

М. А. Епинетов¹, Н. Л. Шимановский²

РЕЗУЛЬТАТЫ КАРДИОМОНИТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ПЕРФТОРАНА НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

¹ Астраханская государственная медицинская академия:

² Российский Государственный Медицинский Университет, Москва.

На модели острого экспериментального гипоксически-адреналинового повреждения миокарда у крыс проведена оценка влияния перфторана на ЭКГ показатели, регистрируемые на кардиомониторе. В условиях моделируемого острого экспериментального повреждения миокарда воздействие перфторана характеризовалось отсутствием на ЭКГ-мониторе изменений конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST) и отсутствием возникновений нарушения сердечного ритма.

Методы исследования

Современные демографические показатели доказательно характеризуют ишемическую кардиопатологию как основную причину смертности современного человека [1]. В современных фундаментальных исследованиях в области кардиологии ишемии миокарда в большей степени представляют как метаболический феномен, основанный на недостатке поступления кислорода по сравнению с локальными или глобальными потребностями клеток миокарда в нем [2, 3]. В последние годы в клинической кардиологии появились термины “оглушенный” миокард (*stunning myocardium*), “уснувший” или “спящий” миокард (*hibernating myocardium*), свидетельствующие о возникновении проявления нарушений функции левого желудочка в участках с возобновленным кровоснабжением [4, 5]. Это диктует необходимость оценки фармакологической активности лекарственных препаратов с позиции их влияния на критерии, характеризующие восстановление параметров миокарда к исходным данным после прекращения действия на организм повреждающих факторов. Доказано, что мониторное наблюдение за электрокардиограммой позволяет не только оценить возникновение и развитие повреждений в миокарде, но и охарактеризовать возникновение нарушений сердечного автоматизма и возникновение эктопического автоматизма [6].

В качестве лекарственных средств, способных оказывать кардиопротективное действие, особый интерес представляет перфторан (Perftoran) — фторкарбонное соединение из фармакологической группы плазмозамещающих и газотранспортных средств. Обладая полифункциональным действием, перфторан улучшает газообмен и метаболизм в тканях, повышает кислородный транспорт крови, стабилизируя мембраны, улучшает кровоток и периферическую микроциркуляцию, восстанавливает центральную гемодинамику и обладает протекторным действием на миокард [7, 8]. Целью настоящей работы явилось изучение влияния перфторана на динамику изменений параметров электрокардиограммы сердца в условиях моделирования острого повреждения миокарда.

В работе было проведено 3 серии экспериментального исследования на 140 беспородных крысах-самцах [9] массой 160 – 230 г, предоставленных по плану данной НИР из вивария института по изучению лепры МЗ РФ и ЦНИЛ Астраханской медицинской академии.

В 1 серии эксперимента на 55 беспородных крысах-самцах по данным ЭКГ-мониторного наблюдения была дана характеристика изменений параметров электрокардиограммы в условиях воздействия острой гипобарической гипоксии на организм. Крысу наркотизировали внутрибрюшинным введением 20 % раствора гексенала из расчета 50 мг/кг [10, 11]. В момент вступления в наркоз крысу помещали в специальную камеру емкостью 2,1 л, где с помощью аппарата Камовского создавалась гипоксическая среда, соответствующая высоте 11000 м. “Подъем” проводился со скоростью 150 – 200 м/с [12]. После введения в наркоз, а также в период “подъема” и в течение 10 мин на высоте 11000 м и 5 мин после компрессии у крыс велось непрерывное ЭКГ-мониторное наблюдение на аппарате Mingograf 82, Simens Elema Sweden.

Во 2 серии эксперимента на 40 беспородных крысах-самцах по данным мониторного наблюдения была дана характеристика изменений параметров электрокардиограммы в условиях моделирования острого гипоксически-адреналинового повреждения миокарда. После вступления в наркоз крысе подкожно вводили 0,15 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида и далее последовательный ход эксперимента аналогичен серии 1.

В серии 3 эксперимента на 45 беспородных крысах-самцах по данным мониторного наблюдения была дана характеристика изменений параметров электрокардиограммы на фоне введения перфторана перед моделированием острого гипоксически-адреналинового повреждения миокарда. Для этого после вступления в наркоз крысе внутрибрюшинно вводили эмульсию перфторан из расчета 1 мл/кг производства НПФ “Перфторан” ИТЭБ РАН (г. Пушкино), далее через 10 – 15 мин последовательный ход эксперимента аналогичен серии 2. Для диагностической оценки влия-

ния перфторана на сердца из 14 основных показателей электрокардиомониторного наблюдения было отобрано 8 наиболее информативных для клинической кардиологии: интервалы PQ, QT, RR; зубцы R и T; сегмент ST, изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), возникновение нарушений ритма и проводимости. Полученные результаты исследования обрабатывались по статистическим пакетам в стандартной программе "Microsoft Windows 2000 XP", "Microsoft Word 2000 XP", "Microsoft Exel 2000 XP", на персональном компьютере Intel Pentium III.

Результаты и их обсуждение

На основании результатов 1 этапа исследования было установлено, что часть животных имеют индивидуальную резистентность к действию острой гипобарической гипоксии на организм, у других животных на ЭКГ-мониторе возникали признаки повреждения миокарда. Обнаруженные на ЭКГ-мониторе признаки повреждения миокарда были систематизированы в три основных варианта:

1 вариант. Изменений конечной части желудочкового комплекса в виде подъема сегмента ST и/или зубца T.

2 вариант. Возникновение нарушений ритма и/или проводимости (аритмический вариант).

3 вариант. Сочетание изменений конечной части желудочкового комплекса с возникновением нарушений ритма и/или проводимости.

Таким образом, нами у крыс-самцов наблюдалось 4 различных типа ответа миокарда на воздействие острой гипобарической гипоксии на организм. Поэтому для стандартизации исследования оценки действия лекарственных средств на миокард способом ЭКГ-мониторного наблюдения требовалось найти или разработать модель с наблюдаемыми на ЭКГ-мониторе однотипными повреждениями миокарда. Для этого были апробированы способы наложения лигатуры на коро-

нарную артерию и введение гистотоксических для миокарда доз адреналина.

При моделировании экспериментального повреждения миокарда способом наложения лигатуры на коронарную артерию у всех животных на ЭКГ-мониторе наблюдали монофазный подъем сегмента ST и зубца T (дуга Парди). Однако нами было установлено, что повреждение миокарда способом наложения лигатуры на коронарную артерию имеет всегда только прогрессирующий характер в сторону развития некроза в миокарде. Величина некроза в миокарде зависела в основном от диаметра коронарного сосуда, на который накладывалась лигатура. Поэтому введение кардиотропных лекарственных препаратов не меняло процесс развития некроза в миокарде. Следующим был апробирован способ парентерального введения адреналина в гистотоксических для миокарда дозах (0,5 – 1,0 мл 0,1 % раствора), рекомендуемых некоторыми авторами для получения острых ишемических повреждений в миокарде [13]. Введение вышеуказанных доз адреналина нам не позволяло проводить ЭКГ-мониторное наблюдение за работой сердца из-за развития побочных реакций, искажающих получаемые результаты. Уменьшение вводимой дозы адреналина до 0,1 – 0,2 мл не вызывало наблюдаемого на ЭКГ-мониторе развития повреждений миокарда.

В основу разработки авторской модели экспериментального повреждения миокарда был положен известный подход применения сочетанного воздействия на организм нескольких повреждающих факторов. Например, введение адреналина и бег в третбане, введение адреналина и плавание с грузом [12]. Однако на данных моделях технически невозможно проводить ЭКГ-мониторное наблюдение за развитием повреждения в миокарде.

Экспериментальный поиск привел к получению новой модели острого повреждения миокарда, которая включала подкожное введение 0,15 мл 0,1 % раствора адреналина и дальнейшее воздействие на организм

Влияние перфторана на ЭКГ-мониторные параметры в условиях моделирования острого повреждения миокарда

Условия воздействия	Продолжительность интервалов, мм/с			Величина зубцов, мм			Сегмент ST, мм	ЧСС, уд/мин
	PQ	QT	RR	P	R	T		
Контроль без введения перфторана	0,05 ± 0,02	0,08 ± 0,001	0,2 ± 0,01	1,4 ± 0,5	9,6 ± 0,73	5,4 ± 0,93	1,1 ± 0,06	348 ± 20
Введение перфторана (1 мл/кг)	0,04 ± 0,001	0,08 ± 0,01	0,3 ± 0,04	2,0 ± 0,1*	12,0 ± 0,8	4,0 ± 0,6	1,3 ± 0,03	200 ± 27
Моделирование острого экспериментального повреждения миокарда без введения перфторана	0,05 ± 0,001	0,08 ± 0,01	0,24 ± 0,01	1,3 ± 0,1	12,3 ± 0,01	3,8 ± 1,2	0,9 ± 0,02	268 ± 91
Моделирование острого экспериментального повреждения миокарда на фоне применения перфторана (1 мл/кг)	0,07 ± 0,01*	0,08 ± 0,01	0,33 ± 0,05	1,3 ± 0,1*	11,8 ± 0,75	3,0 ± 0,4	1,3 ± 0,02**	193 ± 32

Примечание: Звездочки указывают достоверность различий ($p < 0,05$): * — между контролем без введения перфторана и введением перфторана, ** — между параметрами острого экспериментального повреждения миокарда на фоне применения перфторана и параметрами острого экспериментального повреждения миокарда без введения перфторана.

острой гипобарической гипоксии. При этом способе у животных на ЭКГ-мониторе наблюдалось снижение сегмента ST на 1 мм и ниже исходной величины. Была подана заявка на изобретение № 2002131350 (033187) “Способ моделирования ишемического повреждения миокарда у крыс” и получено уведомление о выдаче патента от 11.06.2004.

Так как повреждения миокарда представляют собой комплекс метаболических нарушений, вызываемых недостаточным кислородным обеспечением миокарда с развитием тканевой не компенсируемой ауторегуляцией гипоксии и угнетением аэробного синтеза макроэргических соединений молекул АТФ и креатинфосфата [2, 5]. Поэтому мы сочли интересным оценить влияние перфторана как газотранспортного соединения на параметры ЭКГ-мониторного наблюдения в условиях моделируемого острого повреждения миокарда и после прекращения действия на организм острого гипоксии. Было установлено, что в условиях моделируемого острого экспериментального повреждения миокарда воздействие перфторана характеризовалось отсутствием на ЭКГ-мониторе изменений конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST) и отсутствием возникновения нарушений сердечного ритма.

Таким образом, в работе разработана гипоксически-адреналиновая экспериментальная модель повреждения миокарда, позволяющая оценивать кардиотропные свойства лекарственных средств, и с помощью этой модели выявлено, что применение перфторана в условиях моделируемого острого экспериментального повреждения миокарда, вызванного адреналином и острой гипоксией, характеризуется отсутствием снижения сегмента ST на ЭКГ-мониторе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 году и мерах по повышению качества медицинской помощи населению*, Доклад МЗ РФ, Медсервис, Москва (2003).
2. П. Ф. Литвицкий, В. А. Сандриков, Е. А. Демуров, *Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда*, Медицина, Москва (1994).
3. C. L. Gibbs, D. S. Loiselle, *Jpn. J. Physiol.*, **51**(4), 399 – 426 (2001).
4. F. Grund, *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, **121**(4), 440 – 444 (2001).
5. K. Przyklenk, *Coron. Artery. Dis.*, **12**(5), 363 – 369 (2001).
6. В. Н. Орлов, *Руководство по электрокардиографии*, Медицина, Москва (2000).
7. С. И. Воробьев, Б. И. Исламов, Р. В. Бобровский, *Перфторуглеродные активные среды для медицины и биологии (новые аспекты исследования)*, Сб. науч. трудов, Г. Р. Иваницкий, С. И. Воробьев (ред.), Пушино (1993), сс. 135 – 141.
8. В. И. Шумаков, Н. А. Онищенко, Н. В. Тарабарко и др., *Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника)*, Сб. науч. трудов, Г. Р. Иваницкий, С. И. Воробьев (ред.), Пушино (1995), сс. 183 – 189.
9. О. В. Глушковая-Семьякина, Т. Г. Анищенко, Г. Е. Бриль, Т. П. Романова, *Эколого-физиологические проблемы адаптации*, Мат. XI Международного симпозиума, Изд-во РУДН, Москва (2003), сс. 132 – 134.
10. В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов, *Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных*, Медицина, Москва (1998).
11. Л. Д. Лукьянова, *Вестник Российской акад. мед. наук*, № 9, 3 – 11 (2000).
12. С. М. Лемкина, *Автореф. дис. ... докт. мед. наук*, Волгоград (1994).
13. С. Я. Марамаа, *Автореф. дис. ... докт. мед. наук*, Тарту (1973).

Поступила 21.09.04

CARDIOMONITORING OF PERFTORAN EFFECT ON ELECTROCARDIOGRAPHIC POTENTIALS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DAMAGE OF MYOCARDIUM

M. A. Epinetov, N. L. Shimanovsky

The Russian State Medical University. The Astrakhan State Medical Academy.

Damages of myocardium it is a metabolic phenomenon attributed to the lack of oxygen supply. Using the model of acute experimental myocardium damage in rats considered is the perftoran effect on the electrocardiogram parameters registered on cardio monitor. Introduction perftoran result in the absence of ST segment decrease and does not disturb the heart hate.