

ВЛИЯНИЕ ФЕРУЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ФЕНИБУТА НА СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков
*Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ,
НИИ фармакологии ВолГМУ*

В исследовании выявлено кардиотоксическое действие 32 %-го р-ра этанола в дозе 8 г/кг при однократном внутривенном введении, проявляющееся в снижении инотропных резервов сердца в условиях проведения функциональных тестов. Показано, что фенибут (50 мг/кг) и феруловая кислота (30 мг/кг) при отдельном применении и в виде композиции (фенибут 25 мг/кг + феруловая кислота 15 мг/кг) предотвращают повреждающее действие алкоголя на сердце, повышая сократительные свойства миокарда.

Реализация защитного действия препаратов осуществляется, вероятно, за счет их антиоксидантных свойств, играющих существенную роль в предупреждении повреждения мембран кардиомиоцитов и их митохондрий.

Ключевые слова: кардиотоксичность, этанол, функциональные тесты, антиоксиданты, сократительная функция, миокард, феруловая кислота, фенибут.

THE EFFECT OF FERULIC ACID AND PHENIBUT ON THE CONTRACTILITY OF THE MYOCARDIUM IN ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION

V.N. Perfilova, I.N. Tyurenkov

Abstract. The study revealed the cardiotoxic effect of 32 % ethanol solution in a dose of 8 g/kg after single intraperitoneal administration, which manifested itself as a reduction of inotropic resources of the heart when going through functional tests. The research showed that phenibut (50mg/kg) and ferulic acid (30 mg/kg) administered separately according to the following pattern (phenibut 25mg/kg+ ferulic acid 15 mg/kg) prevent the harmful effect of alcohol on the heart, increasing contractility of the myocardium.

The protective effect of the agents is ascribed to their antioxidant properties which are of great importance for preventing any damage of cardiomyocyte and their mitochondria membranes.

Key words: cardiotoxicity, ethanol, functional tests, antioxidants, contractility, myocardium, ferulic acid, phenibut.

Одним из ключевых звеньев в патогенезе алкогольного повреждения миокарда является интенсификация процессов свободнорадикального окисления (СРО) под действием этанола и ацетальдегида, что приводит к разрушению мембран кардиомиоцитов и их митохондрий, влекущему за собой угнетение процессов дыхания и окислительного фосфорилирования и, как следствие, нарушение энергопродукции [3, 5]. В результате возникающего дефицита аденозинтрифосфатазы (АТФ) наблюдается падение сократительной активности миокарда. В связи с этим можно считать перспективным поиск препаратов для защиты миокарда от повреждения этанолом среди веществ, обладающих антиоксидантным действием.

Феруловая кислота (ФК) благодаря наличию в структуре углеродной цепи, содержащей двойную связь (остаток пропеновой кислоты), и гидроксильной группы в фенильном ядре легко вступает в свободно-радикальные реакции с образованием стабильного, слабо реакционно-способного феноксильного радикала, способствуя терминции этих реакций [6]. Известно также,

что γ -аминомасляная кислота (ГАМК) и ее производные обладают антиоксидантными свойствами [2, 4]. В проведенном исследовании использовалось отдельное и сочетанное применение фенибута (аналога ГАМК) и феруловой кислоты (в композиции дозы препаратов были снижены вдвое). Основанием для сочетанного применения фенибута и феруловой кислоты послужило предположение, что такая комбинация окажется рациональной в плане суммации или потенцирования их кардиопротекторного действия и устранения нежелательных побочных эффектов.

Снижение насосной функции миокарда может быть выявлено в условиях повышенных требований, предъявляемых сердцу. В эксперименте такое состояние достигается при проведении нагрузочных тестов: нагрузки объемом, пробы на адренореактивность, максимальной изометрической нагрузки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние ФК и фенибута при отдельном и сочетанном применении на сократительные свойства миокарда в условиях острой

алкогольной интоксикации (ОАИ) с применением функциональных проб.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 24 белых беспородных крысах-самцах массой 280–310 г. ОАИ моделировалась однократным внутрибрюшинным введением 8 г/кг 32 %-го раствора этанола [1]. Через 60 мин после алкоголизации проводилась оперативная подготовка. После перевода животных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществлялась торакотомия, затем перикардотомия. Через верхушку сердца вводился катетер в левый желудочек. С помощью компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы "BEAT" регистрировались левожелудочковое давление (ЛЖД) и его первая производная ($dp/dt+$ и $dp/dt-$). После записи исходных параметров поочередно проводились нагрузочные пробы: нагрузка объемом, проба на адренореактивность, максимальная изометрическая нагрузка. Нагрузка объемом осуществлялась путем введения физраствора 3 мл/кг, проба на адренореактивность – введением адреналина в концентрации $10^{-7} \cdot 0,1$ мл/100 г массы, максимальная изометрическая нагрузка – пережатием восходящей части дуги аорты на 30 с. Максимальная интенсивность функционирования структур (МИФС) определялась расчетным способом [(ЛЖД ср. · ЧССр)/масса левого желудочка^{1/3} межжелудочковой перегородки]. Исследуемые вещества – феруловая кислота, фенибут и фенибут+феруловая кислота – вводились внутрибрюшинно в дозах 30, 50 и 40 (25 мг/кг фенибут + 15 мг/кг ФК) мг/кг соответственно, за 60 минут до алкоголизации. Контрольной группе животных в аналогичном с опытными группами режиме вводился физраствор. Данные, полученные в контрольной и опытных группах животных, сопоставлялись между собой. Если показатели сократимости миокарда в группах животных, получавших препараты, были выше, чем в группе животных, получавших только этанол, делалось заключение об их кардиопротективном действии.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы "STATISTICA". Достоверность отличий между средними в контрольной и опытных группах находили при помощи *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ответ на нагрузку объемом у алкоголизованных животных контрольной группы отмечалось значительно меньшее увеличение скорости сокращения ($dp/dt+$), расслабления ($dp/dt-$) миокарда и ЛЖД по сравнению с животными, получавшими перед введением этанола фенибут и феруловую кислоту отдельно и в виде композиции.

Максимальное увеличение $dp/dt+$ (на 16 %) в контрольной группе наблюдалось на 25-й с после проведения нагрузки объемом; у животных, получавших фенибут и феруловую кислоту отдельно и сочетанно, прирост скорости сокращения миокарда составил 27,6 ($p \leq 0,05$); 27,2 ($p \leq 0,05$); 27,9 % по сравнению с исходными данными на 5–15-й с регистрации показателей соответственно (рис. 1а). Скорость расслабления миокарда повышалась в контрольной группе животных на 19,7 % по сравнению с исходными данными; у алкоголизованных животных, которым вводился фенибут, феруловая кислота и фенибут+феруловая кислота, максимальный прирост данного показателя составил 27 % ($p \leq 0,05$); 15,9 и 25,8 % соответственно (рис.1б). ЛЖД при нагрузке объемом увеличивалась на 10,7 % (контрольная группа); на 25 % ($p \leq 0,05$) у животных, получавших фенибут; на 18,3 % – феруловую кислоту и на 24,3 % ($p \leq 0,05$) – фенибут+феруловую кислоту (рис. 1с).

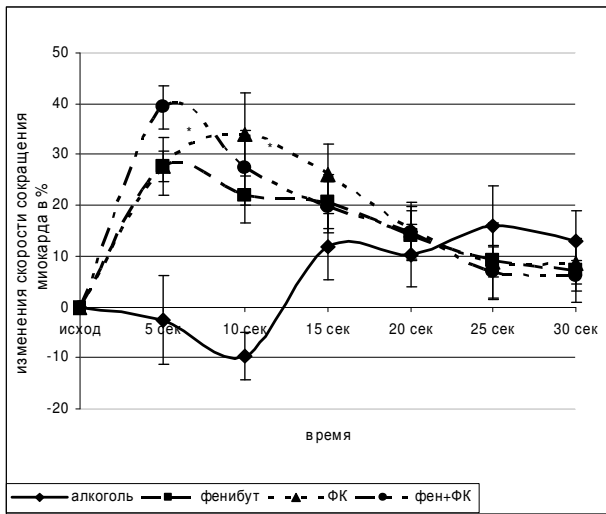
При проведении пробы на адренореактивность прирост $dp/dt+$ в контрольной группе животных составил 42,6 % на 25-й мин наблюдения; в группе животных, получавших фенибут – 61,5 % на 15-й с; у животных, которым перед алкоголизацией вводилась феруловая кислота – на 51,2 %; при сочетанном применении фенибута и феруловой кислоты – на 63,2 % на 10-й с по сравнению с исходными данными (рис. 2а). $dp/dt-$ возрастала максимально на 33,3; 54,8 ($p \leq 0,05$); 52,1; 57,4 % ($p \leq 0,05$) соответственно в контрольной группе и у животных, получавших фенибут, феруловую кислоту отдельно и совместно (рис. 2б). Реакция на введение адреналина проявлялась повышением ЛЖД в группе алкоголизованных животных максимально на 36,7 %; в опытных группах прирост исследуемого показателя по отношению к исходным данным составил 53,5 % ($p \leq 0,05$) (фенибут); 48,6 % (феруловая кислота); 55,1 % (фенибут+феруловая кислота) (рис. 2с).

В условиях максимальной изометрической нагрузки у алкоголизованных животных были зафиксированы следующие изменения кардиодинамики: скорость сокращения миокарда увеличилась максимально на 49,9 %; скорость расслабления миокарда – на 23,7 %; ЛЖД – на 136,7 % по сравнению с исходными данными. В группах животных, получавших фенибут, феруловую кислоту и фенибут+феруловую кислоту, $dp/dt+$ увеличивалась на 79,4 ($p \leq 0,05$); 71,8 ($p \leq 0,05$); 76,2 %. $dp/dt-$ – на 62,6 ($p \leq 0,05$); 55,2 ($p \leq 0,05$); 57,5 % ($p \leq 0,05$); ЛЖД – на 175,1 ($p \leq 0,05$); 149,1; 165 % соответственно.

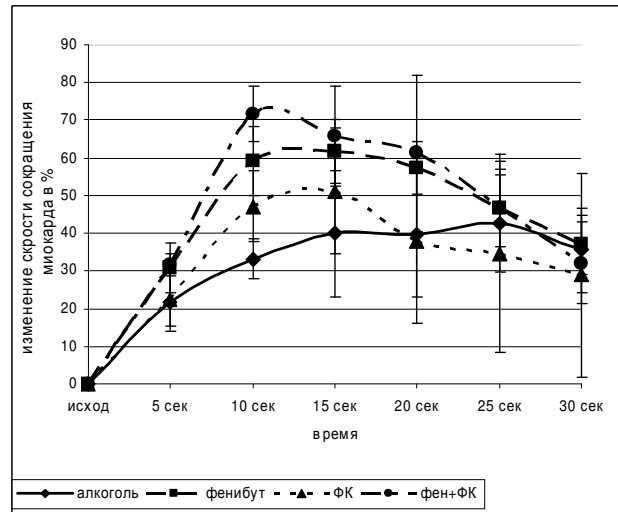
Показатели интенсивности функционирования структур (ИФС) в контрольной и опытных группах существенно не отличались. При максимальной изометрической нагрузке МИФС в опыт-

ных группах значительно возрастала (рис. 3), однако данные были статистически недостоверны.

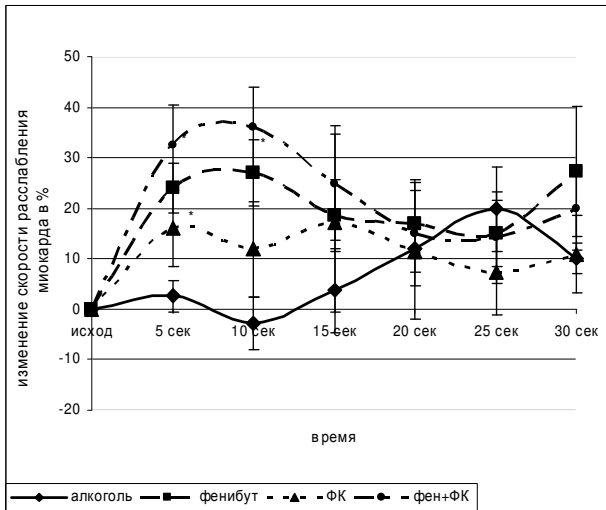
* – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе животных



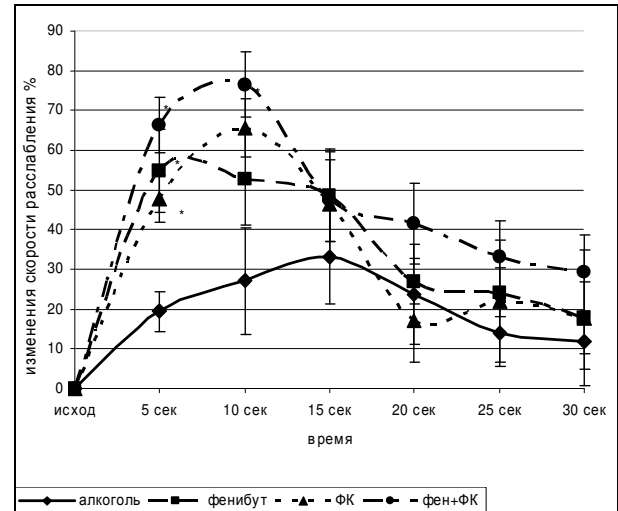
а



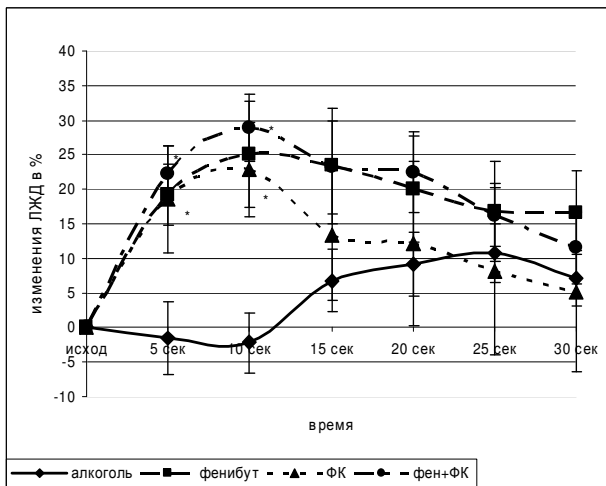
а



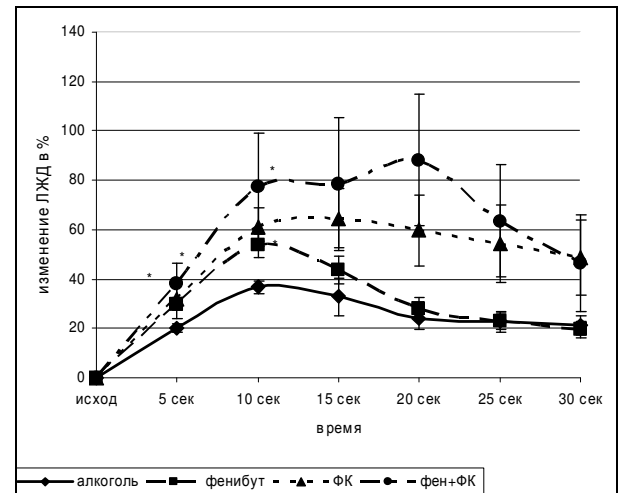
б



б



в



в

Рис. 1. Изменения параметров кардиодинамики при нагрузке объемом у алкоголизованных животных:

(18)

Рис. 2. Изменения параметров кардиодинамики при проведении пробы на адренореактивность у алкоголизованных животных:

* – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе животных

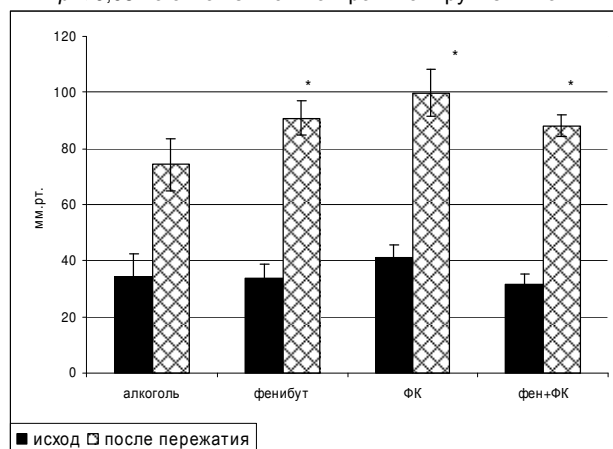


Рис. 3. Изменения ИФС и МИФС при максимальной изометрической нагрузке

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что фенибут и феруловая кислота при раздельном и сочетанном применении обладают кардиопротекторным действием в условиях острой алкогольной интоксикации, что проявляется более выраженным увеличением скорости сокращения и расслабления миокарда, повышением ЛЖД в опытных группах животных по сравнению с контрольной при проведении функциональных тестов. Следует отметить, что кардиопротекторное действие

фенибута превосходит таковое феруловой кислоты, сочетанное применение фенибута и феруловой кислоты не приводит к усилению эффекта.

Можно предполагать, что такой позитивный эффект достигается за счет антиоксидантных свойств исследуемых веществ, которые, очевидно, обуславливают защиту мембран кардиомиоцитов и их митохондрий от повреждающего действия этанола и ацетальдегида, что, вероятно, способствует предотвращению дисфункции системы окислительного фосфорилирования, возникающей при ОАИ, и интенсификации процессов энергообразования для обеспечения АТФ сокращения миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н.Ю., Пауков В.С., Свистухин А.И. и др. // Арх. патол. – 1982. – Вып. 8. – С. 25–32.
2. Гречко О.Ю. Кардиоваскулярные свойства новых производных фенибута и карфедона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2000. – 21 с.
3. Кошкин И.В., Букач Т.А. Алкогольное поражение сердца: практич. руководство. – Набережные Челны, 2001. – 112 с.
4. Кресюн В.И., Кравченко В.С., Кадырова Л.Л. // Фармакол. и токсикол. – 1990. – № 53 (2). – С. 29–31.
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. – ФАРМиндекс-Практик, 2003. – Вып. 5. – С. 85–111.
6. Graf E. // Free Radic. Biol. Med. – 1992. – № 13 (4). – P. 435–448.

УДК 616–005.4–002.2–085.31

НАРУШЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ФЛОГЭНЗИМОМ

В.В. Ефремов

Ростовский государственный медицинский университет

Проведенное исследование 63 больных дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии и 69 больных в остром периоде ишемического инсульта выявило нарушения цитокинового статуса в виде увеличения содержания в сыворотке крови больных TNF- α , IL-4, IL-1- β , IL-1-Ra. Использование в комплексной терапии полиферментного препарата "флогэнзим" позволило обеспечить более быструю полноценную коррекцию данных нарушений, проявляя большую клиническую эффективность.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, ишемический инсульт, цитокины, системная энзимотерапия, флогэнзим.

CYTOKINE STATUS DISTURBANCES IN ACUTE BRAIN ISCHEMIA AND ITS CORRECTION WITH PHLOGENZIME

V.V. Efremov

Abstract. Examination of 63 patients with discirculatory encephalopathy of the 1st and 2nd stages and 69 patients in acute period of ischemic insult revealed such disturbances of cytokine status as the growth of TNF- α , IL-4, IL-1- β , IL-1-Ra amount in the blood serum of the patients. Treatment with multienzyme drug Phlogenzime added to the traditional therapy led to faster and complete correction of the given disturbances, improved clinical efficiency.