

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ «СОЕДИНЕНИЯ 117» ИЗ ГРУППЫ ТИААМИНОВ¹ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

*Сарапульцев П.А.**, *Чулахин О.Н.***, *Дмитриев А.Н.****, *Ранцев М.А.****,
*Медведева С.Ю.**, *Данилова И.Г.**, *Сарапульцев А.П.**

*Институт иммунологии и физиологии Уро РАН, **Институт органического синтеза Уро РАН, ***ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Актуальность: Наличие доступных лекарственных препаратов, обладающих доказанной терапевтической эффективностью и способных улучшить прогноз при инфаркте миокарда (ИМ), прежде всего за счет профилактики рецидивов, аритмий и внезапной смерти, представляет несомненный практический интерес. В значительной степени всем требованиям современного подхода к лечению и профилактике рецидивов ИМ отвечает пока что малоизвестное и недоступное практической медицине «соединение 117» из группы тиааминов, разработанное НИИ органического синтеза УРО РАН², которое обладает антикоагулянтными, дезагрегантными свойствами, отрицательным инотропным и хронотропным действием (как у антагонистов кальция и β -блокаторов), обеспечивает вазодилатационный (как у нитратов) и антиаритмический (ликвидирует 90% суправентрикулярных нарушений ритма) эффекты, а также оказывает модифицирующее влияние на воспалительную реакцию.

Цель исследования: разработка нового подхода к лечению инфаркта миокарда путем модифицирования воспалительной реакции «соединением 117» из группы тиааминов.

Материалы и методы: Моделирование процесса осуществлялось на 30 интактных беспородных белых крысах мужского пола путем воздействия на переднюю нисходящую ветвь коронарной артерии сердца по авторской методике с визуализацией зоны инфарктирования. Активность саркоплазматических ферментов (АСТ, ЛДГ_{1,2}, КФК) в сыворотке крови животных определялась стандартными биохимическими методами. Гистологическое исследование миокарда проводилось методом светоптической микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилин-эозином.

¹ Работа выполнена в рамках проекта № 07-04-96122 РФФИ «Экспериментальное изучение принципиально нового подхода к лечению инфаркта миокарда и панкреонекроза с применением препаратов группы тиааминов ("соединение 117")»

² Чулахин О.Н., Сидорова Л.П., Петрова Н.М., Чарушин В.Н., Русинов В.Л., Муляр А.Г. «Замещенные SR1,R62, 3,4-тиадазин-2 амны и содержащие их фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием». – Патент на изобретение № 2259371 (Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 августа 2005 г.)

Результаты исследования: Исследование активности саркоплазматических ферментов в сыворотке крови выявило наличие достоверных различий по каждому из них у животных с ИМ, не получавших лечения (группа А) и лечившихся интраперитонеальным введением «соединения 117» в дозе 40мг/кг-сут. (группа В): в первые сутки экспериментального ИМ у животных группы В констатированы более низкие значения КФК, АСТ и ЛДГ_{1,2}, причем различие активности АСТ было статистически значимым ($0,379 \pm 0,022$ мкмоль/л-сут. против $0,415 \pm 0,033$ мкмоль/л-сут.; $p < 0,01$). На пятые сутки ИМ отмечалось сохранение опережающей динамики снижения уровня ферментов в крови животных группы В, характеризуюсь максимальными различиями активности КФК ($103 \pm 12,1$ мкмоль/л-мин в группе В против $168,54 \pm 21,6$ мкмоль/л-мин в группе А); уровень АСТ и ЛДГ₁₋₂ также был ниже в группе леченных «соединением 117». На седьмые сутки (в условиях активного двигательного режима) в группе не леченных животных наблюдалось повторное повышение показателей КФК и ЛДГ₁₋₂, свидетельствующее об увеличении зоны повреждения миокарда, в то время как у животных, получавших «соединение 117», продолжалось снижение активности ферментов, причем различие между показателями КФК у леченных и не леченных животных ($107,64 \pm 19,9$ мкмоль/л-мин против $248,12 \pm 41,5$ мкмоль/л-мин) характеризовалось статистически достоверным различием ($p < 0,05$).

Гистологическое исследование миокарда в первые сутки ИМ у животных группы А показало, что зона инфаркта, локализованная в стенке левого желудочка (в большинстве случаев трансмурально) была представлена кардиомиоцитами с явлениями кардиолизиса, плазмолизиса и плазморексиса. Обнаруживалась умеренная диффузная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами без формирования демаркационной зоны. В прилежащих структурах наблюдались явления отека, полнокровие сосудов эндомизия с образованием сладж-комплексов. В группе В зона некроза той же локализации также была представлена кардиомиоцитами с явлениями кардиолизиса, плазмолизиса и плазморексиса, но располагалась преимущественно субэпикардially. Демаркационная зона ещё не была сформированной, в инфильтрате отмечено появление небольшого числа лимфоцитов (иммунокомпетентных клеток), причем инфильтрация зоны некроза у животных этой группы была минимальной.

На пятые сутки у животных группы А зона инфаркта определялась как преимущественно трансмуральная. Некротизированные кардиомиоциты были окружены демаркационным валом, обнаруживались признаки формирования грануляционной ткани, появляются фибробласты, гемокапилляры. В прилежащих структурах обнаруживалось распространение инфильтрата по эндомизию. В группе В зона пов-

реждения была замещена грануляционной тканью, представленной фибробластами, тонкими коллагеновыми волокнами и многочисленными синусоидальными капиллярами. Грануляционная ткань была инфильтрирована лимфоцитами, макрофагами, полиморфноядерные лейкоциты были единичными.

На седьмые сутки у животных группы А зона некроза в стенке левого желудочка в 100% случаев определялась как трансмуральная. Гистологические признаки стадии органо-низации (формирование грануляционной ткани по краям зоны некроза с большим количеством фибробластов и макрофагов, синусоидальных гемокапилляров, замещающих пораженный участок) характеризовались сохраняющейся дезинтеграцией мышечных клеток и инфильтрацией миокарда лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами. В ряде случаев в сосудах определялось краевое стояние лейкоцитов с признаками лейкодиapedеза. В группе В зона некроза была полностью замещена грануляционной тканью, в которой определялись многочисленные гемокапилляры синусоидального типа, формирующиеся тонкие коллагеновые волокна, межклеточное вещество, значительное количество функционально активных фибробластов и макрофагов. Клеточный состав инфильтрата – лимфоцитарный с небольшим количеством полиморфноядерных лейкоцитов. В прилежащих участках миокарда сохранялись признаки интерстициального отека, сосуды эндомизия были расширенными и полнокровными. Наряду с ускоренным развитием рубца были выявлены признаки регенерации в сохранившихся кардиомиоцитах зоны некроза, более выраженные в околоинфарктных участках.

Выводы:

1. «Соединение 117» из группы тиаминов достоверно снижает уровень саркоплазматических ферментов при экспериментальном инфаркте миокарда, свидетельствуя о кардиопротективном эффекте, и в условиях активного двигательного режима предотвращает рецидивирование повреждения миокарда.

2. Под влиянием «соединения 117» зона некроза миокарда не только уменьшается по глубине и площади, характеризуется ускоренным развитием соединительнотканых элементов и значительным сохранением кардиомиоцитов, расположенных в основном на периферии от некроза, которые, гипертрофируясь, благоприятно отражаются на функциональных возможностях сердца в целом.