

АКТИВНОСТЬ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

**Д. С. Блинов, Е. Д. Гогина, Е. В. Блинова, Э. Р. Ярмина, С. А. Щукин,
С. А. Меркушкина, Р. Ш. Артюшев**

Медицинский институт Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева, г. Саранск

В результате комплексного изучения фармакологических эффектов отечественного цитопротектора и иммуномодулятора дезоксирибонуклеата натрия у животных с нарушением мозгового кровообращения и стрептозотоциновым сахарным диабетом установлено, что препарат при курсовом внутримышечном введении восстанавливает автоматизацию номотопного водителя ритма, проводимость в предсердиях и атриовентрикулярном соединении, рефрактерность атриовентрикулярного соединения, нарушенные вследствие острой церебральной ишемии. Дезоксирибонуклеат натрия не угнетает инотропную функцию сердца кошек и ограничивает размеры зоны некроза у крыс с инфарктом миокарда, протекающем на фоне дефицита мозгового кровотока и сахарного диабета.

Ключевые слова: дезоксирибонуклеат натрия, церебральная ишемия, гемодинамика, электрофизиологические эффекты, сахарный диабет.

SODIUM DESOXYRIBONUCLEATE EFFECT IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISORDERS DUE TO CEREBRAL ISCHEMIA IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

**D. S. Blinov, E. D. Gogina, E. V. Blinova, E. R. Yarmina, S. A. Shukin,
S. A. Merkushkina, R. S. Artushev**

As a result of a complex study of pharmacological effects of sodium desoxyribonucleate, cytoprotector and immunomodulator, in animals with cerebral flow disorder and streptozocin diabetes mellitus it was established that upon course administration the drug restores the automation of nomotropic pacemaker, conduction in the atria and atrioventricular plexus, adiphoria of atrioventricular plexus damaged due to acute cerebral ischemia. Sodium desoxyribonucleate does not suppress the inotropism of feline heart and limits the size of necrotic zone in rats with myocardial infarction accompanying cerebral flow deficiency and diabetes mellitus.

Key words: sodium desoxyribonucleate, cerebral ischemia, hemodynamics, electrophysiological effects, diabetes mellitus.

Дезоксирибонуклеат натрия — отечественный препарат из группы иммуномодуляторов с цитопротекторными свойствами, показавший в эксперименте и клинике высокую эффективность в лечении и профилактике поражений сердечно-сосудистой системы ишемического характера [2, 3, 6]. Антиоксидантная активность дезоксирибонуклеата натрия как средства, обладающего цито- и органопротекторным действием при сахарном диабете, сопоставима с активностью производных 3-гидроксипиридина (мексидол, эмоксипин) [3]. При этом для дезоксирибонуклеата натрия свойственна высокая гемодинамическая безопасность [2, 3, 6], сочетающаяся с антиишемическим эффектом и противоаритмическим действием препарата [1, 3, 7], одним из механизмов реализации которых служит антиоксидантная активность. Другой отличительной особенностью, обуславливающей широкий спектр терапевтических эффектов, свойственных препарату, является обсуждаемая в последние годы принадлежность дезоксирибонуклеата натрия к пуринергическим соединениям, механизмы действия которых определяются их участием в пуринергической регуляции функций и процессов [9, 11], в

числе которых сердечно-сосудистые заболевания (ишемия, тромбоз, сердечная недостаточность, гипертония, атеросклероз) и эндокринопатии (диабет и ожирение).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение действия дезоксирибонуклеата натрия в качестве средства коррекции цереброкардиального синдрома в условиях формирования экспериментального сахарного диабета.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали лекарственную форму дезоксирибонуклеата натрия «Деринат» (ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия) во флаконах по 5 мл официального раствора с концентрацией 15 мг/мл. Сахарный диабет моделировали внутрибрюшинной однократной инъекцией животным стрептозотоцина («SIGMA», Нидерланды) в дозе 15 мг/кг. Острую церебральную ишемию воспроизводили через 14 суток после инъекции стрептозотоцина двухсторонней перевязкой сонных артерий: одну сонную артерию перевязывали полностью, кровоток во второй ограничивали под контролем расходомера крови

(Россия, датчики C1-C2) до двукратного снижения показателя ударного объема дистальнее места окклюзии. Влияние дезоксирибонуклеата натрия на возбудимость, рефрактерность предсердий и желудочков, автоматию водителя сердечного ритма, проводимость волны возбуждения по предсердиям, атриовентрикулярному соединению и желудочкам изучали в опытах на половозрелых, наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг внутривенно) и переведенных на управляемое дыхание кошках с острым нарушением мозгового кровообращения и сахарным диабетом по методу [4]. Стимуляцию сердца проводили с помощью кардиостимулятора «Кордэлектро» (Латвия) посредством платиновых электродов, наложенных на предсердия и желудочки. Регистрацию электрограммы осуществляли при помощи самописца ЭЛКАР-2А (Россия). Дезоксирибонуклеат натрия ($n = 7$) вводили в дозе (7,5 мг/кг внутримышечно), пропорциональной показателю LD_{50} , определенному при внутривенном введении у мышей с учетом правил межвидового переноса доз, в течение 5 суток перед началом острого опыта [10]. Контрольная группа выполнена на 10 животных.

Влияние дезоксирибонуклеата натрия на сократимость миокарда изучено в острых опытах на кошках с церебральной ишемией на 15-е сутки после внутривенной инъекции стрептозоцина. Уровень внутрижелудочкового и артериального давления регистрировали при помощи датчиков давления «Bentley» (Великобритания) на самописце фирмы «Ugo Basile» (Италия) и прямым методом Людвига при помощи открытого ртутного манометра. Режим введения дезоксирибонуклеата натрия был аналогичным описанному выше.

Изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на объем поражения сердца при экспериментальном инфаркте миокарда, протекающем у крыс с острым нарушением мозгового кровообращения и сахарным диабетом, выполнено дифференциальным индикаторным методом Л. Н. Сернова и В. В. Гацуря [8]. Эксперимент проводили на крысах линии Vistar, наркотизированных тиопентал-натрием внутривенно (40 мг/кг). После формирования нарушения мозгового кровообращения осуществляли доступ к сердцу в IV межреберье слева и перевязывали нисходящую ветвь левой коронарной артерии. Через 4 ч животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом и определяли объемы зон ишемии и некроза. В опытах использовали трифенилтетразолий хлорид и эванс синий производства SIGMA (Швейцария).

На всех экспериментальных моделях в качестве препарата сравнения использовали 9- β -D-рибофуранозилгипоксантин — рибоксин («ICN-Полифарм», Россия) — в виде официального 2%-го раствора в ампулах по 10 мл.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием стандартных статистических пакетов программ «Excel», «Statistics 5,5» для Windows XP. Достоверность из-

менений электрофизиологических параметров оценивали методом t -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрофизиологические исследования на кошках (табл. 1) показали, что острая церебральная ишемия на фоне инсулинзависимого сахарного диабета индуцирует кратковременное повышение автоматизма синусного узла с последующим его подавлением, уменьшение рефрактерности атриовентрикулярного соединения и повышение возбудимости миокарда предсердия и желудочка на протяжении 20—40 мин опыта, что обусловлено, в первую очередь, дезорганизацией центральных звеньев вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы. Профилактическое внутримышечное введение животным исследуемых препаратов приводит к тому, что дезоксирибонуклеат натрия, в отличие от препарата сравнения рибоксина, восстанавливает до уровня интактных животных атриовентрикулярное проведение, проводимость по всем отделам сердца на фоне снижения возбудимости предсердия и желудочка.

На следующем этапе нашей работы изучали динамику сократимости миокарда кошек с нарушением мозгового кровообращения и сахарным диабетом. В контроле перевязка сонных артерий не приводила к негативным изменениям гемодинамики у подопытных животных (табл. 2). Напротив, мы регистрировали тенденцию к повышению сократительной функции сердца. Следует подчеркнуть, что рост сократимости по сравнению с исходным значением наблюдался, с 20-й мин наблюдения за животными. Введение дезоксирибонуклеата натрия в форме официального раствора «Дерината» (15 мг/мл) в дозе 7,5 мг/кг в профилактическом режиме статистически достоверно вызывало развитие положительного инотропного действия, что можно рассматривать как несомненный положительный эффект, в отличие от рибоксина, у которого положительного инотропного эффекта мы не регистрировали.

Поскольку ишемическое поражение сердца нередко протекает на фоне нарушения мозгового кровообращения, мы изучили эффективность дезоксирибонуклеата натрия, вводимого в эквитоксической дозе, по ограничению ишемического поражения сердца у крыс с острым нарушением мозгового кровообращения (табл. 3). Мозговая ишемия индуцировала гибель 33 % экспериментальных животных в течение 4 часов после окклюзии коронарной артерии, а также изменение размеров зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс: статистически достоверно увеличился размер зоны некроза, объем ишемического повреждения миокарда также принимал тенденцию к росту. Соотношение размеров зон некроза и ишемии оставалось в пределах значений контрольной группы животных без ишемии мозга (табл. 3).

Таблица 1

Динамика электрофизиологических параметров сердца кошек с церебральной ишемией и сахарным диабетом на фоне введения дезоксирибонуклеата натрия

Регистрируемые параметры	Серия	В % после введения к исходу через		
		10—20 мин.	20—30 мин.	40—50 мин.
Интервал PP	Контроль	111 ± 6	121 ± 4	128 ± 5
	ОЦИ	103 ± 2	110 ± 1*	137 ± 4
	Рибоксин	110 ± 5	110 ± 3*	108 ± 7**
	Деринат	105 ± 6	120 ± 7	130 ± 10
ВВФСУ	Контроль	112 ± 3	123 ± 4	129 ± 4
	ОЦИ	104 ± 3	112 ± 2*	148 ± 5*
	Рибоксин	105 ± 10	114 ± 3	111 ± 7#
	Деринат	110 ± 7	116 ± 9	132 ± 7
Зубец P	Контроль	100	100	100
	ОЦИ	98 ± 4	97 ± 4	97 ± 4
	Рибоксин	102 ± 6	102 ± 8	102 ± 8
	Деринат	100 ± 6	100 ± 8	100 ± 8
Интервал PQ	Контроль	102 ± 2	100	100
	ОЦИ	103 ± 4	103 ± 2	100
	Рибоксин	101 ± 7	93 ± 5	93 ± 5
	Деринат	105 ± 7	104 ± 7	103 ± 3
Интервал QRS	Контроль	103 ± 3	103 ± 3	103 ± 3
	ОЦИ	97 ± 3	97 ± 3	118 ± 2*
	Рибоксин	100	100	100#
	Деринат	100	100	104 ± 3#
ЭРП предсердий	Контроль	102 ± 3	107 ± 3	106 ± 3
	ОЦИ	100 ± 4	104 ± 10	110 ± 5
	Рибоксин	101 ± 5	101 ± 6	103 ± 6
	Деринат	111 ± 7	117 ± 9	120 ± 10
ЭРП атриовентрикулярного узла	Контроль	108 ± 7	114 ± 6	119 ± 6
	ОЦИ	97 ± 7	93 ± 6*	99 ± 16
	Рибоксин	100 ± 3	94 ± 3*	99 ± 2*
	Деринат	106 ± 3	111 ± 3#	121 ± 7
ЭРП желудочков	Контроль	103 ± 4	108 ± 4	114 ± 7
	ОЦИ	105 ± 9	112 ± 7	120 ± 10
	Рибоксин	106 ± 5	106 ± 8	107 ± 5
	Деринат	109 ± 5	106 ± 6	111 ± 4
Порог возбуждения предсердий	Контроль	100	100	94 ± 4
	ОЦИ	92 ± 2*	92 ± 2*	99 ± 2
	Рибоксин	106 ± 3	90 ± 3*	98 ± 3
	Деринат	106 ± 7	109 ± 3**	108 ± 12
Порог возбуждения желудочков	Контроль	100	100	100
	ОЦИ	93 ± 2	93 ± 3*	97 ± 4
	Рибоксин	100 ± 2	100 ± 10	102 ± 4
	Деринат	98 ± 2	98 ± 2	102 ± 7

*Различия с контролем достоверны при $p < 0,05$; #различия с группой животных с ОЦИ достоверны при $p < 0,05$;

Примечание: ЭРП — эффективный рефрактерный период, ВВФСУ — время восстановления функций синусового узла, ОЦИ — острая церебральная ишемия.

Таблица 2

Динамика сократимости миокарда при введении дезоксирибонуклеата натрия в условиях острой ишемии головного мозга у кошек с сахарным диабетом

Соединение (препарат)	Доза, мг/кг	n	ОЦИ	Время наблюдения после ОЦИ, мин				
				10	20	30	40	50
dP/dt _{max} в % к исходу								
Контроль	—	6	94 ± 9	92 ± 3	102 ± 8	103 ± 9	107 ± 5	102 ± 7
Рибоксин	15	6	98 ± 4	97 ± 5	98 ± 6	96 ± 7	95 ± 8	91 ± 11
Деринат	7,5	6	97 ± 1	106 ± 2*	104 ± 1	109 ± 1	100 ± 3	107 ± 5

*Различия при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3

Влияние дезоксирибонуклеата натрия на размеры зон ишемии и некроза крыс с экспериментальным инфарктом миокарда и острой ишемией головного мозга, %

Препарат	Доза мг/кг	n	Зона некроза к ОММ, %	Зона ишемии к ОММ, %	Зона ишемии к зоне некроза, %
Контроль-1	—	7	34,0 ± 2,6	22,0 ± 2,0	64,7 ± 2,3
Контроль-2 ^a	—	9 ^b	46,0 ± 2,5*	27,0 ± 2,6	58,7 ± 2,5
Рибоксин	15,0	7	44,0 ± 3,6	21,0 ± 3,3	47,7 ± 3,4
Деринат	7,5	6	30,8 ± 3,2**	21,5 ± 2,6	69,8 ± 2,7**

*Различия от группы контроль-1 достоверны при $p < 0,05$; **различия от контроля-2 достоверны при $p < 0,05$.

Примечание. ОММ — общая масса миокарда, ^a — контрольная группа животных с острой церебральной ишемией; ^b — в контроле-2 регистрировали гибель 2 крыс в ранний постинфарктный период.

Препарат сравнения рибоксин ограничивает процессы альтерации в миокарде за счет преимущественно уменьшения размера зоны некроза. Дезоксирибонуклеат натрия, в отличие от препарата сравнения, статистически достоверно изменяет размеры как зоны повреждения, так и отношение размеров зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс с нарушением мозгового кровообращения (табл. 3).

Таким образом, по совокупности фармакологических эффектов, полученных при профилактическом внутримышечном введении дезоксирибонуклеата натрия лабораторным животным с нарушением мозгового кровообращения и сахарным диабетом, можно сформулировать ряд положений. Во-первых, дезоксирибонуклеат натрия проявляет свойства модулятора тонуса вегетативной нервной системы при транзиторном нарушении мозгового кровообращения, что на уровне миокарда реализуется посредством изменений процессов возбудимости, проводимости и автоматии. Во-вторых, изученный препарат обладает положительным инотропным эффектом. И, в-третьих, в условиях формирования инфаркта миокарда у крыс с дефицитом мозговой перфузии и сахарным диабетом статистически достоверно ограничивает площадь повреждения сердца. Рассуждая в связи с этим о возможных механизмах действия дезоксирибонуклеата натрия, следует отметить плюрипотентность препарата, которая проявляется, во-первых, реализацией присутствующих препарату антиоксидантных свойств, в виде универсальной мембрано- и цитопротекции как на уровне клеток головного мозга, так и миокарда. И, во-вто-

рых, модулирующим воздействием на пуринергические P2- и P1-рецепторы, опосредованным через аденозинтрифосфат и аденозин соответственно и определяющим такие кардиальные эффекты, как локальный контроль сосудистого тонуса, инотропию и антиишемическое действие [9, 10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Отечественный цитопротектор и иммуномодулятор дезоксирибонуклеат натрия эффективно корректирует нарушения сердечно-сосудистой системы, обусловленные острой церебральной ишемией и сахарным диабетом при внутримышечном профилактическом введении.

2. Введение официальной лекарственной формы дезоксирибонуклеата натрия (дерината) не сопровождается угнетением сократительной функции миокарда и функций автоматии и проводимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Н. П. и др. // Российский национальный Конгресс кардиологов: Сборник тезисов. — М., 2001. — С. 34.
2. Караськов А. М., Вайнберг Ю. П., Волков А. М. // Военно-медицинский журнал. — 1995. — № 2. — С. 64—65.
3. Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. — М.: «Научная книга», 2004. — 218 с.
4. Котляров А. А. // Рос. кард. журн. — 2002. — № 1. — С. 53—55.
5. Кусельман А. И., Гайнетдинов Т. М., Молочникова Е. А. и др. // Педиатр. фармакология. — 2005. — Т. X. — С. 93—94.
6. Литасова Е. Е., Караськов А. М. и др. Способ защиты миокарда при развитии острой ишемии. Патент RU (51) 6 А61К31/70 № 95108375/14. 1999.
7. Святкина О. И., Балашов В. П., Балыкова Л. А. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2004. — № 1. — С. 22—24.
8. Сернов Л. Н., Гацура В. В. // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1989. — Т. 108. — № 5. — С. 534—535.
9. Серебряная Н. Б. // Иммунология. — 2010. — № 5. — С. 273—281.
10. Серебряная Н. Б., Каплина Э. Н. Отечественные препараты из природной ДНК Деринат, Ферровир. Научная информация для специалистов и практикующих врачей. — М.-Тверь: Триада, 2009 — 48 с.
11. Burnstock G. // Pharmacol rev. — 2006. — Vol. 58. — P. 58—86.

Контактная информация

Блинов Дмитрий Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ГОУВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», e-mail blinov-pharm@yandex.ru