

Известно [1,2], что при распаде клеток миокарда образуются свободные радикалы, что может влиять на механизм развития инфаркта. В настоящее время инфаркт миокарда рассматривается как следствие острой гипоксии из-за повреждения коронарных сосудов. При образовании свободных радикалов возможна реакция с кислородом, что может привести к цепному механизму. Это направление дополнительно усиливает дефицит кислорода, что способствует к летальному исходу. Известно [3], что в реакции с кислородом образуются пероксильные радикалы, ответственные за продолжение цепной реакции, а антиоксиданты ингибируют это направление [4]. Можно предположить что, применение антиокси-данта может оказать лечебный эффект на стадии развития инфаркта миокарда. В настоящей работе в качестве водораство-римого и малотоксичного антиоксиданта использовали 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия (Анфен-натрий), обладающий свойствами радиои онкопротектора [5,6]. Диагностическим критерием инфаркта миокарда, наряду с электро-кардиографическими признаками, являются тесты на тропонин Т или I. [7], образующиеся в результате некроза кардиомиоцитов. Экспериментальная часть 1-(Карбокси)-1-(N-ацетиламино)2-(3',5'-дитрет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия получали по методу [8]. Спектр ЯМР ^1H (D_2O , d, м.д): 1.36 (с, 18 H, tBu); 1.96 (с., 3 H, COCH_3); 3.38 (с, 2H, CH_2); 4.70 (с, HOH);); 6.42-6.46 (с. уш., 1 H, OH); 6.95 (с, 2H, Ar); ЯМР ^{13}C : 22.30 (CH_3); 29.43 (CH_3 , tBu); 33.64 (CH_2); 37.45 (C, tBu); 125.94 (CH, Ar); 130.02 (CCH_2 , Ar); 139.18 (C-tBu), Ar); 150.80 (C-OH, Ar); 171.14 (C-N(O); 174.30 (C-OO). Растворим в воде и физиологическом растворе. Изучение биологических свойств препарата «Анфен-натрий») проводили с использованием адреналиновой модели инфаркта миокарда (в модификации [9, 10] на наркотизированных уретаном крысах линии Wistar, (самцы, самки) массой 200-220 г. Подопытные животные были разделены на 2 группы по 5 крыс в каждой: 1 группа – однократное внутрибрюшинное введение адреналина в дозе 4 мг/кг 2 группа – после введения адреналина (4 мг/кг), грызунам вводили препарат «Анфен-натрий» в дозе 50 мг/кг. Для оценки эффективности применения препарата контролировали следующие показатели: выживаемость животных после введения адреналина; изменения на электрокардиограмме, снятой через 4 часа после введения животным адреналина. Кардиограммы снимали на электрокардиографе «CardiMax FX-7102» во II стандартном отведении (II – левая задняя и правая передняя конечности) в спинном положении; наличие в крови крыс тропонина (Tnl) через 4 часа после введения адреналина. Определение содержания тропонина I осуществляли тестовым устройством «Tropoin 1-Heck-1», основанным на формировании окрашенной полосы при взаимодействии антител с Tnl из образца крови. Результаты Применение препарата «Анфен-натрий» после введения адреналина предотвращало гибель подопытных животных в 4 из 5 экспериментов. Перед

испытаниями животные вели себя обычно, отклонений в их поведении, потреблении корма и воды отмечено не было. Электрокардиограммы всех животных были в норме (рис.1). Рис. 1 ЭКГ крысы во втором стандартном отведении перед испытаниями В первой группе смертность в течение первых 48 часов после введения адреналина составляла 100 % . Наблюдаемые при вскрытии павших животных патолого-анатомические изменения указывали на отек легких, по-видимому, кардиогенной природы. Крысы второй группы через 24 часа после введения адреналина и «Анфен-натрий» остались живыми, хотя в первые 2 суток проявляли сильную заторможенность; у двух крыс этой группы отмечалась дыхательная ртотомия, судороги. Через 4 часа после введения адреналина электро-кардиограммы показали: первая группа: зона обуславливает регистрацию подъема сегмента ST на фоне резкого уменьшения высоты зубца R и замедления сердечного ритма. Высота зубца R уменьшается за счет образования зоны повреждения в миокарде (рис.2). Рис. 2 ЭКГ крысы во втором стандартном отведении из первой группы Через 24 часа после введения адреналина в крови крыс был обнаружен тропонин I. Вторая группа: ЭКГ регистрирует подъем сегмента ST выше изолинии и слияние его с положительным зубцом T (рис.3). Рис. 3 ЭКГ крысы во втором стандартном отведении из второй группы На 20 сутки 4 крысы из 5 подопытных продолжали жить с признаками вялого поведения. Обсуждение Влияние антиоксидантов на процессы в миокарде в условиях гипоксии отмечалось ранее [11], однако их роль в развитие инфаркта не обсуждалась. С учетом радикальных процессов при некрозе кардиомиоцитов следует учитывать процесс взаимодействия кислорода с радикалами, что предопределяет возможность развития инфаркта миокарда по цепному механизму. Участие в этом процессе антиоксиданта замедляет скорость цепной реакции, что должно приводить к более ограниченной области инфаркта миокарда с сохранением жизнеспособности животного Структура «Анфен-натрий» обеспечивает высокие антиокислительные параметры и способность внедряться в липидную оболочку эритроцита, что придает данному препарату уникальные свойства. Результаты подтверждают, что в начальной стадии развития инфаркта миокарда в опытах «in-vivo» на крысах «Анфен-натрий» оказывает лечебный результат. На электрокардиограмме животного после введения адреналина и далее последовательно физиологического раствора «Анфен-натрий» наблюдается подъем сегмента ST (рис 3), что может указывать на начальную стадию развития инфаркта миокарда. В то же время высота зубца R не изменяется, тогда как в эксперименте из первой группы (рис.2) зубец R малозаметен. По сравнению с контролем выживаемость составляет 4 животного из 5 подопытных, тогда как в контроле отмечалась 100% смертность. Этот результат можно интерпретировать как следствие ингибирования развития инфаркта миокарда под действием антиоксиданта и частично радикальной природы этого патологического процесса. На стадии

преди́нфарктного состояния в результате гипоксемии происходит накопление радикалов до некоторой критической концентрации и далее запускается цепной механизм взаимодействия радикалов с кислородом (стадия развития инфаркта миокарда). Механизм аналогичных процессов описан [4], который протекает по схеме 1. Схема 1 Образование радикалов из кардиомиоцитов (R') при инфаркте миокарда известно [2,3] (реакция 1). Реакции (2) и (3) указывают на расход кислорода по цепному механизму, что может соответствовать стадии развития инфаркта по цепному механизму. Антиоксиданты (InH) по реакции (4) приостанавливают этот процесс. Выводы Качественные результаты на основании электро-кардиограмм подопытных животных под-тверждают эффективность препарата «Анфен-натрий» в возможности предотвращения развития инфаркта миокарда с летальным исходом.