

616.124 (043.3)
Ф 13

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
ЛЬВОВСКИЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ФЛАВОРИТОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ
ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1, 2, 4-ТРИАЗОЛА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

14.00.25 — фармакология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Львов, 1990 г.

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, ТИШКІН В. С.

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук, профессор МАЗУР И. А.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор ВИКТОРОВ А. П.,
доктор фармацевтических наук, профессор ГАНІТКЕВИЧ М. И.

Ведущая организация:

НИИ фармакологии АМН СССР

Защита состоится «___» _____ 199__ г. в _____ час. на
заседании специализированного совета К 088.21.01 во Львовском госу-
дарственном медицинском институте (290010 г. Львов, ул. Пекарская, 69).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Львовского госу-
дарственного медицинского института (290010 г. Львов, ул. 17 Вересня, 6)

Автореферат разослан «_____» _____ 1990 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор фармацевтических наук

КАЛЕНЮК Т. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Широкая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС), высокий уровень инвалидности и смертности при этой патологии диктуют настоятельную необходимость совершенствования мер профилактики и лечения ИБС (Е.И.Чазов, 1980; Н.А.Мазур, 1989; Р.Г.Оганов, 1980; В.Н.Жуков и др., 1976).

Известно, что тяжесть клинического течения острой ишемии миокарда и прогноз больных определяется состоянием сократительной функции сердца. В свете современных представлений о патогенезе ИБС в основе депрессии сократительной способности миокарда лежит нарушение клеточных биоэнергетических процессов (Ф.Э.Меерсон, 1984; Л.И.Ольбинская, П.Ф.Литвицкий, 1986; А.И.Хомазюк, 1978; Р.А.Фролькис, 1979; Н.К.Фуркало и др., 1986).

Сформированный в нашей стране с начала 60-х годов научным направлением исследований молекулярных механизмов гипоксических состояний доказана возможность повышения структурной и функциональной целостности клеток в условиях дефицита кислорода путем коррекции биоэнергетического метаболизма (В.В.Гацуга, 1984; М.Н.Кондрашова, 1983; Л.Д.Лукьянова, 1989; Л.В.Пастушенков, 1988; Ю.Г.Вобков с соавторами, 1984; В.А.Сакс с соавторами, 1982-1988). При этом подчеркивается перспективность принципа комплексного воздействия на различные пути обмена путем комбинирования антигипоксических средств (Л.Д.Лукьянова, 1989).

Вместе с тем, в теоретическом плане еще неясна роль отдельных путей биоэнергетического обмена в поддержании сократительной функции сердца в условиях ишемии, не разработаны принципы рационального комбинирования средств метаболической коррекции, предполагающие повышение сократительной функции сердца при ИБС. Следует отметить, что ограниченный набор применяемых средств коррекции метаболических нарушений миокарда диктует настоятельную необходимость его расширения эффективными препаратами, которые позволят повысить результативность терапии ИБС.

Цель и задачи исследования. На основе сравнительной оценки прямых кардиотропных эффектов широкого набора веществ, участвующих в различных процессах биоэнергетического обмена, и их синтетических аналогов, определить подходы к повышению с их помощью сократительной функции сердца.

А.И. СРИВЬКИЙ

ДУНЬКОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

БИБЛИОТЕКА

57 м - 000534

СЕРВИСНЫЙ
ЭКЗЕМПЛЯР

Поставленная цель определила следующие задачи:

1. Отработать модель коронарогенно-метаболической ишемии изолированного сердца, адекватно воспроизводящую соответствующие нарушения в условиях целостного организма.
2. Разработать систему для синхронного изучения параметров сократимости, коронарного кровотока, потребления миокардом кислорода, а также степени ишемической деструкции сердечной мышцы.
3. Провести сравнительную оценку кардиотропных эффектов экзогенных веществ, участвующих в различных путях биоэнергетического обмена, и их синтетических аналогов.
4. На основе характеристик кардиотропного действия экзогенных природных соединений разработать комбинации, эффективно повышающие сократимость миокарда в условиях ишемии.

Научная новизна. Получены новые сведения о механизме кардиопротекторного действия широкого набора средств, влияющих на метаболизм, из группы макроэргических фосфатов, легко реализуемых субстратов окисления, аминокислотных, витаминных и коферментных препаратов. Впервые дана сравнительная характеристика действия этих веществ на функционально-биохимические параметры деятельности ишемизированного миокарда. Разработаны оригинальные метаболические комплексы, повышающие структурно-функциональную целостность миокарда при ишемии.

Практическая ценность. Разработана экспериментальная модель ишемии, формируемая путем сочетанного коронарогенно-метаболического патологического воздействия с помощью питуинтрина и изадрина, которая адекватно воспроизводит нарушения структурно-функциональной целостности миокарда при ишемии. Разработана установка для синхронного изучения нескольких функционально-биохимических параметров деятельности изолированного сердца крыс. Предложены оригинальные метаболические комплексы для лечения ИБС и профилактики гипоксических и реперфузионных повреждений при операциях на "сухом сердце". Результаты работы внедрены в учебный процесс Запорожского, Днепропетровского, Одесского и Крымского медицинститутов, в кардиологических и терапевтических отделениях больницы г. Запорожья. Результаты исследований действия карнитина и пикамила на функционально-биохимические параметры работы изолированного сердца (по Лангердорфу) вошли в отчет о доклинических исследованиях, представленных в Фармкомитет СССР.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и

обсуждены на Республиканской конференции "Применение ферментов в медицине", Симферополь, 1987; XV съезде Всесоюзного физиологического общества имени академика И.П.Павлова, Кишинев, 1987; Областной научно-практической конференции "Актуальные вопросы дерматовенерологии", г.Запорожье, 1988; Объединенной конференции радиоанализаторов и изобретателей научных и лечебных учреждений, г.Запорожье, 1988; Областной научно-практической конференции "Актуальные вопросы дерматовенерологии", г.Запорожье, 1989; Межреспубликанской научно-практической конференции "Синтез, фармакология и клинические аспекты психотропных и сердечно-сосудистых средств", г.Волгоград, 1989; IV Всесоюзном съезде патофизиологов, г.Кишинев, 1989; VI Всесоюзной конференции по биохимии мышц, г.Тбилиси, 1989; VI съезде фармакологов Украинской ССР, г.Харьков, 1990.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, получено 2 положительных решения по заявке на авторское свидетельство.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав, введения, литературного обзора, собственных исследований, заключения, выводов. Диссертация содержит 39 рисунков, список литературы включает 148 источников отечественной литературы и 140 зарубежных.

Положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Сочетанное коронарогенно-метаболическое воздействие с помощью питуитрина и изадрина адекватно воспроизводит ишемическое нарушение структурно-функциональной целостности миокарда.

2. Среди веществ, влияющих на метаболизм, наиболее выраженной кардиотонической и цитопротективной активностью при ишемии обладают соединения, которые участвуют в реакциях цикла трикарбоновых кислот, малатаспартатного шунта, анаплеротических реакций, процессах активации и транспорта свободных жирных кислот.

3. Воздействием комбинаций метаболитотропных веществ, включающих вещества, снижающие потребление миокардом кислорода, и соединения, поддерживающие сократимость миокарда при ишемии, достигается эффект потенцирования противоишемического действия.

4. Производные 1,2,4-триазола обладают выраженными противоишемическими свойствами, в основе которых лежит способность снижать потребление кислорода и увеличивать объемную скорость коронарного кровотока.

5. Синтетические аналоги природных соединений - пикамилон и тиотриазолин, обладающие выраженным кардиопротективным эффектом, являются перспективными в плане создания на их основе средств

метаболической защиты миокарда при ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 600 крысах обоего пола линии Вистар, массой 180-200 граммов. Исследование кардиопротекторных свойств новых производных 1,2,4-триазола производили с использованием вазопрессин-изадриновой, коронарогенно-метаболической модели поражения (К.М.Резников с соавт., 1983). Антиангинальный эффект оценивали с помощью электрокардиографических и биохимических методов исследования.

В целях повышения информативности электрокардиографического метода исследования у крыс, проводилась одновременная регистрация ЭКГ в I, II, III стандартных отведениях, от ZI прекардиального электрода (Mazgok et al., 1972). При этом рассчитывалась суммарная степень смещения сегмента ST (ΣST).

В качестве биохимических критериев использовались - уровень активности кардиоспецифических изоэнзимов лактатдегидрогеназы (ЛДГ₁) и креатинфосфокиназы (МВ-КФК), выделяемых из сыворотки крови методом колоночной хроматографии на ДЕЛЕ-сефадексах А-50 (Яровая Г.А. с соавт., 1982) с последующим определением активности ферментов в элюате (Н.Д.Ещенко, 1982; Bergmayer H., 1974).

Исследование насосной функции сердца проводилось на изолированных сердцах (по Лангердорфу) на специально смонтированной установке, позволяющей синхронно производить регистрацию сократительной функции миокарда, потребления им кислорода, объемной скорости коронарной перфузии и целостности мембран кардиоцитов.

В этих экспериментах сердца извлекали через 30 минут после внутривенного введения гепарина (5000 ЕД/кг) под этиминалнатриевым наркозом (30 мг/кг внутривенно).

В полость левого желудочка помещали латексный баллончик с постоянным объемом, сжимая который, сердце осуществляло изоволюмические сокращения. Давление в латексном баллончике измеряли с помощью манотрона 6 МД ХПС. Запись регистрируемых кривых производили на самописце Н388-6н. Сердце перфузировали раствором Кребса-Хензелейта (рН - 7,36-7,42) при T-37°C. Давление перфузируемого раствора составляло 60 мм рт. ст. Раствор оксигенировали газовой смесью, содержащей 5% CO₂ и 95% O₂. Парциальное давление кислорода (pO₂) в растворе поддерживали в пределах 280-300 мм рт.ст.

Объемную скорость коронарного потока определяли путем сбо-

ра и измерения количества перфузионной жидкости, прошедшей через коронарное русло в единицу времени (за одну минуту). После 20-минутной перфузии сердца, раствор Кребса-Хензелейта заменяли раствором, содержащим в необходимой концентрации исследуемое вещество. Через 15 минут в этот раствор добавляли питуитрин (1:50000) и изадрин (1:10000) и еще через 15 минут производили реперфузию, путем замены на раствор, содержащий только исследуемое вещество.

Сократимость миокарда оценивали по частоте сердечных сокращений (ЧСС) и максимально развиваемому левым желудочком систолическому давлению (Р). Производили расчет показателя сократимости - "двойное произведение" - произведение частоты сердечных сокращений на максимальное систолическое давление (А) (О.Н.Писаренко и др., 1985; Nishida Takashi, Ichin ., 1987).

Потребление миокардом кислорода (PMO_2) рассчитывали по разнице произведений объемной скорости коронарной перфузии за одну минуту на градиент концентрации кислорода в исходном перфузате и в перфузате, оттекающем от сердца (Ю.С.Алюхин, 1987).

Для оценки насосной функции сердца и ее эффективности рассчитывался коэффициент полезного действия (КПД) (В.И.Шумаков, В.Е.Толпекин, 1980; А.В.Трубешкой, 1982; Katz ., 1974; Ю.С.Алюхин, 1987).

$$\text{КПД} = (\text{Ан/Е}) \cdot 100,$$

где Ан - внешняя работа сердца;

Е - суммарная энергия сердца.

Стабильность мембран кардиоцитов оценивали по уровню выхода цитоплазматического фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) из миокарда в перфузат при гипоксии и реоксигенации. Активность ЛДГ определяли спектрофотометрически по методу Bergmayer H., 1974.

Результаты экспериментов обрабатывались методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Исследование функционально-биохимических параметров деятельности изолированного сердца при экспериментальной ишемии; влияние эталонных противоишемических средств
- Анализ литературных данных о способах моделирования ишемии

изолированного сердца (снижение перфузионного давления, обеднения кислородом перфузионной жидкости и т.д.) показывает, что они не воспроизведут в полной мере основного патогенетического звена ИБС – дисбаланс между поставкой и потребностью миокарда в кислороде. В этой связи проведены эксперименты по отработке модели, адекватно воспроизводящей коронарогенно-метаболическую дезадаптацию и нарушение структурно-функциональной целостности миокарда, характерные для его ишемического повреждения.

Исследование проведено регистрацией функционально-биохимических показателей через каждые 5 минут в течение 20-70 минут в сериях опытов:

1) с интактным сердцем; 2) с наличием коронароспастического средства – питуитрина; 3) кардиостимулятора – изадрина; 4) комбинации питуитрина и изадрина.

Работа интактных сердец стабилизировалась, начиная с 20-й минуты опыта с последующим постепенным снижением в 70-й минуте наблюдения исследуемых параметров сократимости: Р до 69,3%, ЧСС до 76,3%; А до 52,2%; объемной скорости коронарной перфузии до 55,0%, потребления миокардом кислорода до 45,1%. При этом уровень активности ЛДГ и КФД оставался практически неизменным в течение всего опыта.

Введение в перфузат изадрина в соотношении 1:10000 в период с 35-й по 50-ю минуты опыта спорождалось выраженной кардиостимуляцией – повышение двойного произведения на 29,7%. Увеличение работы сердца сопровождалось еще более выраженным ростом потребления миокардом кислорода (на 53,8%), объемная скорость коронарной перфузии возрастала на 19,9%, в сравнении с контрольной группой. При этом происходило увеличение урона активности ЛДГ в оттекающем от сердца перфузате в 3 раза в сравнении с контролем.

Введение в перфузат питуитрина (1:5000) приводило к статистически достоверному снижению объемной скорости перфузии (на 21,6%), при этом снижались двойное произведение (на 55,5%) и PMO_2 (на 64,0%). На выброс в перфузат ЛДГ питуитрин не оказывал существенного влияния.

При совместном воздействии питуитрина (1:5000) и изадрина (1:10000) снижались объемная скорость перфузии (на 9,5%), двойное произведение (на 26,7%), максимально развиваемое давление

(на 23,0%), увеличилось PMO_2 (на 10,3%), что приводило к снижению КИД в период гипоксии (на 13-23%) и при реперфузии (на 28-46%). Под действием комбинации происходило увеличение уровня активности ЛДГ в перфузате в 2,5 раза и повторный подъем (на 38,7%) в период реперфузии.

Оценивая все функционально-биохимические показатели работы изолированных сердец, можно констатировать, что при комбинированном действии питуитрина и изадрина происходит ишемическое повреждение миокарда, формируемое за счет повышения PMO_2 и ограничения коронарной перфузии, и проявляющееся в нарушении его структуры (потеря сердечной мышцей цитоплазматического фермента - ЛДГ) и функции (рис. 1).

Для оценки адекватности разработанной модели ишемии миокарда проведен эксперимент с классическими антиангинальными средствами из группы нитратов (нитроглицерин) и антагонистов кальция (финоптин).

Наличие нитроглицерина в перфузате в концентрации 1:1000000 повышало объемную скорость перфузии, максимально раздвигаемое давление без увеличения в такой же степени PMO_2 , достоверно снижался уровень активности ЛДГ в перфузате в первые 10 минут гипоксии.

Финоптин в концентрации 1:2000000 в период гипоксии предотвращал увеличение PMO_2 (на 22,2%) и повышение работы сердца (на 25,0%), наблюдаемые в контроле.

Таким образом, антиангинальные средства оказывали кардиопротективное действие за счет специфических для них эффектов в отношении ишемизированного миокарда: нитроглицерин путем увеличения объемной скорости коронарной перфузии и снижения PMO_2 , финоптин посредством снижения сократимости и PMO_2 . Эти факты служат дополнительным свидетельством адекватности питуитрин-изадриновой модели ишемического повреждения миокарда.

2. Влияние экзогенных природных соединений, участвующих в биоэнергетических процессах, на функционально-биохимические показатели работы изолированных сердец в условиях ишемии и реперфузии

Проведено изучение широкого набора веществ, влияющих на метаболизм из группы макроэргических фосфатов, легкореализуемых субстратов окисления, аминокислот и коферментов. Результаты исследования влияния этих веществ на основные функционально-биохимические

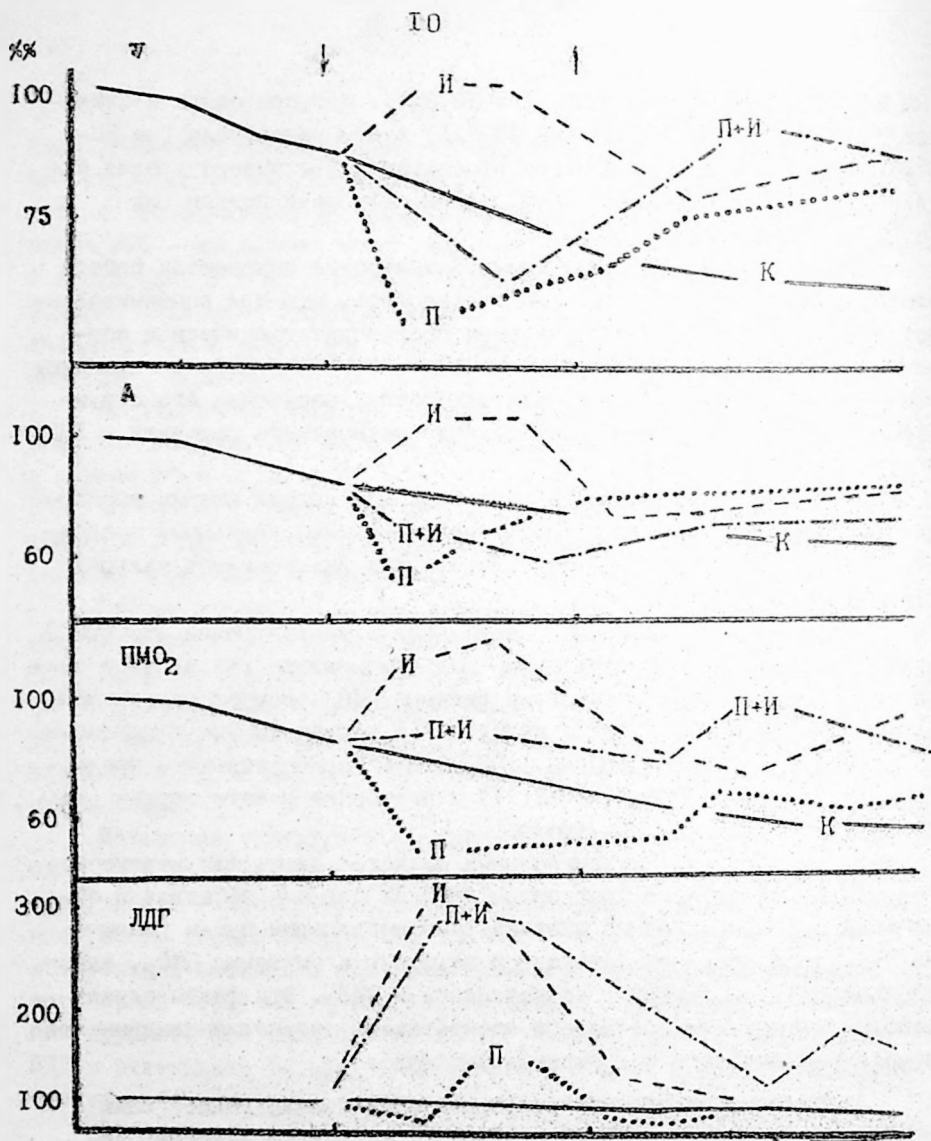


Рис. 1 Влияние изадрина "И", питуитрина "П" и их комбинаций "П+И" на скорость коронарной перфузии (v), сократимость (A), потребление миокардом кислорода (ПМО₂), стабильность мембран кардиоцитов изолированного сердца (ЛДГ) К - контроль

кие показатели работы изолированных сердец при экспериментальной ишемии представлены в таблице I.

Оценивая роль испытанных природных соединений в процессах биоэнергетического обмена, а также характер и выраженность их эффектов в отношении ишемических и реперфузионных нарушений сократительной функции сердца и его структурной целостности, представляется возможным выявить определенные закономерности. Так, способностью препятствовать угнетению сократительной функции сердца обладает макроэрг АМФ и предшественник его синтеза рибоксин. Однако эти эффекты, в основном, определяются увеличением объемной скорости коронарной перфузии. Выразенно активирует сократимость экзогенный цитрат, но этот эффект сопровождался повышением ПНО₂. Поддерживают сократимость миокарда экзогенный малат, метионин, треонин, никотинамид, карнитин, коэнзим А. Оценивая биологическую роль этих соединений, можно предположить, что в компенсации нарушений энергопродукции первенствующее значение имеет активация малат-аспартатного механизма (малат), НАД-зависимых дегидрогеназных (никотинамид), анаплеротических реакций (метионин, треонин), процессов активации (коэнзим А) и транспорта свободных жирных кислот (карнитин) к местам их окисления (митохондриям). Способность снижать потребление миокарда с поддержанием на удовлетворительном уровне сократимости обладает α -кето-глутарат, глутамат, аспартат, ГАМК. Эти вещества, видимо, способствуют экономизации использования кислорода, поскольку им присуще повышение КПД сердца. Следует отметить, что все вышеперечисленные соединения, за исключением ГАМК, являются компонентами малат-аспартатной челночной системы. Существенным цитопротективным действием при ишемии обладают малат, глутамат, метионин, треонин, ликамилон. Сочетают в себе свойства тормозить ишемические нарушения сократимости и структурной целостности кардио цитов - АМФ, рибоксин, малат, метионин, треонин, никотинамид, карнитин. Таким образом, при оценке полученных результатов в свете современных представлений о механизмах ишемических нарушений клеточной биоэнергетики в миокарде становится очевидным, что наиболее результативным путем коррекции биоэнергетических процессов с сохранением сократимости, структурной целостности миокарда являются субстратная индукция малат-аспартатной челночной системы, НАД-зависимых дегидрогеназных реакций, реакций пополнения (анаплеротичес-

Таблица I

Сравнительная оценка действия веществ, влияющих на обменные процессы, на функционально-биохимические параметры деятельности изолированного сердца в условиях ишемии миокарда [†]

Препарат	Показатели на 15 минуте ишемии				
	V	A	PMO ₂	KПД	ЛДГ
КФ	---	---	-	---	+
AM2	-	+	---	++	0
Рибоксин	+	++	++	---	-
Глутамат	--	---	---	+	---
Панангин	--	--	---	++	-
ГАМК	--	+	0	++	0
Треонин	--	+	--	++	--
Метионин	---	-	--	+	--
Малат	0	-	+	0	--
Сукцинат	0	+	0	++	-
α-кето-глутарат	--	++	---	+	-
Цитрат	++	++	++	0	0
Элавинат	+	+++	++	++	-
Пантенол	0	0	0	0	+
Кокарбоксилаза	-	0	0	0	+++
Пиридоксальфосфат	0	+	+	+	0
Дипромоний	--	---	---	0	-
Карнитин	-	+++	+	++	0
Пикамилон	--	--	--	+	---
Никотинамид	0	--	++	+	0
Коэнзим А	+	+++	+	++	++
Е-3252	-	++	+	+	---
АЕ-401	++	+++	++	++	-

Условные обозначения: 0 - $P > 0,05$ (нет изменений)
 --, + - изменения в пределах 50% при $P \leq 0,05$
 --, ++ - изменения в пределах 50-100% при $P \leq 0,05$
 ---, +++ - изменения выше 100% при $P \leq 0,05$

ких) цикла Кребса, активации и транспорта СЖК.

3. Фармакологический скрининг кардиопротекторной активности в ряду новых производных 1,2,4-триазола

Открытие антигипоксической и антиоксидантной активности у новых азотистых гетероциклических соединений ряда 1,2,4-триазолов (И.А.Мазур и др., 1987; В.Р.Стец, 1988), синтезированных на кафедре фармацевтической химии (зав. проф. И.А.Мазур) Запорожского медицинского института МЗ УССР, предопределило проведение испытаний этих веществ на предмет противоишемического действия. Высокий уровень биологической активности и низкая токсичность определяются средством этих соединений к предшественникам синтеза гуанилатов, играющих значительную роль в регуляции обменных процессов.

Исследование s-замещенных 1,2,4-триазолил-5-тионов и четвертичных солей 1-2-4-бензилиденамино-1,2,4-триазолил в сравнительном аспекте с эталонными антиангинальными средствами из групп нитратов (нитронг), бета-блокаторов (обзидан) и антагонистов кальция (изоптин) показало, что эти соединения обладают в той или иной степени противоишемическими свойствами, которые проявлялись в снижении ΣST , активности МВ-КФК и ЛДГ в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой животных (рис. 2).

В результате фармакологического скрининга при питuitринизадринном инфаркте миокарда в условиях целостного организма выявлены соединения, превосходящие по эффективности кардиопротекторного действия антагонист кальция изоптин (АЕ-401) и средство метаболической коррекции рибоксин (Е-8252).

При испытании этих соединений на модели изолированного сердца установлено, что они существенно повышают сократимость миокарда при гипоксии: Е-8252 за счет коррекции нарушений биоэнергетического обмена (препарат увеличивал Р на 22,11%, а на 27% выше контроля, снижал в 2 раза уровень ЛДГ в перфузате); АЕ-401 - путем увеличения объемной скорости коронарного кровотока (на 25-30%) повышал максимально раздвигаемое давление на 70% и КПД на 26,7%, достоверно снижал активность ЛДГ в перфузате в первые 10 минут гипоксии (в 1,5 раза).

Таким образом, выявлен новый, перспективный для применения в терапии ИБС класс соединений ряда 1,2,4-триазолов с метаболическим типом кардиопротекторного действия.

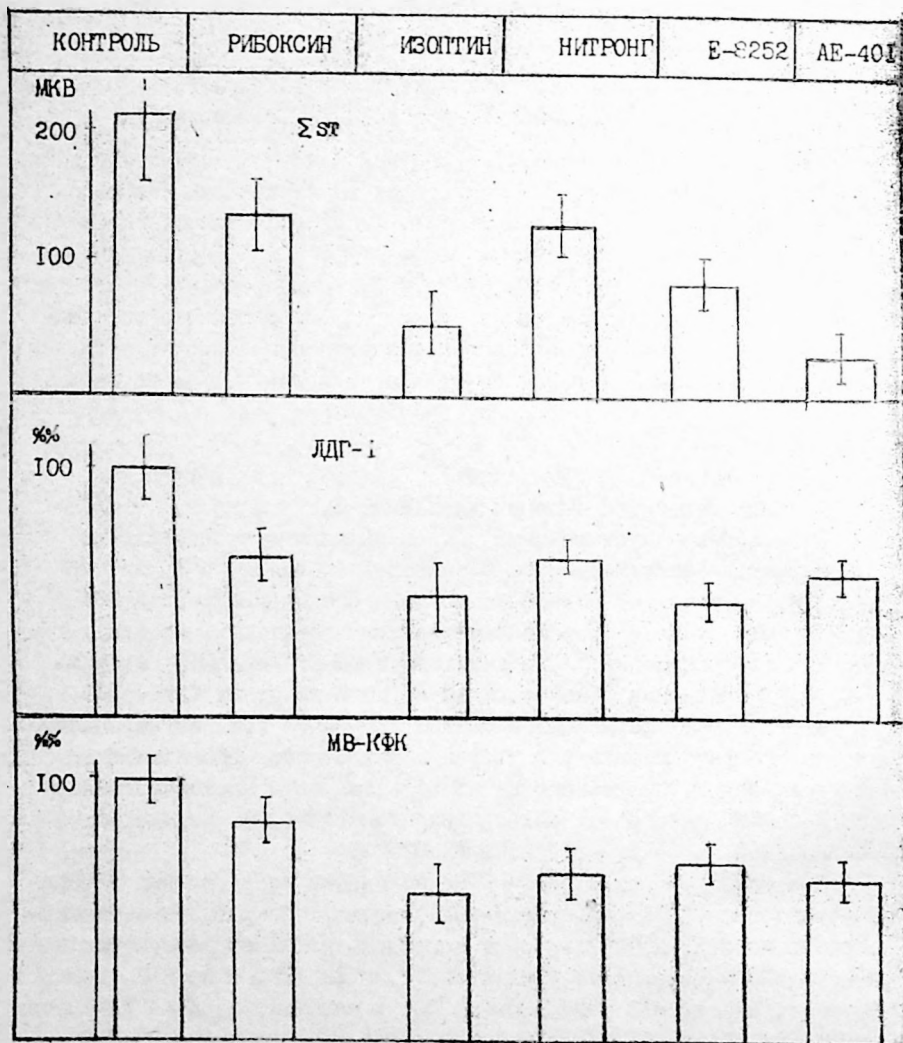


Рис. 2 Противоишемическое действие на мык производных 1,2,4-триа-
зола Е-3252, АЕ-401 и препаратов сравнения.

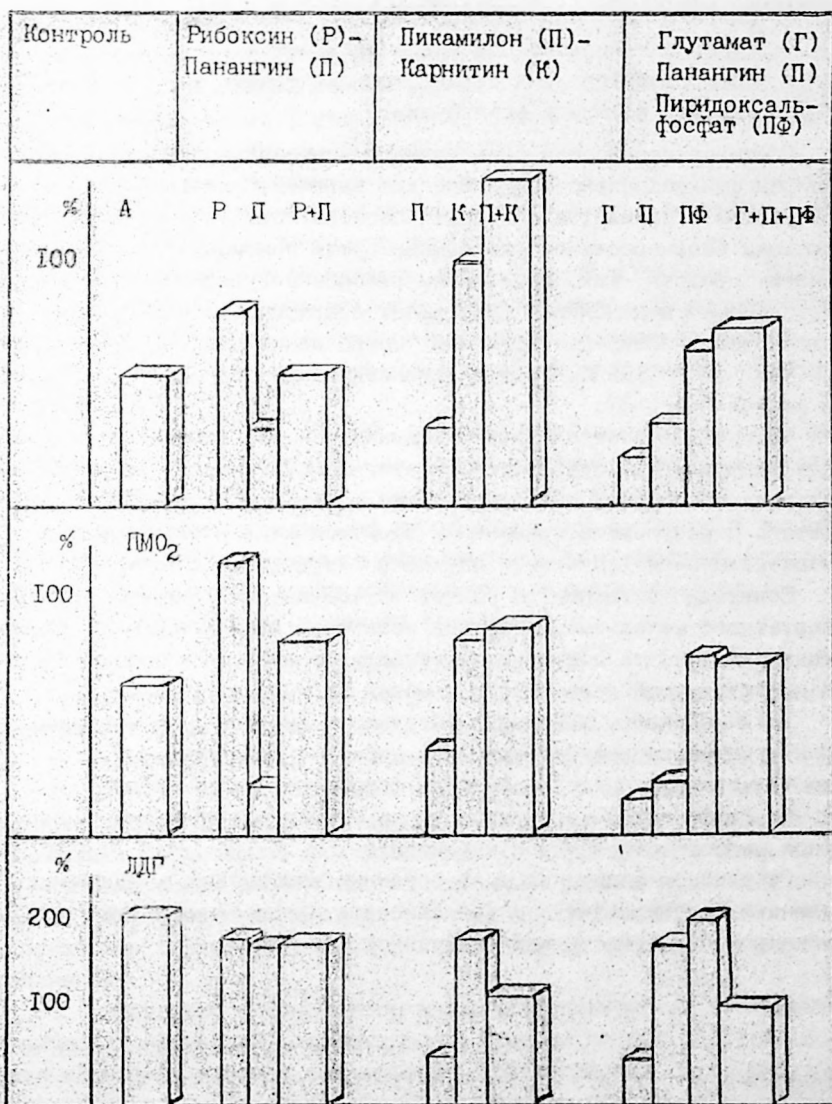


Рис. 3 Влияние комбинаций природных соединений на функционально-биохимические показатели работы изолированных сердец при экспериментальной ишемии

4. Влияние комбинаций природных соединений на функционально-биохимические показатели работы изолированных сердец при экспериментальной ишемии и реперфузии.

Учитывая неоднозначность влияния испытанных природных соединений на функционально-биохимические параметры деятельности сердца в условиях ишемии, предпринята попытка повысить эффективность коррекции биоэнергетического обмена путем комбинирования метаболитических средств. Так, сочетанием рибоксина (увеличивает сократимость и PMO_2) и панангина (уменьшает сократимость и PMO_2) достигается стабилизация сократимости, потребление миокардом кислорода и, что очень важно, практически ликвидируется потеря ЛДГ сердечной мышцей (рис. 3).

Комбинация, состоящая из пикамилона и карнитина, разнонаправленно влияющих на показатели сократительной функции и потребление кислорода миокардом, нивелирует индивидуальные характеристики препаратов. В результате применения этой комбинации активируются функционально-биохимические параметры сердца при ишемии.

Сочетание компонентов единой метаболической системы - малат-аспартатного механизма, а именно аспартата (панангина), глутамата, пиридоксальфосфата достигается стабилизация сократительной функции и структурной целостности мембран кардиоцитов.

Таким образом, используя результаты анализа индивидуальных характеристик кардиопротективного действия метаболитотропных средств, представляется возможным формировать рациональные комбинации, эффективно корригирующие нарушения сократимости и структурной целостности мембран кардиоцитов.

Результаты испытаний разработанных комбинаций в эксперименте и клинике подтверждают справедливость предлагаемого принципа комбинирования средств метаболической коррекции.

В В В О Д Ы

1. Сочетанное, коррозийно-метаболическое воздействие на изолированное сердце с помощью литуитрина и изадрина адекватно воспроизводит структурно-функциональные нарушения, характерные для ишемического повреждения.

Ю. Р. Противоишемического действие адениловых нуклеотидов и предшественника их синтеза рибоксина определяется преимущественно

увеличением объемной скорости коронарного кровотока.

vv 7. Среди веществ - интермедиаторов цикла Кребса (цитрат, α -кетоглутарат, сукцинат) наибольший кардиопротекторный эффект оказывает малат, который определяет повышение сократимости и КПД сердца со стабилизацией мембран кардиоцитов.

vv 8. Экзогенные аминокислоты - глутамат, метионин, треонин существенно снижают потребление миокарда кислорода и повышают устойчивость мембран кардиоцитов к гипоксии.

vv 9. Витаминные и коферментные препараты, участвующие в НАД-зависимых дегидрогеназных реакциях (никотинамид), процессах активации (коэнзим А) и внутриклеточного транспорта свободных жирных кислот (карнитин), обладают кардиотоническим действием в условиях ишемии.

6. Применением комбинаций, включающих коферментные и аминокислотные препараты, влияющие на различные пути обмена, достигается эффект потенцирования их противоишемического действия.

vv 7. Среди новых соединений производных 1,2,4-триазола выявлены соединения, превышающие по эффективности противоишемического действия препараты из групп антагонистов кальция (финоптин) и средств метаболической коррекции (рибоксин).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследования могут быть использованы как в экспериментальной фармакологии, так и в клинической практике.

А. Рекомендации для экспериментальной фармакологии:

1. Сочетанным воздействием питуитрином и изадринном на изолированное сердце формируются нарушения функционально-биохимических параметров, характерные для ишемического повреждения миокарда.

2. Синхронная регистрация показателей сократительной функции сердца, потребления им кислорода и степени потери ЛДГ наиболее информативно характеризуют кардиопротекторные эффекты исследуемых соединений.

3. Выраженное цитопротективное и стабилизирующее в отношении ишемических нарушений сократительной функции сердца действие сочетания карнитина хлорида и пикамилона обуславливают целесообразность создания на их основе комбинированного препарата.

Б. Рекомендации для клинической практики.

В целях повышения эффективности терапии ИБС рационально сочетать следующие средства метаболической коррекции:

ЗАПЕРЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
БИБЛИОТЕКА

1. Рибоксин, панангин, глюкозо-инсулин-калиевая соль;
2. Глутамат, панангин, пиридоксальфосфат.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тишкин В.С., Евдокимов Е.И., Фаворитов В.Н. Изменение содержания и активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови при экспериментальном инфаркте миокарда и состояниях, способствующих его развитию// Применение ферментов в медицине: Симферополь. 1967. - С. 71-72.
2. Роль отдельных путей клеточных биоэнергетических процессов в обеспечении физической работоспособности /В.В.Дунаев, В.С.Тишкин, В.Н.Фаворитов и др.//Тез. научн. сообщений XV съезда Всесоюзного физиологического общества. - Кишинев, 1967. - Т.2. - С. 11-12.
3. Сравнительная оценка эффективности кардиопротекторного действия витаминных и коферментных препаратов при экспериментальном инфаркте миокарда// Тишкин В.С., Фаворитов В.Н., Прищенко В.Н. и др. Тезисы докладов объединенной конференции рационализаторов и изобретателей научных и лечебных учреждений (Запорожье, 26-27 мая 1968г.) - Запорожье, 1968. - С.29-30.
4. Фаворитов В.Н., Тишкин В.С., Данильченко М.Н. Влияние экзогенных аминокислот на показатели работы изолированного (по Лангендорфу) сердца в условиях гипоксии// "Актуальные вопросы дерматовенерологии" Тез. докл. областной научно-практич. конф. - Запорожье, 1968. - С. 38
5. Исследование антиангинальной активности соединений ряда триазолол/ Дунаев В.В., Мазур И.А., Фаворитов В.Н. и др. Тез.докл.межреспубл.научно-практ. конф."Синтез, фармакология, клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых средств". - Волгоград, 1969. - С. 184-185.
6. Фаворитов В.Н.,Кутсаев В.А., Панченко М.П. Сравнительная оценка противоишемического действия витаминных и коферментных препаратов//Тез. докл. областной научно-практ. конф. врачей дерматовенерологов. - Запорожье, 1969. - С. 46.
7. Тишкин В.С., Дунаев В.В., Фаворитов В.Н., Данильченко М.Н. Исследование аминокислотного обмена ишемизированного миокарда и оценка эффективности его коррекции// Рукопись деп. в Укр.НИИМТМ - № 2242-Укр99 (запорожский медин-т). - Запорожье, 1969.-С.14.

8. Значение метаболической коррекции нарушений биоэнергетических процессов в ограничении ишемического поражения миокарда / Тишкин В.С., Фаворитов В.Н., Беленичев И.Ф. и др. // Тез. докл. VI Всесоюзн. съезда патофизиологов (Кишинев, 3-6 октября 1989 г.). - М., 1989. - Т.3. - С. 1039-1059.
9. Динамика изменений ферментов энергетического обмена в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарда /Тишкин В.С., Дунаев В.В., Фаворитов В.Н. и др.//Тез.докл. VI Всесоюзной конференции по биохимии мышц. Тбилиси, 1989. -С.242-243.
10. Исследование кардиопротективных эффектов фосфадена и неотона на модели изолированного сердца крысы /Фаворитов В.Н., Тишкин В.С., Панченко М.П., Грищенко В.Н.//Тез. докл. областной объединенной научно-практической конференции рационализаторов и изобретателей медицинских институтов и лечебных учреждений - Запорожье. - 1989. - С. 102.
11. Влияние антигипоксантов на биоэнергетические процессы и перикисное окисление липидов в ишемизированном миокарде /Дунаев В.В., Тишкин В.С., Фаворитов В.Н.//Фармакология и токсикология : Респ. межведомств. сб. Киев, 1990. - Вып. 25. - С.35-40.
12. Фаворитов В.Н. Влияние витаминных и коферментных препаратов на функционально-биохимические параметры деятельности изолированного сердца крысы//Фармакология состояние и перспективы исследований: Тез. докл. VI съезд фармакологов Украинской УССР - Харьков, 1990. - С. 312-313.
13. Влияние экзогенным аминокислот на функционально-биохимические параметры деятельности изолированного сердца в условиях гипоксии/Фаворитов В.Н., Данильченко М.Н., Панченко М.П. и др.// Тез. докл. IV межинститут. обл. конф., Запорожье, 28-29 мая 1990г. - Запорожье, 1990. - С. 60-61.
14. Исследование противоишемического действия карнитина хлорида и его влияния на эффективность антиангинальных средств/ Тишкин В.С., Дунаев В.В., Фаворитов В.Н. и др.//Кардиология. - 1990. - Т.30. - №10. - С. 89-91.
15. А.с. 4728757, МКИ-5 С07Д 249/08. Бромид 1-/1-карбоксипропил-/4-/1-метоксибензилиденамино/1,2,4-триазолия, обладающего антиишемической активностью/И.А.Мазур, Е.Г.Кыш, В.Н.Фаворитов и др. (СССР). - 4728757/04; Заяв. 07.08.89. Без права публикации.

16. А.с. 4727419 СССР, МКИ-5 С 07 Д 249/14. Бромид 1-/1-карбокси-пропил/4-бензилидамино-1,2,4-триазолия, обладающего антикоагулянтной и фибринолитической активностью/ И.А.Мазур, Е.Г. Кныш. В.Н.Фаворитов и др. (СССР). - 4727419/04; Заяв. 07.08.89 без права публ.