктів хімічного синтезу та поглиблене вивчення фенікаберану і бензофуорокаїну” (№ державної реєстрації 0195V015832).

Мета роботи. Експериментальне обґрунтування доцільності використання вазотропних (еуфілін, трентал, ксантинолу нікотинат, дипіридамола, кавінтон, пірацетам, серміон) і знеболюючих (аспізол, бензофуорокаїн, трамадол) препаратів в якості протифібриляторних засобів.

Задачі дослідження. Для досягнення зазначеної мети вирішували такі основні задачі:

1. Виявити вплив еуфіліну, тренталу, ксантинолу нікотинату, дипіридамола, кавінтону, пірацетаму, серміону, аспізолу, бензофуорокаїну, трамадолу на поріг фібриляції шлуночків інтактного серця наркотизованих білих щурів;
2. Вивчити дію досліджуваних препаратів на поріг фібриляції шлуночків серця наркотизованих білих щурів при гострому ізадринівому ушкодженні;
3. Оцінити протифібриляторну ефективність вивчаємих вазотропних і знеболюючих засобів при постішемічній реперфузії коронарної артерії у наркотизованих котів;
4. Дослідити вплив найбільш ефективних протифібриляторних препаратів на ультраструктурну організацію міокарда котів при постішемічній реперфузії коронарної артерії.

Об'єкт дослідження - нелінійні білі щури, кішки, еуфілін, трентал, ксантинолу нікотинат, дипіридамола, кавінтон, пірацетам, серміон, аспізол, бензофуорокаїн, трамадол.

Предмет дослідження - вплив еуфіліну, тренталу, ксантинолу нікотинату,

дипіридамолу, кавінтону, пірацетаму, серміону, аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу на поріг фібриляції шлуночків серця щурів, виникнення фібриляції шлуночків серця у наркотизованих котів при постішемичній реперфузії коронарної артерії в експерименті.

Методи дослідження - фармакологічні, гістологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що трентал, дипіридамол, серміон, аспізол, бензофуурокаїн, трамадол виявляють виражені протифібриляторні властивості.

Доведено, що трентал, дипіридамол, серміон, аспізол після одноразового внутрішньовенного введення підвищують поріг ФШС у наркотизованих щурів при ізадриновому ушкодженні, так само, як і кордарон, а бензофуурокаїн, трамадол - в 1,4 рази (PJ0,05) перевищує аналогічну дію кордарону.

Трентал, дипіридамол, серміон після одноразового внутрішньовенного введення наркотизованим котам на рівні кордарону попереджують виникнення ФШС при постішемичній реперфузії коронарної артерії. За протифібриляторною ефективністю аспізол, бензофуурокаїн, трамадол при постішемичній реперфузії коронарної артерії у наркотизованих котів перевищують таку дію кордарону в 1,8 разів (PJ0,05).

Показано, що в умовах постішемичної реперфузії коронарної артерії механізм протифібриляторної дії аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу в певній мірі пов'язаний зі здатністю попереджувати пошкодження структури міофібрил, ендотелію капілярів, зменшувати кількість ушкоджених мітохондрій. При цьому трамадол переважно попереджує пошкодження мітохондрій, аспізол - зберігає структуру ядра кардіоміоцитів, бензофуурокаїн - значно розширює каналці Т-системи саркоплазматичного ретикулуму.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження розширюють уявлення щодо фармакологічних властивостей еуфіліну, тренталу, ксантинолу нікотинату, дипіридамолу, кавінтону, пірацетаму, серміону, аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу.

За результатами досліджень отримано патент України на винахід №38042А "Протифібриляторний препарат трамадол".

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрах фармакології Вінницького, Львівського, Луганського, Запорізького державних медичних університетів, Івано-Франківської, Дніпропетровської медичних академій, Української державної стоматологічної академії (м. Полтава).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, визначені мета, задачі дослідження, методичні підходи, опрацьовано експериментальні моделі: гостре ізадринове ушкодження міокарду білих щурів, постішемична реперфузійна ФШС у наркотизованих котів, особисто виконані експериментальні дослідження, здійснено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, сформульовані висновки роботи, оформлено дисертаційну роботу та автореферат. Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень

проведено при консультації к.мед.н., доц. Короля А.П. (Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України); електронно-мікроскопічні дослідження міокарда наркотизованих котів - при консультативній допомозі д.мед.н., проф. Задорожної Т.Д. (Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ) за що автор висловлює їм велику подяку.

В сумісних публікаціях ідея і основний зміст роботи належать здобувачу.

Апробація результатів дисертації. Фрагменти дисертації доповідались та обговорювались на: науково-практичній конференції “Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології”, присвяченій 100-річчю Вінницької психоневрологічної лікарні ім. О.І.Ющенко (Вінниця, 11-13 вересня 1997р.); 2-й Українській науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми клінічної фармакології” (Вінниця, 6-8 жовтня 1998р.); 3-у національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 26-28 вересня 2000р.); 4-й (1998р.), 5-й (1999р.), 6-й (2000р.), 7-й (2001р.) науково-практичних конференціях молодих вчених та фахівців Вінницького медичного університету ім. М.І. Пирогова; науково - практичній конференції “Лекарства - человеку” (Харків 14 липня 2001).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них 6 робіт в періодичних фахових виданнях України, що відповідають вимогам ВАК, 1 патент України на винахід №38042А “Противібриляторний препарат трамадол”, 3 - в збірниках конгресів та конференцій.

Структура і об'єм дисертації. Дисертація викладена на 146 сторінках машинописного тексту, містить 34 фотографій, 6 таблиць, 6 діаграм, 4 схеми. Робота складається із вступу, огляду літератури, викладення матеріалів і методів дослідження, викладення результатів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел (307 джерел, серед них 135 вітчизняних і 172 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 220 білих щурах, 120 кішках обох статей (всього 340 тварин). Всі тварини утримувались у віварії ВДМУ ім. М.І.Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі.

В дослідах використано ампульні розчини еуфіліну 2,4% (“Дарниця”, Україна), ксантинолу нікотинату 15% (Краківський ФЗ, Польща), тренталу 2% (“Hoechst Ltd.”, Індія), дипіридамолу 0,5% (“ДЗ ДНЦЛЗ”, Україна), кавінтону 0,5% (“Gedeon Richter”, Угорщина), пірацетаму 20% (“Галичфарм”, Україна), трамадолу 5% (“KRKA”, Словенія), бензофуурокаїну 1% (“Биомед”, Росія), ліофілізованого порошку серміону (“Фармація і Апджон”, Італія) та аспізолу (“Baier”, Німеччина) у флаконах. Лікарські засоби вводили в умовнотерапевтичних дозах для даного виду лабораторних тварин [И.П.Западнюк и соавт, 1983; А.І.Кирничний, 1993; A.S.Bhatti, Н.Н.Khan, 1994; T.Matthiesen et al., 1998; K.Parton et al., 2000;

K.Vadiei et al., 1996], а саме еуфілін (5 мг/кг, в/в), трентал (5 мг/кг, в/в), дипіридамо́л (0,5 мг/кг, в/в), ксантинолу нікотинат (3 мг/кг, в/в), кавінтон (2 мг/кг, в/в), пірацетам (100 мг/кг, в/в), серміон (0,5 мг/кг, в/в), аспізол (20 мг/кг, в/в), бензофуурокаїн (10 мг/кг, в/в), трамадол (3 мг/кг, в/в).

Вплив досліджуваних препаратів на поріг фібриляції шлуночків ін-тактного серця вивчено на 110 білих щурах обох статей масою 120 - 250 г, які були наркотизовані етаміналом натрію (40 мг/кг, інтраперітонеально). Тварин переводили на кероване штучне дихання атмосферним повітрям, і після лівобічної торако- та перикардотомії, в верхівку серця вживляли платиновий голчатий монополярний електрод діаметром 0,4 мм, довжиною 5 мм. Другий (пасивний) електрод вводили під шкіру тварини [G.J.Wiggers et al., 1940; В.Н.Титов, Б.М.Шаргородский, 1977; Н.В.Каверина, С.Ю.Бердяев, 1985]. Фібриляцію шлуночків викликали шляхом електричної стимуляції серця за допомогою електростимулятора ЭС-50-1 пачкою імпульсів тривалістю від 1 до 11 мс і амплітудою від 0,5 до 10 мА. Стимулювання серця починали з амплітуди електричного імпульсу 0,5 мА, поступово збільшуючи його до виникнення фібриляції шлуночків. Найменший електричний імпульс, при дії якого на серце тварини виникала фібриляція шлуночків, було прийнято за пороговий [А.Г.Степанюк, 1999]. Дефібриляцію не проводили. ФШС у щурів через 2 - 3 с припинялась самостійно. Вихідний поріг ФШС було визначено в контрольній серії дослідів (n=10).

Досліджувані препарати вводили повільно у стегнову вену. В кожній дослідній серії (n=10) після введення препарату поріг фібриляції визначали кожні 5 хв протягом 30 хв.

Гостре ішемічне пошкодження міокарда моделювали шляхом введення b-адреноміметика ізадрина (60 мг/кг, в/м) [С.М.Кит и соавт., 1979; А.А.Столярчук, Б.Г.Сторожук, 1982] на 110 білих щурах обох статей масою 120 - 250 г, які були наркотизовані етаміналом натрію (40 мг/кг, інтраперітонеально). Через 20 хв після введення ізадрину поріг ФШС в контрольній серії дослідів (n=10) знижувався на 41,34% (PJ0,05). Через 20 хв після введення ізадрину вводили досліджуваний препарат, після чого поріг ФШС визначали кожні 5 хв протягом 30 хв. Результати досліджень зрівнювали з контрольною серією (n=10), в якій тварини отримували лише ізадрин.

Противібриляторну ефективність препаратів вивчали при постішемічній реперфузії коронарної артерії на 120 кішках обох статей масою 1,5 - 5,2 кг, які були наркотизовані етаміналом натрію (40 мг/кг, інтраперітонеально). Досліди виконано в умовах відкритої грудної клітки та штучної вентиляції легенів атмосферним повітрям. Гостру ішемію міокарду викликали шляхом перев'язки передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії на межі її середньої третини [Б.Г.Сторожук, 1980; Э.И.Генденштейн и соавт., 1990]. Через 25 хв ішемії лігатуру знімали, що викликало розвиток реперфузійної аритмії, яка трансформувалася в ФШС у контрольній серії досліджень у 80,0±8,34% (PJ0,05) тварин. В дослідних серіях лікарські засоби вводили повільно у стегнову вену за 20 хв до розпуску лігатури

(тобто, щоб пік дії речовин припадав на момент відновлення кровообігу в зоні ішемії міокарда). Результати реперфузії реєстрували за допомогою електрокардіографу “Малыш” в другому стандартному відведенні. Позитивний протифібриляторний ефект рахували у випадку, якщо ФШС не виникала на протязі 5 хв після відновлення кровообігу в ішемізованій ділянці міокарда.

Для морфологічного дослідження шматочки міокарда котів брали з центру басейну кровопостачання оклюзованої передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії через 25 хв після введення досліджуємого препарату (тобто, через 5 хв після зняття лігатури). Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки серця фіксували 2,5% розчином глютаральдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4), дофіксували в 1% розчині OsO₄.

Дегідратацію проводили в спиртах зростаючої концентрації. Заливали в суміш епоксидних смол (Епон - 812). Зрізки виготовляли на ультрамікротомі LKB III (Швеція). Зафарбування напівтонких зрізків здійснювали толуїдиновим синім-піроніном з обробкою 0,1N HCl [Б.Уіклі, 1975]. Контрастування ультратонких зрізків для електронно-мікроскопічного дослідження проводили насиченим водним розчином ураніацетату та нітрату свинцю [E.S.Reynolds, 1963]. Ультраструктурне дослідження проводили на електронному мікроскопі ПСМ 125 - К. Для визначення структурних змін в кардіоміоцитах підраховували кількість зруйнованих і непошкоджених мітохондрій в полі зору при збільшенні $\times 7500$. По закінченні спостережень тварин виводили з експерименту згідно з правилами гуманного поводження з експериментальними тваринами. Результати дослідів обробляли загальноприйнятими методами статистики з визначенням ступеню вірогідності за t-критерієм Ст'юдента при P_{0,05} [М.Л.Беленький, 1963; И.В.Поляков, Н.С.Соколова, 1975; О.П.Минцер и соавт., 1982].

Результати дослідження та обговорення. Як показали наші дослідження, еуфілін (5 мг/кг, в/в) і трентал (5 мг/кг, в/в) достовірно не впливали на величину порогу ФШС у наркотизованих інтактних щурів. На тлі дії дипіридамолу (0,5 мг/кг, в/в) і ксантинолу нікотинату (3 мг/кг, в/в) спостерігалось лише одномоментне підвищення порогу ФШС у наркотизованих ін-тактних щурів на 20-й та 10-й хв після введення (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив еуфіліну, дипіридамолу, тренталу, ксантинолу нікотинату на величину порога фібриляції шлуночків серця (мА) наркотизованих інтактних щурів (M \pm m, n=10 в кожній серії)

Час після введення препарату, хв	Еуфілін (5 мг/кг)	Трентал (5 мг/кг)	Дипіридамол (0,5 мг/кг)	Ксантинолу нікотинат (3 мг/кг)
Контроль	4,35 \pm 0,34	4,35 \pm 0,34	4,35 \pm 0,34	4,35 \pm 0,34
5	4,3 \pm 0,24	3,95 \pm 0,16	3,95 \pm 0,17	4,3 \pm 0,21
10	4,45 \pm 0,17	4,15 \pm 0,17	4,35 \pm 0,26	5,6 \pm 0,33*

15	5,3±0,54	5,1±0,27	5,2±0,32	5,25±0,31
20	4,75±0,24	4,7±0,19	5,8±0,33*	5,05±0,38
25	4,45±0,23	4,25±0,25	5,4±0,48	4,8±0,35
30	4,65±0,2	4,05±0,38	5,5±0,58	4,3±0,42

Примітка: “*” - P_{0.05} по відношенню до інтактних наркотизованих білих щурів.

Ефект зазначених вище похідних ксантину проявлявся більш виражено в тому випадку, коли поріг фібриляції визначався у щурів з експериментальною моделлю ураження серця. Гостру ішемію міокарда викликали токсичною дозою ізадрину (60 мг/кг, в/м). Ця модель є максимально наближеною до ішемічної хвороби серця, на тлі якої найчастіше виникають аритмії, характеризується вогнищевою ішемією міокарду, підвищенням активності агрегантної системи, констрикцією кровоносних судин, пошкодженням клітинних мембран, порушеннями метаболізму міокарду, зокрема збільшенням входу кальцію в кардіоміоцит через канали L - типу, подовженням потенціалу дії [W.Wallis et al., 2001], активацією р38 мітогенактивованої протеїнкінази, що приводить до прогресування серцевої недостатності [E.Marais et al., 2001], активацією індукційної NO синтетази та експресією фактору некрозу пухлин, що провокує дифузний некроз міокарду та виникнення дилатаційної кардіоміопатії [S.A.Grosjean et al., 1999].

В умовах ізадринової ішемії міокарду знижується електрична стабільність серця, що проявилось зниженням порогу ФШС щурів на 41% (P_{0,05}) від вихідного.

Як показали наші дослідження, введення еуфіліну (5 мг/кг, в/в) не спричинювало достовірного впливу на поріг ФШС щурів з гострим ізадриновим ураженням міокарда. Застосування тренталу (5 мг/кг, в/в) приводило до покращення електричної стабільності серця, збільшуючи поріг фібриляції на 72,55% (P_{0,05}). Захисна дія реєструвалась з 10-ої хв після введення, максимально проявлялась на 15-й хв і тривала весь час спостереження. Протифібриляторна дія дипіридамолу (0,5 мг/кг, в/в) з'являлася з

15 хв дослідження, максимально проявлялася на 20-й хв після введення, збільшуючи поріг фібриляції на 100% (P_{0,05}). Ксантинолу нікотинат (3 мг/кг, в/в) суттєво (на 43,14%, P_{0,05}) підвищував поріг ФШС щурів з експериментальною ішемією, який майже наближається до такого у тварин, яким не вводили ізадрин. Але ця дія проявлялася лише одномоментно, на 15-й хв після введення (рис. 1).

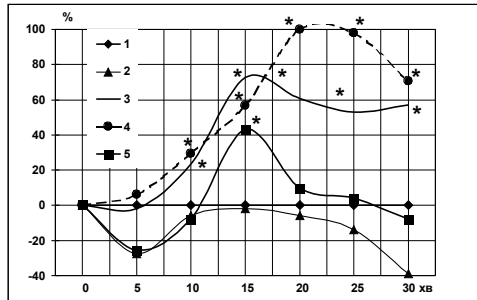


Рис. 1. Вплив препаратів, які вивчаються, на величину порогу ФШС (%) у наркотизованих білих щурів з гострим ізадриновим ушкодженням на протязі досліду. 1. Контроль, 2. На тлі дії еуфіліну, 3. На тлі дії тренталу, 4. На тлі дії дипіридамолу, 5. На тлі дії ксантинолу нікотинату. “*” - $P < 0,05$ по відношенню до наркотизованих білих щурів з гострим ізадриновим ушкодженням.

Згідно експериментальним даним, що були виконані в нашій лабораторії, кордарон виявляє протифібриляторні властивості, підвищуючи поріг ФШС у інтактних тварин на 75% ($P < 0,02$), а при ізадриновому ушкодженні - на 90% ($P < 0,001$) [А.А.Столярчук, Б.Г.Сторожук, 1982].

Таким чином, вплив похідних ксантину на поріг ФШС інтактних щурів менш виражений, ніж у кордарону. Протифібриляторний ефект тренталу, дипіридамолу в дослідях на наркотизованих щурах з гострим ізадриновим ушкодженням дорівнює такому кордарону.

Для дослідження протифібриляторної ефективності зазначених вище похідних ксантину також були виконані дослідження при постішемичній реперфузії коронарної артерії на наркотизованих кішках. Модель реперфузійної ФШС у кішок є максимально наближеною до найчастішого варіанта виникнення реперфузійної ФШС у людей. На відміну від щурів, у кішок, як і у людей, раз почавшись фібриляція шлуночків завершується смертю. При постішемичній реперфузії коронарної артерії еуфілін (5 мг/кг, в/в) майже не виявляв протифібриляторної дії. На тлі застосування еуфіліну фібриляція шлуночків з'являлась у $70,0 \pm 12,71\%$ проти $80,0 \pm 11,09\%$ в контролі.

Трентал (5 мг/кг, в/в) і дипіридамол (0,5 мг/кг, в/в) виявили суттєву протифібриляторну дію. У котів, яким вводили ці препарати, реперфузійна ФШС виникала, відповідно, у $40,0 \pm 13,59\%$ ($P < 0,05$). За ефективністю трентал та дипіридамол не поступалися класичним протифібриляторним препаратам - кордарону та лідокаїну. Згідно даним, що були отримані в нашій лабораторії, на тлі дії кордарону та лідокаїну реперфузійна ФШС у наркотизованих котів виникала у $50 \pm 16,6\%$ та $40 \pm 17,3\%$ дослідів [Н.С.Белоконная, 1994; І.В.Данільчук, 1999]. При введенні ксантинолу нікотинату (3 мг/кг, в/в) реперфузійна ФШС виникала у $50,0 \pm 13,87\%$ ($P < 0,05$) дослідів.

Таким чином, серед похідних ксантину здатність покращувати електричну

стабільність серця, підвищуючи поріг ФШС, у наркотизованих ін-тактних щурів зростає в ряду: трентал J еуфілін < ксантинолу нікотинат < дипіридабол.

В умовах гострого ізадринового ушкодження міокарда наркотизованих щурів властивість покращувати електричну стабільність, підвищуючи поріг ФШС, зростає в ряду: еуфілін < ксантинолу нікотинат < трентал < дипіридабол.

При реперфузійному ушкодженні серця котів захисна протифібриляторна дія похідних ксантину зростає в ряду: еуфілін < ксантинолу нікотинат < трентал J дипіридабол.

Введення кавінтону (2 мг/кг, в/в) достовірно не впливало на поріг ФШС у наркотизованих інтактних щурів. Пірацетам (100 мг/кг, в/в) на протязі спостереження також достовірно не впливав на поріг ФШС наркотизованих інтактних щурів. Застосування серміону (0,5 мг/кг, в/в) підвищувало поріг ФШС на 34,48% (PJ0,05). Дія проявлялась, починаючи з 20-ої хв після введення, і тривала до кінця спостереження (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив кавінтону, пірацетама, серміону на величину порогу фібриляції шлуночків серця (мА) наркотизованих інтактних білих щурів (M±m, n=10 в кожній серії)

Час після введення препарату, хв	Кавінтон (2 мг/кг)	Пірацетам (100 мг/кг)	Серміон (0,5 мг/кг)
Контроль	4,35±0,34	4,35±0,34	4,35±0,34
5	4,05±0,25	3,75±0,17	4,2±0,17
10	4,2±0,3	3,65±0,21	4,95±0,28
15	4,3±0,29	3,75±0,21	5,4±0,38
20	5,05±0,24	3,6±0,16	5,55±0,35*
25	4,7±0,13	3,7±0,19	5,85±0,37*
30	4,7±0,19	3,85±0,17	5,8±0,33*

Примітка: “*” - PJ0,05 по відношенню до інтактних наркотизованих білих щурів.

На тлі гострого ізадринового ураження міокарда кавінтон (2 мг/кг, в/в) підвищував поріг ФШС, починаючи з 15-ої хв після введення, максимально збільшуючи його на 58,82% (PJ0,05), дія тривала до кінця спостереження. Введення пірацетама (100 мг/кг, в/в), серміону (0,5 мг/кг, в/в) також покращувало електричну стабільність, але дещо пізніше, з 25-ої хв приводило до зростання порогу фібриляції відповідно на 47,06% (PJ0,05), дія тривала до кінця спостереження (рис. 2).

При постішемичній реперфузії коронарної артерії у наркотизованих котів при введенні кавінтону (2 мг/кг, в/в), пірацетама (100 мг/кг, в/в) ФШС виникала у 60,0±13,59% (PJ0,05) тварин.

Серміон виявив суттєву протифібриляторну дію, яка не поступається класичним протифібриляторним препаратам - кордарону та лідокаїну. На тлі

застосування серміону (0,5 мг/кг, в/в) реперфузійна ФШС з'являлась у $40,0 \pm 13,59\%$ тварин (P_{10,05}).

Таким чином, здатність покращувати електричну стабільність серця у наркотизованих інтактних щурів та при гострому ізадриновому ушкодженні міокарда зростає в ряду: пірацетам < кавінтон < серміон.

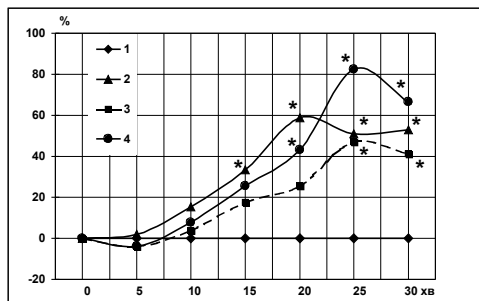


Рис. 2. Вплив препаратів, що вивчаються, на величину порогу ФШС (%) у наркотизованих білих щурів з гострим ізадриновим ушкодженням на протязі дослідження. 1. Контроль, 2. На тлі дії кавінтону, 3. На тлі дії пірацетаму, 4. На тлі дії серміону. “*” - P_{10,05} по відношенню до наркотизованих білих щурів з гострим ізадриновим ушкодженням.

При реперфузійному ушкодженні серця котів захисна протифібриляторна дія зростає в ряду: пірацетам < кавінтон < серміон.

В досліджах на наркотизованих білих щурах без патології аспізол (20 мг/кг, в/в) достовірно зменшував поріг ФШС з 5-ї до 10-ї хв спостереження на 33,33%. Введення бензофуорокаїну (10 мг/кг, в/в) спричинювало підвищення порогу ФШС з 15-ої до 20-ї хв спостереження на 56,32% (P_{10,05}). Трамадол (3 мг/кг, в/в) статистично значимо не впливав на величину порогу ФШС (табл. 3).

На тлі гострого ізадринового ураження міокарда аспізол (20 мг/кг, в/в) підвищував поріг ФШС на 82,35% (P_{10,05}). Захисна дія проявлялась з 20-ої хв після введення і тривала до кінця спостереження. При застосуванні бензофуорокаїну (10 мг/кг, в/в) поріг фібриляції підвищувався на 139,22% (P_{10,05}), ефект з'являвся на 10-й хв після введення і тривав до кінця спостереження. Трамадол, введений в дозі 3 мг/кг в/в, підвищував поріг ФШС на 145% (P_{10,05}). Дія тривала з 15-ої хв до кінця спостереження (рис. 3).

Таблиця 3

Вплив аспізолу, бензофуорокаїну, трамадолу на величину порогу фібриляції шлуночків серця (мА) наркотизованих інтактних білих щурів ($M \pm m$, n=10 в кожній серії)

Час після введення препарату, хв Аспізол (20мг/кг) Бензофуурокаїн (10 мг/кг)
Трамадол (3 мг/кг)

Час після введення препарату, хв	Аспізол (20мг/кг)	Бензофуурокаїн (10 мг/кг)	Трамадол (3 мг/кг)
Контроль	4,35±0,34	4,35±0,34	4,35±0,34
5	2,9±0,31*	4,15±0,18	4,1±0,18
10	3,05±0,31*	4,45±0,22	4,5±0,63
15	3,85±0,46	6,4±0,16*	4,35±0,53
20	4,7±0,39	6,8±0,29*	5,15±0,67
25	4,55±0,3	5,3±0,3	5,05±0,66
30	4,35±0,26	4,7±0,29	4,95±0,89

Примітка: “*” - P<0,05 по відношенню до інтактних наркотизованих білих щурів.

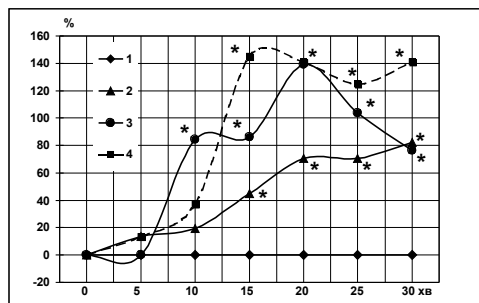


Рис. 3. Вплив препаратів, що вивчаються, на величину порогу ФШС (%) наркотизованих щурів з гострим ізадринним ушкодженням міокарда. 1. Контрольна група, 2. На тлі дії аспізолу, 3. На тлі дії бензофуурокаїну, 4. На тлі трамадолу. “*” - P<0,05 по відношенню до наркотизованих білих щурів з гострим ізадринним ушкодженням міокарда.

Таким чином, серед групи зазначених вище знеболюючих препаратів здатність покращувати електричну стабільність серця у наркотизованих інтактних щурів зростає в ряду: аспізол < трамадол < бензофуурокаїн.

В умовах гострого ізадринного ушкодження міокарда наркотизованих щурів властивість покращувати електричну стабільність зростає в ряду: аспізол < бензофуурокаїн < трамадол.

При постішемичній реперфузії коронарної артерії у наркотизованих котів при введенні аспізолу (20 мг/кг, в/в), бензофуурокаїну (10 мг/кг, в/в), трамадолу (3 мг/кг, в/в) фібриляція шлуночків виникала лише у 10,0±8,32% тварин (відносно контролю 80,0±8,34%, P<0,05). Оцінюючи та порівнюючи протифібриляторні властивості досліджених препаратів, слід підкреслити, що протифібриляторна ефективність аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу значно перевищувала аналогічну дію кордарону та лідокаїну [Н.С.Белоконная, 1994; І.В.Данільчук, 1999].

При реперфузії коронарної артерії після 25 хв ішемії, в міокарді котів виникає порушення ультраструктури міофібрил, будови вставних дисків, ендотеліоцитів капілярів, ядра кардіоміоцитів з маргінацією хроматину,

мітохондрій з дезорганізацією крист та різким збільшенням мієліноподібних структур, що значно більше виражені ніж при ішемії.

В умовах постішемичної реперфузії коронарної артерії механізм протифібриляторної дії аспізолу, бензофуорокаїну, трамадолу, згідно електронно-мікроскопічних досліджень, в певній мірі пов'язаний зі здатністю попереджувати пошкодження структури міофібрил, ендотелію капілярів, зменшувати кількість ушкоджених мітохондрій. При цьому трамадол переважно попереджує пошкодження мітохондрій, аспізол - зберігає структуру ядра кардіоміоцитів, бензофуорокаїн - значно розширює каналці Т-системи саркоплазматичного ретикулуму, який відповідає за транспорт Ca^{2+} .

Аспізол представляє собою сполуку ацетилсаліцилової кислоти та незамінної амінокислоти лізину. Ацетилсаліцилова кислота володіє антиагрегантною, протизапальною, знеболюючою властивостями, впливає на систему ейкозаноїдів, ацетилює фермент простагландин синтазу з наступним блокуванням синтезу медіаторів запалення, тромбоксану A_2 , відносно підвищує синтез простагландину, якому притаманні антиадгезивні та антиагрегантні властивості [C.L.Wainwright et al., 1991], блокує активацію фактору транскрипції ядра, що відповідає за індуковану транскрипцію в синтезі клітинних факторів, а саме інтерлейкінів і адгезивних молекул [П.Швец, М.Халабала, 2001]. Лізин входить до складу профібринолізину, що приймає участь в процесі лізису тромбів, також є важливою складовою частиною ядерної речовини клітин, приймає участь в регуляції метаболізму в протоплазмі. Вищезгадані властивості аспізолу, як комплексного препарату, та спроможність захищати мітохондрії, попереджувати ушкодження ендотелію дозволяють зробити висновок, що він сприяє відновленню метаболізму, структури клітин і, можливо, таким чином захищає міокард від реперфузійного пошкодження. Бензофуорокаїну притаманні антиоксидантні, антиагрегантні властивості, протизапальна, антикінінова дія [Г.И.Степанюк, 1988; А.Г.Степанюк, 1999], властивість покращувати транспортну активність ендотелію, розширювати каналці Т-системи саркоплазматичного ретикулуму під час реперфузії міокарда. Можливо, вищезгадані властивості бензофуорокаїну забезпечують захисну протифібриляторну дію при реперфузійному ушкодженні міокарда, попереджують виникнення ФШС. Протифібриляторний ефект трамадолу при реперфузійних порушеннях ритму може бути в значній мірі обумовлений активацією “центральної та периферичної стрес-лімітуючої системи”, які спроможні протекторно впливати на серце при ішемічних, реперфузійних пошкодженнях [Ф.З.Меерсон, 1984; Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова, 1988; Л.Н.Маслов, 1996]. Кардіопротекторні властивості трамадолу, як агоністу периферичних опіоїдних рецепторів, при реперфузійному ушкодженні серця проявляються, можливо, за рахунок запобігання Ca^{2+} перевантаженню кардіоміоциту шляхом активації K^+ - залежних АТФ каналів, здебільшого в мітохондріях [Л.Н.Маслов и соавт.,

2001]. Можливо, захисна протифібриляторна дія трамадолу обумовлена його протизапальними властивостями [С. Buccellati et al., 2000], здатністю блокувати патологічні іонні потоки, стабілізувати мембрани кардіоміоцитів [А.І.Vislobokov, А.Л.Savos'kin, 2000], активно взаємодіяти з опіоїдними рецепторами серця, захищати серце від негативних аритмогенних впливів [Ю.Б.Лишманов и соавт., 1997; D.V. Murphy, M.V.Murphy, 1999], впливати на метаболізм міокарду, покращуючи утилізацію глюкози [J.T.Cheng et al., 2001].

ВИСНОВКИ

1. В роботі на основі експериментальних досліджень встановлено, що вазотропні (трентал, дипіридамо́л, серміон) та знеболюючі (аспізол, бензофу́рокаїн, трамадол) лікарські засоби виявляють виражені протифібриляторні властивості.
2. У наркотизованих білих щурів внутрішньовенне введення тренталу (5 мг/кг), дипіридамо́лу (0,5 мг/кг), серміону (0,5 мг/кг), аспізолу (20 мг/кг), бензофу́рокаїну (10 мг/кг), трамадолу (3 мг/кг) статистично вірогідно підвищують (на 57 - 145%, P<0,05) поріг фібриляції шлуночків серця при ізадрино́вому ушкодженні.
3. При внутрішньовенному введенні наркотизованим кішкам тренталу, дипіридамо́лу, серміону, аспізолу, бензофу́рокаїну, трамадолу в умовах постішемічної реперфузії коронарної артерії фібриляція шлуночків серця виникає лише у 10 - 40% тварин (в контролі - у 80% тварин, P<0,05).
4. За величиною підвищення порогу фібриляції шлуночків серця білих щурів із ізадрино́вим ушкодженням та властивістю попереджувати виникнення фібриляції шлуночків серця у кішок в умовах постішемічної реперфузії коронарної артерії трентал, дипіридамо́л, серміон не поступаються кордарону, а аспізол, бензофу́рокаїн та трамадол перевищують (в 1,4 - 1,8 разів, P<0,05) його дію.
5. Механізм протифібриляторної дії аспізолу, бензофу́рокаїну, трамадолу в умовах постішемічної реперфузії коронарної артерії в певній мірі пов'язаний зі здатністю попереджувати пошкодження структури міофібрил, ендотелію капілярів, зменшувати кількість ушкоджених мітохондрій. При цьому трамадол переважно попереджує пошкодження мітохондрій, аспізол - зберігає структуру ядра кардіоміоцитів, бензофу́рокаїн - значно розширює каналці Т-системи саркоплазматичного ретикулуму.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Добровольський В.В., Столярчук О.О., Король А.П. Ультраструктурні характеристики ішемічного та реперфузійного ушкодження міокарда та його попередження за допомогою трамадолу // Український кардіологічний журнал. - 2001. - №3. - С. 66-70. [Особистий внесок дисертанта 90%].
2. Добровольський В.В., Столярчук О.О. Протифібриляторний препарат трамадол // Промислова власність. Офіційний бюлетень. - 2001. - №4. - С.

- 1.55. [Особистий внесок дисертанта 90%].
3. Добровольський В.В. Експериментальне дослідження протифібриляторних властивостей еуфіліну, курантілу, пентоксіфіліну та ксантинолу нікотинату // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2001. - Т. 5, №1. - С. 18-20.
 4. Добровольський В.В., Столярчук О.О. Експериментальне дослідження протифібриляторної активності аспізолу, трамадолу та бензофуурокаїну // Ліки. - 2001. - №5 - 6. - С. 10-14. [Особистий внесок дисертанта 90%].
 5. Добровольський В.В., Задорожна Т.Д., Король А.П. Ультраструктурні характеристики ішемічного та реперфузійного ушкодження міокарда, його попередження за допомогою аспізолу // Вісник морфології. - 2001.- Т. 7, №1. - С. 106-109. [Особистий внесок дисертанта 90%].
 6. Добровольський В.В., Король А.П. Ультраструктурні характеристики реперфузійного пошкодження міокарда та його попередження за допомогою бензофуурокаїну // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - К., 2001. - вип. 10, кн. 2. - С. 387-394. [Особистий внесок дисертанта 90%].
 7. Добровольський В.В. Дослідження протифібриляторних властивостей кавінтону, пірацетаму та серміону в експерименті // Зб. наук. пр. співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - К., 2001.- вип. 10, кн. 3. - С. 57-62.
 8. Добровольський В.В. До питання виявлення протифібриляційних якостей у препаратів, які впливають на мозковий кровообіг // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю Вінницької психоневрологічної лікарні ім. О.І.Ющенко: "Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології". - Вінниця. - 1997. - С. 52-53.
 9. Добровольський В.В. Влияние на фибрилляцию желудочков сердца некоторых препаратов, улучшающих мозговое кровообращение // Матеріали II Української наукової конференції: "Актуальні проблеми клінічної фармакології". - Вінниця. - 1998. - С. 127-128.
 10. Добровольський В.В., Столярчук О.О., Волощук Н.І. Вплив деяких кардіовазотропних препаратів на стійкість серця до фібриляції // Матеріали III національного конгресу геронтологів і геріатрів України. - Київ. - 26 - 28 вересня 2000 року. - С. 31-32. [Особистий внесок дисертанта 90%].

АНОТАЦІЯ

Добровольський В.В. Протифібриляторна ефективність вазотропних і знеболюючих засобів (експериментальне дослідження). - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія. Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 2002.

Дисертація присвячена експериментальному виявленню наявності та порівнянню протифібриляторного ефекту еуфіліну, тренталу, ксантинолу нікотинату, дипіридамолу, кавінтону, пірацетаму, серміону, аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу для визначення доцільності їх застосування в якості протифібриляторних засобів. Встановлено, що трентал, дипіридамол,

серміон, аспізол після одноразового внутрішньовенного введення підвищують поріг фібриляції шлуночків серця у наркотизованих щурів при ізадриновому ушкодженні так само, як кордарон, а ефект бензофуурокаїну, трамадолу - в 1,4 рази перевищує аналогічну дію кордарону. Трентал, дипіридамола, серміон на рівні кордарону попереджують виникнення фібриляції шлуночків серця при постішемичній реперфузії коронарної артерії. Протифібриляторна ефективність аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу при постішемичній реперфузії коронарної артерії у наркотизованих котів, перевищує аналогічну дію кордарону в 1,8 разів. Механізм протифібриляторної дії аспізолу, бензофуурокаїну, трамадолу в певній мірі пов'язаний зі здатністю попереджувати реперфузійні пошкодження структури міофібрил, ендотелію капілярів, зменшувати кількість ушкоджених мітохондрій. При цьому трамадол переважно попереджує пошкодження мітохондрій, аспізол - зберігає структуру ядра кардіоміоцитів, бензофуурокаїн - значно розширює каналці Т-системи саркоплазматичного ретикулуму.

Ключові слова: серце, реперфузійне пошкодження, фібриляція шлуночків, ультраструктура, ксантини, кавінтон, пірацетам, серміон, аспізол, бензофуурокаїн, трамадол.

АННОТАЦІЯ

Добровольский В.В. Противофибрилляторная эффективность вазотропных и обезболивающих средств (экспериментальное исследование). - Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 - фармакология. Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена экспериментальному выявлению наличия и сравнения противофибрилляторного эффекта еуфиллина, трентала, ксантинола никотината, дипиридамола, кавинтона, пирацетама, сермиона, аспізола, бензофуурокаїна, трамадола для определения целесообразности их применения в качестве противофибрилляторных средств. В работе на основе экспериментальных исследований установлено, что вазотропные (трентал, дипиридамола, сермион) и обезболивающие (аспізол, бензофуурокаїн, трамадол) средства проявляют выраженные противофибрилляторные свойства. Влияние изучаемых препаратов на порог фибрилляции желудочков сердца исследовали на 220, наркотизованных етаминалом натрия (40 мг/кг, в/бр), белых крысах обоего пола массой 0,12 - 0,25 кг. Установлено, что трентал (5 мг/кг), дипиридамола (0,5 мг/кг), сермион (0,5 мг/кг), аспізол (20 мг/кг) после однократного внутривенного введения повышают порог фибрилляции желудочков сердца у наркотизованных крыс при ізадриновом повреждении (60 мг/кг, в/м) так же, как и кордарон, а эффект бензофуурокаїна (10 мг/кг), трамадола (3 мг/кг) - в 1,4 раза (P<0,05) превышает аналогичное действие кордарона.

Противофибрилляторную эффективность изучаемых препаратов исследовали на 120 наркотизованных кошках обоего пола массой 1,5 - 5,2 кг в условиях

постишемической реперфузии (через 25 мин после окклюзии) нис-ходящей ветви левой коронарной артерии. Трентал, дипиридамо́л, сермион на уровне кордарона предупреждают возникновение фибрилляции желудочков сердца при постишемической реперфузии коронарной артерии.

Противофибрилляторная эффективность аспизола, бензофуурокаина, трамадола при постишемической реперфузии коронарной артерии у наркотизованных кошек превышает аналогичное действие кордарона в 1,8 раза (PJ0,05).

Изменения ультраструктурной организации миокарда наркотизованных кошек в условиях постишемической реперфузии коронарной артерии на фоне действия наиболее эффективных противофибрилляторных препаратов изучали при помощи электронного микроскопа ПСМ 125-К. Механизм противофибрилляторного действия аспизола, бензофуурокаина, трамадола, согласно электронно-микроскопических исследований, в определенной степени объясняется способностью предупреждать реперфузионные повреждения структуры миофибрилл, эндотелия капилляров, уменьшать количество поврежденных митохондрий. При этом трамадол в большей степени предупреждает повреждение митохондрий, аспизол - сохраняет структуру ядра кардиомиоцитов, бензофуурокаин - значительно расширяет каналцы Т-системы саркоплазматического ретикулу́ма.

Ключевые слова: сердце, реперфузионное повреждение, фибрилляция желудочков, ультраструктура, ксантины, кавинтон, пирacetам, сермион, аспизол, бензофуурокаин, трамадол.

ANNOTATION

Dobrovolskij V.V. Antifibrillatory effect of vasothropic and analgetic remedies (experimental study).- Manuscript.

Dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.03.05 - Pharmacology. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2002.

The dissertation is devoted to experimental revealing of presence and comparison antifibrillatory effect of Aminophyllin, Pentoxiphyllin, Dipyridamol, Complamin, Vinpocetin, Pyracetam, Nicergolin, Aspisol, Bensofurocain, Tramadol for definition of expediency of their application in quality antifibrillatory means. It is established, that Pentoxiphyllin, Dipyridamol, Nicergolin, Aspisol after unitary intraveous introduction, raise a heart ventricular fibrillation threshold at rats with Isadrin myocardial injury the same as Amiodaron, thus effect of Benzofurocain, Tramadol - in 1,4 times exceeds similar Amiodaron action. Pentoxiphyllin, Dipyridamol, Nicergolin at a level Amiodaron warn occurrence of reperfusion-induced heart ventricular fibrillation. Antifibrillatory action of Aspisol, Bensofurocain, Tramadol exceeds similar Amiodaron action in 1,8 times. The mechanism antifibrillatory action of Aspisol, Bensofurocain, Tramadol in certain degree speaks ability to warn reperfusion damages structure of myofibrill, capillar endothelium, to reduce damaged mitochondria amount. Thus Tramadol in the greater degree warns mitochondria damage, Aspisol - keeps structure of a

cardiomyocytic nucleus, Bensofurocain - considerably expands T-system channels of sarcoplasmic reticulum.

Key words: Heart, Reperfusion Injury, Ventricular Fibrillation, Ultrastructure, Xantins, Vinpocetin, Pyracetam, Nicergolin, Aspisol, Bensofurocain, Tramadol.