УДК 616-092.9:599.323.4:616.12-005.4-089.811:577.115

ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗОЗАВИСИМОГО ВЛИЯНИЯ ЭМОКСИПИНА В СОСТАВЕ ЛИПОСОМ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ, ПОДВЕРГШЕГОСЯ ТОТАЛЬНОЙ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИИ

[1]Торопова Я.Г., [1]Мухамадияров Р.А., [1]Богданов М.В., [1]Матвеева В.Г., [2]Бобрышева И.В., [1]Головкин А.С.

[1]НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, e-mail: reception@cardio.kem.ru;

[2]МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, отделение клинической лабораторной диагностики, Кемерово, e-mail: reception@cardio.kem.ru

В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы изучали влияние липосом, содержащих в своем составе различные концентрации (0,25 и 0,1 мг/мл) эмоксипина, на сократительную функцию и свободнорадикальный статус изолированного сердца, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и реперфузии. Оценивали сократительную функцию сердец, уровень миокардиальных маркеров в оттекающем от сердца перфузате и уровень свободнорадикальных процессов в миокарде. Полученные результаты свидетельствуют о том, что меньшие концентрации эмоксипина (0,1 мг/мл) в составе липосом обеспечивают уменьшение реперфузионной сократительной дисфункции сердца, максимальное снижение степени повреждения сарколеммы кардиомиоцитов и более выраженное (по сравнению с 0,25 мг/мл) ингибирующее влияние на процессы перекисного окисления липидов в ишемизированном миокарде в период реперфузии.

Ключевые слова: липосомы, изолированное сердце, ишемия, реперфузия, перекисное окисление липидов

STUDY OF DOSE-EFFECT OF THE EMOXIPIN IN COMPOSITION WITH THE LIPOSOMES ON A CONTRACTIVE FUNCTION AND FREE-RADICAL STATUS OF THE ISOLATED RAT HEARTS AFTER NORMOTERMIC ISCHEMIA AND FURTHER REPERFUSION

[1]Toropova Y.G., [1]Mukhamadiyarov R.A., [1]Bogdanov M.V., [1]Matveeva V.G., [2]Bobrisheva I.V., [1]Golovkin A.S.

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, , e-mail: reception@cardio.kem.ru;

[2]MBUZ Kemerovo Cardiological Clinic, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Kemerovo, e-mail: reception@cardio.kem.ru

In experiments on the isolate perfusate heart of a rat was learnt an influence of the liposomes that contain in their composition the different concentrations of (0,25 and 0,1 mg/ml) emoxipin, on a contractive function and free-radical status of the isolated heart, that was run through the damage. The contractive function of the heart and level of the myocardial markers in left from heart of the free-radical processes in the myocardium. These results indicate that smaller concentration of the emoxipin (0,1 mg/ml) in composition with the liposomes provide decrease reperfusated contractile disfunction of a heart, as much as possible decrease level of damaged sarcolem cardiac myocyte and more shown effect in a liposome comparison from 0,25 mg/ml abscopal influence on the process of a peroxide oxidation of lipids in ischemiced myocardium in period of the reperfusion.

Keywords: liposomes, isolated heart, ischemia, reperfusion, lipid peroxidation

Широкое внедрение в кардиологическую практику методов трансплантации сердца и увеличение числа оперативных вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения обусловливает актуальность поиска новых кардиопротекторных препаратов, способных эффективно предупреждать повреждения сердца, вызванные ишемией и последующей реперфузией. Тотальная ишемия и последующая реоксигенация (реперфузия) миокарда становятся пусковым звеном свободнорадикального повреждения кардиомиоцитов [9] и сопряженных с этим нарушений функциональных свойств сердечной мышцы.

Возможным подходом к решению данной проблемы является использование антиоксидантов, способных блокировать окислительные модификации липидов в мембранных структурах кардиомиоцитов [8]. Одним из представителей антиоксидантов является препарат эмоксипин, обладающий широким спектром биологического действия и выраженной антиоксидантной активностью, подтвержденной рядом научных работ [2, 7]. В качестве возможно-

го способа его использования можно рассматривать целенаправленную доставку эмоксипина в виде липосомальной формы к очагам, пораженным в результате ишемии-реперфузии [6].

Цель исследования – изучить влияние липосомальной формы эмоксипина в различной концентрации на сократительную функцию и свободнорадикальный статус изолированного сердца, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и реперфузии.

Материал и методы исследования

Приготовление липосом:

Липидную пленку получали на стенках стеклянной колбы объемом 1 л при помощи ротационного испарителя (Heidolph, Германия). Молярное соотношение яичного лецитина (Lipoid, Германия) и холестерина (Sigma) в липосомах составило 7:5. Липосомы готовили методом экструзии через поликарбонатные фильтры (Costar) с диаметром пор 50 нм на экструдере (Lipex Biomembranes Inc., Канада).

Водный раствор эмоксипина добавляли на этапе гидратации липидной пленки при получении мультиламеллярных везикул. Перед использованием липосомы разбавляли физиологическим раствором до необходимой концентрации.

Перфузия изолированного сердца:

Исследование проводили на изолированных сердцах крыс Wistar с массой тела 350 ± 20 г. Эксперимент проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными [1]. Для исключения влияния сезонных колебаний на устойчивость сердца к повреждающему действию ишемии-реперфузии исследование проводилось в осенне-зимний период.

Сердца извлекали у животных под этаминаловым наркозом (45 мг/кг) и помещали в «ледяной» (2–4 °С) раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава (мМ): NaCl – 118,0; KCl – 4,7; $MgSO_4$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,0; глюкоза – 5,5; $NaHCO_3$ – 25,0. Уровень pH раствора в ходе всего эксперимента составлял 7,4. После прекращения спонтанных сокращений выделяли аорту и отделяли соединительную ткань. Затем аорту канюлировали и производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff в режиме проточной перфузии в течение 20 мин раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном (95% O_2 + 5% CO_2) при 37°С и при давлении 80 см водного столба. Затем моделировали тотальную нормотермическую ишемию миокарда посредством полного прекращения подачи перфузионного раствора на 30 минут, во время которой осуществляли гипоперфузию изучаемыми препаратами со скоростью 0,1 мл/мин. Сердца опытных групп гипоперфузировали липосомами, содержащими эмоксипин в концентрации 0,25 мг/мл (ЭМЛ) и 0,1 мг/мл (ЭМЛ1). В контрольных группах гипоперфузию осуществляли физиологическим раствором (ФР) и «пустыми» липосомами (ПЛ). Конечная концентрация липосом в среде для гипоперфузии составила 10 мг/л в пересчете на липиды.

После ишемии возобновляли перфузию по Langendorff. Реперфузионный период составлял 30 минут.

Оценка сократительной функции:

Сократительную функцию сердца регистрировали в изоволюмическом режиме с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP36 компании «Biopac Systems, Inc» (California, USA). Баллончик заполняли дистиллированной водой, объем которой был достаточным для создания конечно-диастолического давления в левом желудочке на уровне 10 мм Hg. Оценку сердечной деятельности проводили регистрацией кривой внутрижелудочкового давления. Дальнейший расчет параметров сократимости изолированного сердца осуществляли с помощью оригинальной прикладной программы BSL PRO 3.7.3 компании «Biopac Systems, Inc» (California, USA).

Запись параметров сократительной функции изолированного сердца производили на 10 минуте перфузии до моделирования ишемии и на 15-й и 30-й минутах реперфузии.

Оценочными критериями для оценки сократительной функции сердец исследуемых групп до и после ишемии являлись: максимальное давление в левом желудочке – систолическое давление (СД, мм Hg), минимальное давление в левом желудочке – конечное диастолическое давление (КДД, мм Hg), давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ, мм Hg), частота сокращений изолированного сердца (ЧСС, уд./мин).

Оценка уровня миокардиальных маркеров:

Для дополнительной оценки степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда определяли содержание следующих миокардиальных маркеров в собранном в ходе эксперимента перфузате, оттекающем от сердца, в периоды до и после ишемии: аспартат – аминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы МБ фракции (КФК-МБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Активность ферментативных маркеров в перфузате оценивали методом ферментативной кинетики и выражали в международных единицах в литре (МЕ/л). Определение активности проводили на автоматическом биохимическом анализаторе SAPPHIRE-400 (Россия) с использованием реактивов фирмы Диакон-ДС, Россия (для ЛДГ и АСТ) и DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany (для КФК-МБ).

Оценка уровня свободнорадикальных процессов в миокарде:

Для оценки состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенатах сердец определяли содержание основного продукта пероксидации – малонового диальдегида (МДА) по цветной реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [5].

Определение величины антиоксидантной активности (АОА) проводили с использованием метода, основанного на торможении образования МДА в водной суспензии арахидоновой кислоты [4]. Все спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре Genesis (Thermo, США).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Рассчитывали медиану и квартили (Me (25; 75%)). Для оценки различий использовали U-критерий Манна-Уитни; различия между величинами показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня миокардиальных маркеров:

Влияние изучаемых препаратов на динамику показателей активности ферментов-маркеров повреждения миокарда отражено в табл. 1. Исходно уровни определяемых индикаторов цитолиза клеток миокарда между исследуемыми группами статистически не различались ($p > 0,05$). Начальный период реперфузии изолированных сердец группы ФР сопровождался значительным увеличением активности ЛДГ (в 6 раз) и КФК-МБ (в 7 раз) по отношению к исходным значениям, что свидетельствовало об ишемическом и реоксигенационном повреждении кардиомиоцитов. В группе ЭМЛ уровень миокардиальных маркеров в реперфузионный период был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе ФР, однако достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе ПЛ (табл. 1). При снижении концентрации эмоксипина в составе липосом (ЭМЛ1) наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение реперфузионного выброса ЛДГ, КФК-МБ и АСТ по сравнению с группой ЭМЛ и группами контроля (ФР и ПЛ). Так, активность ЛДГ в группе ЭМЛ1 составила 809,0 (759,0–851,0) МЕ/л, в то время как в группе ЭМЛ этот показатель оказался в 1,4 раза выше (1145,0 (983,5–1200,0) МЕ/л). Аналогичная тенденция в этих группах наблюдалась и в отношении АСТ и КФК-МБ (эти показатели в группе ЭМЛ были выше в 2,5 раза по сравнению с ЭМЛ1).

Таблица 1

Уровни миокардиальных маркеров в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1

		Группы (Me (25%-75%))			
		ФР ($n = 8$)	ПЛ ($n = 8$)	ЭМЛ ($n = 8$)	ЭМЛ1 ($n = 8$)
АСТ, МЕ/л	Исх	25,0 (18,0-30,0)			
	РП	408,0 (391,5-415,0)	221,5* (209,0-246,5)	499,0$^{*/**/\#}$ (489,5-503,5)	198,0$^{*/**/\#}$ (160,0-216,0)
КФК-МБ, МЕ/л	Исх	95,0 (93,0-119,0)			
	РП	740,0 (679,0-793,0)	309,0* (297,0-338,0)	693,0$^{**/\#}$ (680,0-700,0)	285,0$^{*/**/\#}$ (268,0-308,0)
ЛДГ, МЕ/л	Исх	254,0 (210,0-285,0)			
	РП	1683,5 (1592,0-1777,5)	888,5* (829,5-934,0)	1145,0$^{*/**/\#}$ (983,5-1200,0)	809,0$^{*/**/\#}$ (759,0-851,0)

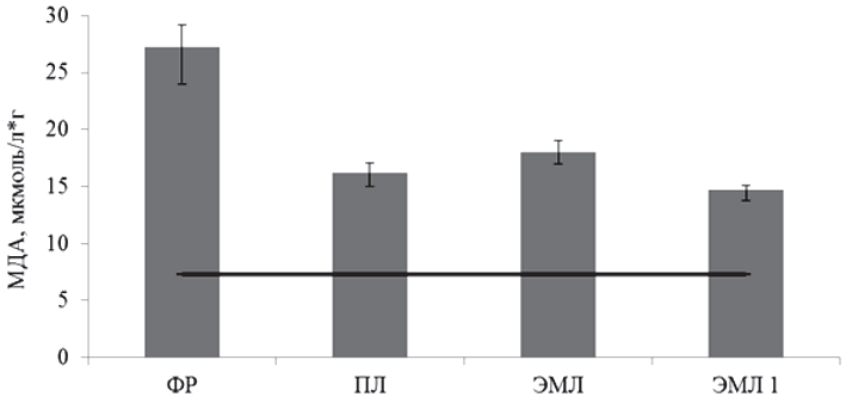

Рис. 1. Содержание малонового диальдегида (МДА) в миокарде крыс групп ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 после ишемии и реперфузии (в пересчете на 1 г сухой ткани). Горизонтальной чертой обозначен исходный уровень.
* – $p < 0,05$ по сравнению с ФР; ** – $p < 0,05$ по сравнению с ПЛ;
$^{\#}$ – $p < 0,05$ между группами ЭМЛ и ЭМЛ 1

Одновременно с интенсификацией свободнорадикального окисления в период реперфузии во всех группах развивалась недостаточность антиоксидантной системы миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное снижение уровня АОА во всех исследуемых группах по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$) (рис. 2).

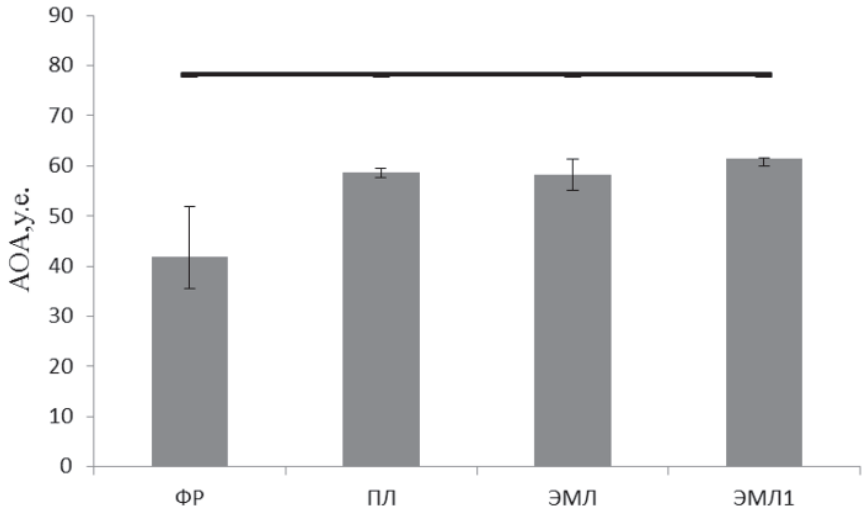

Рис. 2. Показатели антиоксидантной активности (АОА) в миокарде крыс групп ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 после ишемии и реперфузии (в пересчете на 1 г сухой ткани). Горизонтальной чертой обозначен исходный уровень.
** – $p < 0,05$ по сравнению с ФР*

Так, в группе ФР по сравнению с доишемическими показателями АОА снизилась на 46%. В то же время для групп ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 это снижение составило 24, 26 и 21% соответственно. При этом различия по этому показателю между группами ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$). Данный показатель в группах ЭМЛ и ЭМЛ1 составил 58,20 (55,08–61,22) у.е. и 61,36 (61,12–62,85) у.е. соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, в реперфузионный период во всех исследуемых группах отмечалось значительное увеличение уровня МДА по отношению к исходным значениям с одновременным снижением уровня АОА, что подтверждало активацию свободнорадикального окисления липидов и угнетение антиоксидантных систем миокарда. Максимальному снижению интенсификации свободнорадикального окисления и мобилизации общей антиоксидантной активности способствовала гипоперфузия ЭМЛ1.

Исследование сократительной функции:

Показатели сократительной функции сердец всех исследуемых групп в исходном состоянии и на различных этапах реперфузии представлены в табл. 2. В доишемическом периоде во всех исследуемых группах ДРЛЖ регистрировалось на уровне 85,6 (81,19–93,82) мм Hg, ЧСС и КДД составили 186,97 (172,44–254,98) уд./мин и 11,07 (11,04–12,05) мм Hg соответственно. СД во всех группах регистрировалось на уровне 98,65 (90,12–105,73) мм Hg.

Возобновление перфузии в группе ФР не приводило к восстановлению доишемических сократительных параметров сердец. Начальный период реперфузии в группе ФР характеризовался выраженным нарушением диастолической релаксации миокарда, о чем свидетельствовал подъем КДД по сравнению с доишемическими значениями. Так, на 15 минуте реперфузии в этой группе КДД левого желудочка превышало исходный уровень в 2,2 раза ($p < 0,05$) и составило 27,03 (17,1–31,86) мм Hg. В течение всего реперфузионного периода КДД в этой группе продолжало нарастать и к 30 минуте реперфузии достигало 34,12 (31,51–34,32) мм Hg (рис. 3). Такое увеличение КДД в группе ФР в течение всего реперфузионного периода характеризует развитие реперфузионной контрактуры. ДРЛЖ к окончанию реперфузионного периода в группе ФР составило 4,8% от исходного. СД в этой группе к моменту окончания периода реперфузии составило 38% от исходного (37,75 (36,64–38,06) мм Hg). 15 минута реперфузии сердец этой группы характеризовалась значительным увеличением ЧСС (458,26 (423,23–483,58) уд./мин), а к моменту окончания реперфузии (30 минута) этот показатель снижался до 64,37 (62,31–66,23) уд./мин. Такое увеличение ЧСС свидетельствует о компенсаторной реакции в ответ на низкую эффективность сокращения левого желудочка. Таким образом, период реперфузии сердец группы ФР характеризовался выраженным снижением сократительной активности.

Восстановление перфузии в группах ЭМЛ и ЭМЛ1 сопровождалось появлением единичных сокращений сердца с постепенным частичным восстановлением сократительной активности.

Так, в группе ЭМЛ на 15 минуте реперфузии СД и ДРЛЖ полностью восстанавливались до исходных значений (98,84 (95,97–115,0) мм Hg и 82,25 (79,89–100,00) мм Hg соответственно) (табл. 2). КДД в этой группе на 15 минуте реперфузии было достоверно ниже, чем в группе ФР ($p < 0,05$), но в то же время достоверно выше по сравнению с исходным ($p < 0,05$). К 30 минуте реперфузии в этой группе отмечалось достоверное увеличение уровня КДД до 15,96 (15,45–16,23) мм Hg ($p < 0,05$), что характеризовало усугубление реперфузионных повреждений и развитие контрактуры (рис. 3). ДРЛЖ в группе ЭМЛ к окончанию реперфузионного периода регистрировалось на уровне 89,12 (79,0–100,2) мм Hg, что соответствовало полному восстановлению до исходного значения (85,58 (81,06–94,44) мм Hg). ЧСС в этой группе на момент окончания реперфузионного периода составила 187,03 (176,32–196,32) уд./мин, что также соответствовало доишемическим показателям.

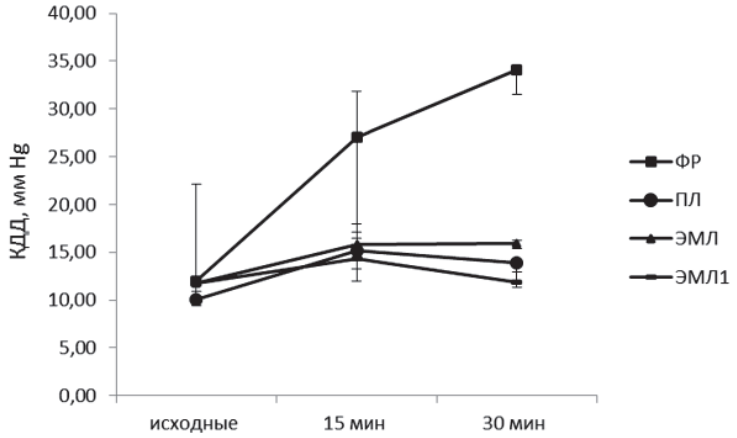

Рис. 3. Показатели конечно-диастолического давления (КДД) в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1 на различных этапах реперфузии.
** – $p < 0,05$ по сравнению с ФР; # – $p < 0,05$ между группами ЭМЛ и ЭМЛ1*

В то же время на фоне гипоперфузии ЭМЛ1 дилатационная (КДД) функция сердец значительно меньше страдала после периода ишемии – реперфузии по сравнению с группами ФР, ПЛ и ЭМЛ. Данный факт подтверждался достоверно меньшим уровнем КДД к окончанию реперфузионного периода (11,91 (11,36–13,54) мм Hg) ($p < 0,05$). При этом ДРЛЖ, СД и ЧСС к окончанию реперфузии в группе ЭМЛ1 также восстанавливались до исходных значений (табл. 2).

Гипоперфузия ПЛ также обеспечивала восстановление сократительных параметров изолированных сердец до исходных значений, однако в этой группе отмечено более медленное восстановление сократительной функции (СД) по сравнению с группами ЭМЛ, ЭМЛ1. Так, к доишемическим значениям этот показатель возвращался лишь к 30 минуте, в то время как в группах ЭМЛ и ЭМЛ1 – уже к 15 минуте реперфузии.

Таким образом, сравнительная динамическая оценка параметров сократительной активности сердец исследуемых групп позволила установить, что максимальному повышению устойчивости сократительного аппарата сердечной мышцы к ишемическим и реперфузионным воздействиям способствовала гипоперфузия ЭМЛ1.

Полученные в ходе эксперимента результаты убедительно демонстрируют выраженный кардиопротекторный эффект липосом, содержащих 0,1 мг/мл эмоксипина, на модели изолированного сердца крысы, подвергшегося тотальной нормотермической ишемии и последующей реперфузии. Данный эффект проявлялся в наилучшем восстановлении параметров сократительной активности сердец после гипоперфузии 0,1 мг/мл эмоксипина в составе липосом, что свидетельствует об улучшении насосной функции сердца и меньшей степени реперфузионного повреждения кардиомиоцитов по сравнению с «липосомальным» эмоксипином в концентрации 0,25 мг/мл. На последнее указывает и минимальный реперфузионный выброс ферментов-маркеров повреждения миокарда – ЛДГ, КФК МБ и АСТ на фоне гипоперфузии липосомами, содержащими 0,1 мг/мл эмоксипина. Одной из причин такого повреждения является реоксигенационная активация процессов липопероксидации (о чем свидетельствует повышение уровня МДА) с одновременным угнетением антиоксидантных систем

миокарда (снижение АОА) во всех исследуемых группах по отношению к доишемическим значениям. После введения липосом, содержащих 0,1 мг/мл эмоксипина, отмечалось максимальное подавление процессов свободнорадикального окисления на фоне достоверного увеличения общей антиоксидантной активности.

Таблица 2

Показатели сократительной функции изолированного сердца крысы в группах ФР, ПЛ, ЭМЛ и ЭМЛ1

Показатели		Группы (Me (25%-75%))			
		ФР (n = 8)	ПЛ (n = 8)	ЭМЛ (n = 8)	ЭМЛ1 (n = 8)
Частота сердечных сокращений ЧСС, уд/мин	Исх	186,97 (172,44–254,98)			
	РП 15	458,26 (423,23–483,58)	297,00 (293,69–301,25)	235,14*/# (182,38–285,03)	274,12*/# (168,97–288,82)
	РП 30	64,37 (62,31–66,23)	267,28* (182,86–300,85)	187,03*/# (176,32–196,32)	214,81*/# (202,18–242,1)
Систолическое давление в ЛЖ СД, (мм Hg)	Исх	98,65 (90,12-105,73)			
	РП 15	25,64 (17,6–31,42)	73,11 (70,88–98,73)	98,84 (95,97–115,0)	104,4 (98,74–113,43)
	РП 30	37,75 (36,64–38,06)	98,00 (81,03–102,33)	106,24 (85,00–115,65)	100,08 (93,68–113,37)
Конечно-диастолическое давление в ЛЖ КДД, (мм Hg)	Исх	11,79 (10,04–12,05)			
	РП 15	27,03 (17,1–31,86)	15,24 (13,32–16,46)	15,85 (14,23–16,38)	14,3 (12,02–15,82)
	РП 30	34,12 (31,51–34,32)	13,88* (13,0–14,13)	15,96* (15,45–16,23)	11,91*/# (11,36–13,54)
Давление, развиваемое ЛЖ ДРЛЖ, (мм Hg)	Исх	85,6 (81,19-93,82)			
	РП 15	0,9 (0,5–1,81)	80,12* (57,0–67,15)	82,25 * (79,89–100,00)	88,61* (86,23–100,2)
	РП 30	4,14 (3,95–14,08)	84,0* (67,15–89,12)	89,12* (79,0–100,2)	87,87* (81,02–102,01)

Примечания:
Исх – исходные показатели; РП15 – 15 минута реперфузии; РП30 – 30 минута реперфузии;
* – $p < 0,05$ по сравнению с ФР; # – $p < 0,05$ между группами ЭМЛ и ЭМЛ1.

Сравнительный анализ кардиопротективного эффекта липосомальной формы эмоксипина в концентрациях 0,25 и 0,1 мг/мл позволил выявить снижение защитного влияния антиоксиданта в отношении ишемических и реперфузионных повреждений при увеличении его концентрации в составе липосом. Возможной причиной этого может являться инверсия антиоксидантного действия эмоксипина при увеличении его дозировки [3]. По данным литературы, эмоксипин, подобно большинству антиоксидантов, в высоких концентрациях может оказывать парадоксальный прооксидантный эффект и являться дополнительным источником свободных радикалов [7].

На наличие незначительного прооксидантного эффекта 0,25 мг/мл эмоксипина в составе липосом в отношении постишемического миокарда указывает более высокий реперфузионный выброс миокардиальных маркеров по сравнению с «пустыми» липосомами и липосомами с меньшей концентрацией эмоксипина. Кроме того, в гомогенатах сердец, которые подвергались гипоперфузии липосомами с 0,25 мг/мл эмоксипина, отмечалось значительно большее содержание МДА по сравнению с сердцами, которым в период ишемии вводили «пустые» липосомы и липосомы, содержащие 0,1 мг/мл эмоксипина, что подтверждает активацию процессов липопероксидации.

Можно предположить, что высокая концентрация эмоксипина (0,25 мг/л) в составе липосом оказывает прооксидантный эффект не только в отношении кардиомиоцитов, но и в отношении фосфолипидов, входящих в состав липосом, что и обусловило его меньшее кардиопротективное влияние в отношении ишемических и реперфузионных повреждений по сравнению с меньшей концентрацией «липосомального» эмоксипина и «пустыми» липосомами. В то же время снижение концентрации эмоксипина в липосомах до 0,1 мг/мл способствовало проявлению им антиоксидантного эффек-

та в отношении кардиомиоцитов, при этом прооксидантный эффект в отношении липосомальных фосфолипидов отсутствовал. В этом случае более выраженный кардиопротективный эффект меньших концентраций «липосомального» эмоксипина по сравнению с большими концентрациями антиоксиданта в липосомах и «пустыми» липосомами обусловлен суммацией антиоксидантного влияния эмоксипина, включенного в состав липосом, и защитного эффекта их липидной фазы.

Выводы

1. Интракоронарное введение эмоксипина в составе липосом в период тотальной нормотермической ишемии способствует уменьшению реперфузионной сократительной дисфункции сердца. Максимальную сохранность сократительного аппарата сердечной мышцы обеспечивает гипоперфузия «липосомального» эмоксипина в концентрации 0,1 мг/мл.

2. Гипоперфузия в период ишемии липосомами, содержащими эмоксипин, обеспечивает снижение ишемического и реоксигенационного повреждения кардиомиоцитов. При этом меньшие концентрации (0,1 мг/мл) эмоксипина в составе липосом способствуют более выраженному снижению степени повреждения сарколеммы кардиомиоцитов в реперфузионный период.

3. Снижение концентрации эмоксипина оказывает более выраженное (по сравнению с 0,25 мг/мл) ингибирующее влияние на процессы ПОЛ с параллельной мобилизацией общей антиоксидантной активности в период реперфузии, ограничивая тем самым деструктивное влияние свободных радикалов на биологические мембраны клеток и ткани изолированного сердца.

Список литературы

1. Абдрашитова Э.Х. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья / Э.Х. Абдрашитова, Т.И. Зайцев, Т.П. Комаровская // Ланималогия. – 1993. – №1. – С. 7–12.

2. Сравнительная эффективность эмоксипина и оксибутирата натрия при экспериментальной ишемии миокарда / С.А. Афанасьев, Е.Д. Алексеева, И.Б. Бардамова, С.А. Богомаз // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1994. – № 57(4). – С. 26–29.

3. Эмоксипин при реперфузии ишемического миокарда у собак: влияние на размер инфаркта и креатинкиназную активность плазмы крови / Е.А. Конорев, В.Ю. Полумиксов, О.А. Авилова, А.П. Голиков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – № 110(9). – С. 252–254.

4. Промыслов М.Ш., Демчук М.Д. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 4. – С. 90–92.

5. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии; под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66–68.

6. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов (в эксперименте и клинике) // Москва – 2010. – С. 50, 69.

7. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения / А.В. Сыренский, М.М. Галагудза, В.А. Егорова, Л.Ю. Морозова, В.Ю. Полумиксов, В.А. Цырлин // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т.94. – № 10. – С. 1171–1180.

8. Besse S, Bulteau AL, Boucher F, Riou B, Swynghedauw B, de Leiris J. Antioxidant treatment prevents cardiac protein oxidation after ischemia-reperfusion and improves myocardial function and coronary perfusion in senescent hearts // J Physiol Pharmacol. – 2006. – Dec;57(4). – P. 541–52.

9. Tatarcova Z, Kaplan P, Matejovicova M, Lehotsky J, Dobrota D, Flameng W Effect of Ischemia and Reperfusion on Protein Oxidation in Isolated Rabbit Hearts // Physiol. – 2005. – Res. 54. – P. 185–191.

References

1. Abdrashitova Je.H. Standartizacija laboratornyh zhivotnyh po sostojaniju zdorov'ja / Je.H. Abdrashitova, T.I. Zajcev, T.P. Komarovskaja // Lanimalogija. 1993. no. 1. pp. 7–12.

2. Afanas'ev S.A., Alekseeva E.D., Bardamova I.B., Bogomaz S.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' jemoksipina i oksibutirata natrija pri jeksperimental'noj ishemii miokarda // Jeksperim. i klinicheskaja farmakologija. 1994. no. 57(4). – pp. 26–29.

3. Konorev E.A., Polumiksov V.Ju., Avilova O.A., Golikov A.P. Jemoksipin pri reperfuzii ishemicheskogo miokarda u sobak: vlijanie na razmer infarkta i kreatinkinaznuju aktivnost' plazmy krovi // Bjul. jeksperim. biologii i mediciny. 1990. no. 110(9). pp. 252–254.

4. Promyslov M.Sh., Demchuk M.D. Modifikacija metoda opredelenija summarnoj antioksidantnoj aktivnosti syvorotki krovi // Vopr. med. himii. 1990. no. 4. pp. 90–92.

5. Stal'naja I.D., Garishvili T.G. Metod opredelenija malonovogo dial'degida s pomow'ju tiobarbiturovoj kisloty // Sovremennye metody v biohimii. Pod red. V.N. Orehovicha. Moskva. 1977. pp. 66–68.

6. Sejfulla R.D. Farmakologija liposomal'nyh preparatov (v jeksperimente i klinike) // Moskva 2010. pp. 50, 69.

7. Syrenskij A.V., Galagudza M.M., Egorova V.A., Morozova L.Ju., Polumiksov V.Ju., Cyrlin V.A. Vlijanie izmenenija metabolicheskogo i antioksidantnogo statusa miokarda na vyrazhennost' ego ishemicheskogo i reperfuzionnogo povrezhdenija // Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2008. T.94. no. 10. pp. 1171–1180.

8. Besse S., Bulteau A.L., Boucher F., Riou B., Swynghedauw B., de Leiris J. Antioxidant treatment prevents cardiac protein oxidation after ischemia-reperfusion and improves myocardial function and coronary perfusion in senescent hearts // J Physiol Pharmacol. 2006. Dec; 57(4). pp. 541–52.

9. Tatarcova Z., Kaplan P, Matejovicova M., Lehotsky J., Dobrota D., Flameng W. Effect of Ischemia and Reperfusion on Protein Oxidation in Isolated Rabbit Hearts // Physiol. 2005. Res. 54. pp. 185–191.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Кемерово;

Будаев А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 30.08.2012.