

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І.ПИРОГОВА**

БАНДУРКА НАТАЛЯ МИКОЛАЇВНА

УДК: 612.17 – 615.015 - 616.127 - 5191.411 – 615.224

**ПОЗАКАНАЛЬНА ПРОНИКНІСТЬ КЛІТИННИХ МЕМБРАН
ДЛЯ КАТІОНІВ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЕЛЕКТРИЧНУ
АКТИВНІСТЬ МІОКАРДА І РИТМ СЕРЦЯ**

14.03.03 – нормальна фізіологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця - 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Йолтухівський Михайло Володимирович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри нормальної фізіології.

Офіційні опоненти:

- Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Вадзюк Степан Несторович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри нормальної фізіології;
- доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Шатило Валерій Броніславович**, Інститут геронтології АМН України, провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, завідувач відділення терапії.

Провідна установа: Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра нормальної фізіології.

Захист дисертації відбудеться “25” жовтня 2006 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий “23” вересня 2006 року.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент**

О.В. Власенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Одне з найважливіших завдань сучасних медико-біологічних досліджень полягає у з'ясуванні багатогранних функцій клітинних мембран (Кагава Я., 1985; Албертс Б. и др., 1994; Генис Г., 1997; Рафф Г., 2001; Грайнедер К. и др., 2003). Досягнення фізіології вказують на те, що електрична активність серця забезпечується мембранними структурами й залежить від зміни іонної проникності клітинних мембран. Проте механізми проникності клітинних мембран кардіоміоцитів для іонів залишаються недостатньо вивченими, а результати, які представлені в науковій літературі трактуються неоднозначно, містять протиріччя. Так, за даними більшості літературних джерел механізми іонної проникності плазмолемі кардіоміоцитів пов'язані з рухом іонів через іонні канали та насоси (Сперелакис Н., 1988; Кушаковский М.С., 1998; Васильев В.Н., 2003; Morgan E. et al., 1998). Але деякі дослідники (Антонов В.Ф. зі спів., 1986; Болдырев А.А., 1991) стверджують, що іони у нормі можуть надходити до клітини позаканальним шляхом, безпосередньо через біліпідний шар мембрани. Доведено також залежність функціональних властивостей клітинних мембран, у тому числі їх білкових структур, від стану біліпідного матриксу мембран (Богацкая Л.Н. и др., 1990; Гула Н.М., 1998; Прахин Е.И., Терещенко С.Ю., 2000).

Логічно стверджувати, що процеси, які впливають на морфофункціональні параметри клітинних мембран, зокрема клітинних мембран кардіоміоцитів, будуть змінювати проникність мембран та їх катіонтранспортну функцію. До таких процесів належить перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке відіграє важливу роль в адаптивних реакціях клітин, але при підсиленні ПОЛ відбувається пошкодження мембран з порушенням їх головних функцій (Владимиров Ю.А., 1989; Литвицкий П.Ф. и др., 1994; Барсель В.А. и др., 1998; Гордеев И.Г. и др., 2005).

Почалося інтенсивне вивчення впливу на структуру мембран і здатність нормалізувати електричні властивості міокарда лікарськими засобами (Гацур В.В., Смирнов Л.Д., 1992; Бурлакова Е.Б., 1997; Амосова Е.Н., 2000; Бобров В.О. та інш., 2002; Єлисеєва О.П. та інш., 2003; Мороз В.М., Липницький Т.Н., 2005; Денисюк В.И. и др., 2005). Одним з найбільш поширених та ефективних антиаритмічних препаратів вважається блокатор іонних каналів аміодарон (Преображенський Д.В., зі співав., 1999; Мазур Н.А., 2003; Бобров О.В., 2003; КОРСАР-СН, 2005; АТМА, 1997; AREST, 2000). Однак у частини хворих він має недостатню ефективність, крім того, тривале застосування препарату може супроводжуватися появою низки побічних ефектів (Денисюк В.И., 1997; Безюк М.М., 2003; Лисенко В.О., 2003; Метелиця В.І., 2005; CASCADE, 1997). Тому є доцільним дослідження комбінованого застосування аміодарону із засобами,

які впливають на структурно-функціональні властивості клітинних мембран і здатні нормалізувати електричну активність та ритм серця. В якості таких засобів можуть виступати цитокардіопротекторний препарат триметазидин та мембранопротектор ритмокор.

У зв'язку зі згаданим вище, поглиблене вивчення як механізмів позаканальної проникності клітинних мембран кардіоміоцитів для катіонів, так і можливостей впливати на ці процеси лікарськими засобами з метою нормалізації електрофізіологічних властивостей міокарда є актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри госпітальної терапії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на тему: „Патогенетичні механізми міокардіальної та ендотеліальної дисфункції судин при захворюваннях серця, аритміях і серцевій недостатності та підвищення ефективності і безпеки лікування (клініко-експериментальне дослідження)”, (№ держреєстрації 0104U002883). У її виконанні автор виконала дослідження антиаритмічної ефективності комбінованого застосування аміодарону з кардіопротекторними засобами, що послужило підґрунтям дисертаційної роботи.

Висловлюємо щирю вдячність доктору медичних наук, професору, завідувачу кафедри госпітальної терапії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова Денисюку Віталію Івановичу за консультативну допомогу в аналізі спеціальної літератури та узагальненні результатів досліджень.

Мета дослідження. Встановити характер впливу позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів на електричну активність міокарда й ритм серця, а також дію аміодарону та його комбінації з ритмокором і триметазином на проникність плазмолемі кардіоміоцитів та електрофізіологічні властивості міокарда.

Завдання дослідження:

1. Вивчити механізми позаканальної проникності клітинних мембран та зміни електричної активності серця при ініціації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на мембранодеструктивній моделі аритмій серця.

2. Визначити роль позаканальної проникності цитоплазматичних мембран кардіоміоцитів у змінах електрофізіологічних властивостей міокарда та ритму серця.

3. Дослідити вплив блокатору іонних каналів аміодарону, мембранопротекторного засобу ритмокору, кардіопротекторного препарату триметазидину та комбінації аміодарону з триметазином і ритмокором на показники прони-

кності клітинних мембран, стан перекисного окислення ліпідів та електричну активність серця.

4. Вивчити вплив аміодарону, ритмокору, триметазидину та комбінованого застосування аміодарону з триметазидином та ритмокором на електричну функцію плазмолемі кардіоміоцитів на кальцій-залежній моделі аритмій серця (АС).

5. З'ясувати здатність аміодарону та його комбінації з триметазидином і ритмокором попереджувати чи усувати зміни електричної активності та ритму серця з використанням експериментальних моделей АС з різним іонним генезом.

Об'єкт дослідження – позаканальна проникність клітинних мембран для катіонів, електрична активність і ритм серця.

Предмет дослідження – механізми позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів Ca^{2+} та зміни електричної активності серця в умовах активації процесів ПОЛ, вплив аміодарону, триметазидину, ритмокору та комбінації аміодарону з ритмокором і триметазидином на проникність клітинних мембран, стан процесів ПОЛ та електрофізіологічні властивості міокарда й ритм серця.

Методи дослідження: вивчення позаканальної проникності клітинних мембран проводили на розробленій у сертифікованій науково-дослідній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова моделі підвищеної проникності цитоплазматичних мембран кардіоміоцитів для катіонів (експериментальна мембранодеструктивна модель аритмій серця). При цьому використано методи визначення проникності еритроцитарних мембран (ПЕМ) та осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ). Дослідження стану процесів ПОЛ здійснювали за методом визначення концентрації малонового діальдегіду (МДА) на мембранодеструктивній моделі аритмій серця. Для оцінки змін електричної активності серця під впливом препаратів, які досліджувалися, проводили електрокардіографію. Використано експериментальні моделі АС: аконітинову, хлоридкальцієву, строфантинову, хлоридбарієву, строфантинкофеїнову та мембранодеструктивну. Увесь масив даних оброблений статистично з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна одержаних результатів. Удосконалено методи дослідження механізмів позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів в умовах активації ПОЛ з використанням розробленої мембранодеструктивної моделі АС.

Встановлено зв'язок між підвищенням позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів та змінами електричної активності й ритму серця.

Вперше розроблена строфантин-кофеїнова експериментальна модель кальцій-залежних АС (Мороз В.М., Липницький Т.М., Козловський В.О., Бандурка Н.М. Декл. патент №43206 UA, 2001).

Вперше вивчено вплив комбінованого застосування аміодарону з кардіопротекторним препаратом триметазидином та мембранопротекторним засобом ритмокором на проникність клітинних мембран, стан ПОЛ та електрофізіологічні властивості кардіоміоцитів.

Пріоритетність роботи підтверджена трьома Деклараційними патентами України.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження механізмів позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів та змін електричної активності серця в умовах активації ПОЛ, а також впливу лікарських засобів на ці процеси дозволяють обґрунтувати нові підходи до нормалізації електричної активності й ритму серця.

Отримані позитивні результати здатності комбінації аміодарону з мембранопротекторним засобом ритмокором нормалізувати електрофізіологічні властивості міокарда, а також попереджувати розвиток процесів ПОЛ і підвищену проникність клітинних мембран, свідчать про доцільність рекомендувати подальше дослідження такої комбінації в клінічних умовах у хворих з аритміями серця.

Результати досліджень використовуються в лекційних курсах та при проведенні практичних занять на кафедрах нормальної фізіології, факультетської терапії, госпітальної терапії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно вибрана тема, поставлена мета, сформульовані завдання дослідження, проведені експериментальні дослідження на тваринах. Самостійно проведено статистичну обробку отриманих даних, узагальнено результати дослідження, сформульовано основні висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації, підготовлено матеріали до публікації.

Спільно з науковим керівником проведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, обґрунтування висновків, забезпечено їх впровадження в опублікованих роботах.

У дисертації не використані ідеї та розробки, що належать співавторам опублікованих наукових праць.

Апробація результатів дисертації. Матеріали досліджень, що включені до дисертації, викладені автором у доповідях на 5 науково-практичних конференціях: конференції молодих вчених Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, березень 2001 р.; IV міжобласній науково-

практичній конференції «Актуальні проблеми терапії», Вінниця, 18 вересня 2001 р.; V міжобласній науково-практичній конференції «Актуальні питання терапії», Вінниця, 29 жовтня 2002 р.; IX університетській науково-практичній конференції молодих вчених та фахівців, Вінниця, 22 травня 2003 р.; VI міжобласній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішніх хвороб», Вінниця, 7 жовтня 2003 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано десять наукових робіт, з них три самостійних. П'ять робіт надруковані у фахових наукових журналах; дві – у матеріалах науково-практичних конференцій. Дисертант є співавтором трьох Деклараційних патентів на винаходи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена державною мовою на 149 сторінках машинописного тексту, з яких залікового тексту 112 сторінок, і складається зі вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів досліджень, результатів досліджень, їх аналізу й узагальнення, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 18 рисунками та 14 таблицями. Список літературних джерел містить 216 робіт, з яких 120 викладених кирилицею, 96 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріал і методи дослідження. З урахуванням мети та поставлених задач було розроблено схему, яка включала два напрямки досліджень. Перший напрямок полягав у вивченні позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів та її впливу на електрофізіологічні властивості міокарда й ритм серця. Другий напрямок полягав у дослідженні здатності аміодарону та його комбінації з мембранопротекторним засобом ритмокором і кардіопротекторним препаратом триметазидином впливати на показники проникності клітинних мембран, стан ПОЛ і електричну активність серця.

Проведено експериментальні дослідження на 371 білих лабораторних щурах та 111 морських свинках. Піддослідні тварини були різної статі, маса щурів складала 130-180 г, морських свинок – 370-750 г. До проведення експериментів щурі та морські свинки були наркотизовані етаміналом натрію у розрахунку 30-40 мг/кг у черевну порожнину.

Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (протокол №2 від 20 жовтня 2005 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Дослідження проводилися з використанням експериментальних моделей аритмій серця. Оцінку електричної активності та ритму серця піддослідних тварин під впливом препаратів, які досліджувалися, проводили шляхом реєстрації електрокардіограм. Запис ЕКГ здійс-

нювали до та після внутрішньовенного введення препаратів за допомогою електрокардіографа ЭК1Т-03М2 на швидкості $50 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$ з фіксацією голкових електродів на кінцівках. Для реєстрації ЕКГ використовували II стандартне відведення.

Вивчення проникності клітинних мембран та стану ПОЛ проводили при відтворенні нової мембранодеструктивної експериментальної моделі АС (Мороз В.М. зі співав. Декл. патент №43207 UA, 2001). Мембранодеструктивну модель АС ініціювали методом внутрішньовенного введення щурам індукторів ферум-аскорбатзалежного шляху перекисного окислення ліпідів: аскорбінової кислоти (50 мг/кг), сульфату заліза (1 мг/кг) та хлориду кальцію в неаритмогенній дозі для інтактних щурів (100 мг/кг). Інфузію розчину хлориду кальцію проводили в момент виникнення на ЕКГ „велетенських” зубців Т, які відображають порушення процесу реполяризації внаслідок пошкодження сарколеми кардіоміоцитів.

У дослідженнях використовувалися такі лікарські засоби: аміодарон (фірма „Sanofi-Synthelabo”, Франція), триметазидин (Предуктал, „Servier”, Франція), ритмокор („ФарКоС”, Україна). Згідно з програмою досліджень тварини були розподілені на групи у відповідності до кількості методик та препаратів, що використовувалися.

На першому етапі тварини були розподілені на 2 групи: контрольна та група тварин, яким відтворювали мембранодеструктивну модель АС. Визначали показники проникності еритроцитарних мембран, осмотичної резистентності еритроцитів та малонового діальдегіду в контрольній групі щурів (інтактні тварини) та групі тварин з мембранодеструктивною моделлю АС. Осмотичну резистентність еритроцитів досліджували за загально прийнятим методом (Кост Е.А., 1968), визначаючи ступінь гемолізу еритроцитів у гіпотонічних розчинах хлористого натрію різних концентрацій: 0,3%; 0,35%; 0,4%; 0,45%; 0,5%. Визначення проникності еритроцитарних мембран проводили за відомим методом (Колмаков В.Н., Радченко В.Г., 1982), оцінюючи гемоліз у сумішах ізотонічних розчинів сечовини та хлористого натрію з такими об’ємними співвідношеннями: 40:60; 45:55; 50:50; 55:45; 60:40; 65:35; 100:0 відповідно. Стан ПОЛ оцінювали шляхом визначення рівня малонового діальдегіду (МДА), який свідчить про активність процесів ПОЛ. Рівень МДА визначався за методом у реакції з тіобарбітуровою кислотою (Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль І.М., 1987). Лабораторні показники визначали в крові тварин, яку отримували шляхом торакотомії і пункції лівого шлуночка в момент розвитку фібриляції шлуночків.

Для підтвердження впливу позаканальної проникності клітинних мембран на електрофізіологічні характеристики міокарду та ритм серця, вивчали здатність препаратів, які досліджувалися, та їх комбінацій змінювати показники

проникності клітинних мембран, стану ПОЛ та ритму серця. Показники оцінювали на ініційованій мембранодеструктивній моделі АС. Надалі, з метою оцінки здатності препаратів та їх комбінацій усувати або профілакувати порушення серцевого ритму, використовувалися експериментальні моделі АС з різним іонним патогенезом (Стефанов А.В., 2000).

Аконітинову модель АС відтворювали шляхом внутрішньовенного введення білим щурам розчину хімічно чистого аконітину (фірми «Fluka», Німеччина) у дозі 30-35 мкг/кг. Препарати, які досліджувалися, вводилися через 1-1,5 хв. з моменту появи стабільних форм аритмій серця. *Хлоридкальцієву модель АС* ініціювали внутрішньовенним введенням наркотизованим щурам 10% розчину хлориду кальцію в дозі 220-250 мг/кг. Інфузію препаратів, які досліджувалися, та їх комбінацій проводили за 2 хв. до введення хлориду кальцію. *Хлоридбарієву модель АС* моделювали шляхом введення у стегнову вену наркотизованим морським свинкам 1% розчину хлориду барію в дозі 4 мг/кг. На фоні стабільних форм аритмій серця внутрішньовенно вводили препарати, що досліджувалися, реєструючи ЕКГ при зміні ритму. *Строфантинову модель АС* відтворювали шляхом внутрішньовенного введення морським свинкам 0,025% розчину строфантину-К у дозі 0,25 мг/кг. Препарати, що досліджувалися, вводили у вену через 1 хв. після реєстрації стабільних форм АС. *Експериментальна модель Ca^{2+} -залежних АС* розроблена нами у співавторстві з В.М.Морозом, Т.М.Липницьким та інш. (2001 р.). Експериментальній тварині внутрішньовенно спочатку вводять 0,025% розчин строфантину К в дозі 1,25 мг/кг, а через 5 хв. у вену повільно вводиться 10% розчин кофеїну-бензоату натрію до появи стабільної форми політопної шлуночкової пароксизмальної тахікардії, після чого проводиться інфузія антиаритмічних препаратів, які досліджуються.

Отримані результати обробляли за допомогою параметричних методів статистичного аналізу з використанням відносних і середніх величин та їх помилок. Достовірність різниці визначали за допомогою критерію Стьюдента. Обробку даних проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel XP з пакету програм Microsoft Office XP (Минько А.А., 2004).

Результати дослідження та їх аналіз. На підставі проведених нами досліджень встановлено, що виникнення змін електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів у вигляді аритмій серця пов'язане зі збільшенням проникності клітинних мембран для катіонів під впливом продуктів ПОЛ. Так, у групі тварин, яким відтворювали мембранодеструктивну модель аритмій серця зростала проникність еритроцитарних мембран (гемоліз еритроцитів в ізотонічних розчинах сечовини і NaCl (40:60) зростав від $43,6 \pm 1,6\%$ до $49,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$)), знижувалася осмотична резистентність еритроцитів (відсоток гемолізованих еритроцитів в 0,5% розчині NaCl збільшувався від $10,1 \pm 1,1\%$ до $22,1 \pm 3,2\%$

($p < 0,01$)), підвищувався рівень малонового діальдегіду (від $14,2 \pm 3,1$ до $33,1 \pm 4,5$ ммоль/л ($p < 0,01$)) у порівнянні з контрольною групою (рис. 1, рис 2). Тобто, під впливом аскорбінової кислоти та сульфату заліза відбувається збільшення рівню малонового діальдегіду в 2,3 рази, що підтверджує розвиток активації ПОЛ в організмі тварин. Оцінка значень проникності еритроцитарних мембран та осмотичної резистентності еритроцитів при отриманих результатах малонового діальдегіду свідчить про пошкоджуючу дію продуктів ПОЛ на клітинну мембрану, внаслідок чого підвищується проникність цитоплазматичних мембран. Значимість та вплив активації перекисного окислення ліпідів на порушення бар'єрної функції клітинних мембран у розвитку аритмій серця підтверджується й іншими експериментальними та клінічними дослідженнями (Биленко М.В., 1989; Владимиров Ю.А., 1989; Литвицкий П.Ф. и др., 1994; Гордеев И.Г. и др., 2005).

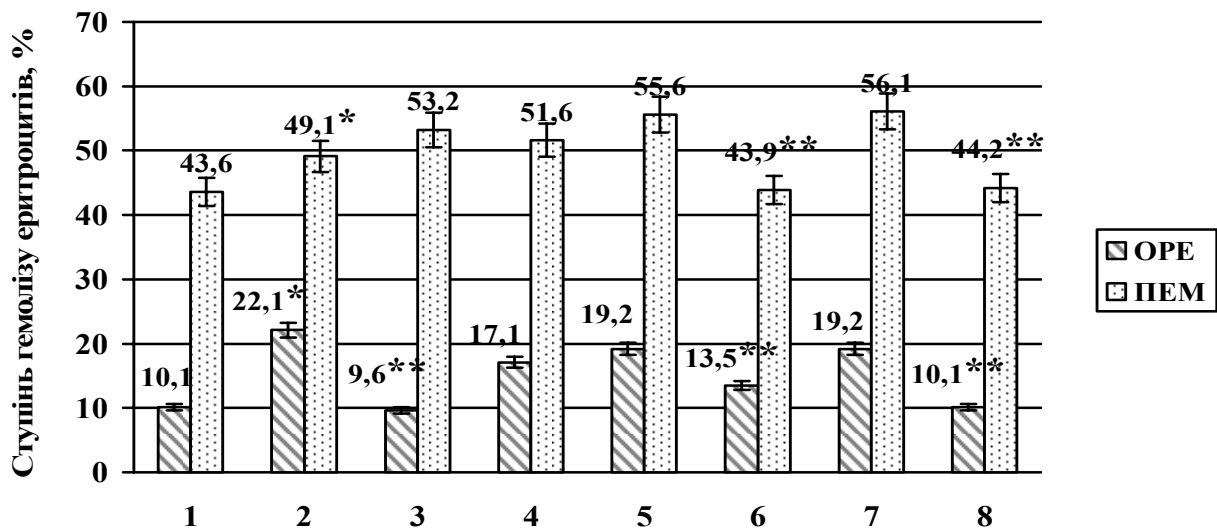


Рис. 1. Показники проникності клітинних мембран еритроцитів щурів: осмотична резистентність еритроцитів (ОРЕ) та проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ):

1 – контроль (інтактні тварини); 2 – відтворення мембранодеструктивної моделі аритмії серця; 3 – аміодарон, 10 мг/кг; 4 - аміодарон, 5 мг/кг; 5 – триметазидин, 50 мг/кг; 6 – ритмокор, 100 мг/кг; 7 - аміодарон, 5 мг/кг+триметазидин, 50 мг/кг; 8 - аміодарон, 5 мг/кг + ритмокор, 100 мг/кг.

* - вірогідно відрізняється від інтактної групи;

** - вірогідно відрізняється від групи щурів з мембранодеструктивною моделлю АС.

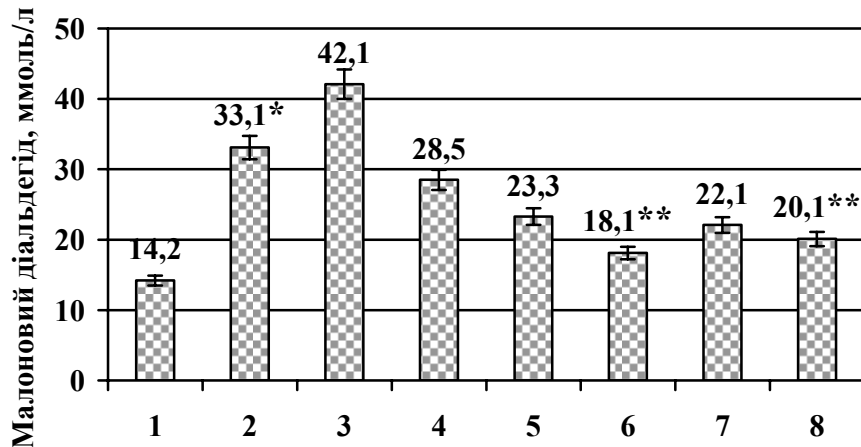


Рис. 2. Показники рівня малонового діальдегіду плазми крові щурів:

1 – контроль (інтактні тварини); 2 – відтворення мембранодеструктивної моделі аритмії серця; 3 – аміодарон, 10 мг/кг; 4 - аміодарон, 5 мг/кг; 5 – триметазидин, 50 мг/кг; 6 – ритмокор, 100 мг/кг; 7 - аміодарон, 5 мг/кг+триметазидин, 50 мг/кг; 8 - аміодарон, 5 мг/кг + ритмокор, 100 мг/кг.

* - вірогідно відрізняється від інтактної групи;

** - вірогідно відрізняється від групи щурів з мембранодеструктивною моделлю АС.

Цілком імовірно, що порушення серцевого ритму, які виникають при відтворенні нами мембранодеструктивної моделі АС, є наслідком внутрішньоклітинного іонного дисбалансу. Але постає таке питання: чи пов'язано збільшення проникності біліпідного шару клітинних мембран з порушенням функціонування виключно іонних каналів та насосів? Для вирішення цієї актуальної проблеми нами проведені експериментальні дослідження з використанням лікарських засобів, які впливають на певні мембранні мішені. Це блокатор іонних каналів аміодарон, цитокардіопротекторний препарат триметазидин та мембранопротекторний засіб ритмокор. Оцінювали здатність препаратів, а також їх комбінацій попереджувати розвиток змін електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів та ритму серця на мембранодеструктивній моделі АС. Аміодарон у дозі 10 мг/кг володів слабкою антиаритмічною активністю в експериментальних тварин, яка проявлялася у здатності препарату попереджувати шлуночкову тахікардію та фібриляцію шлуночків лише на 29% ($p > 0,05$). Частковий антиаритмічний ефект аміодарону, можливо, пояснюється зменшенням надходження іонів Ca^{2+} та Na^{+} через блоковані селективні іонні канали. Триметазидин, незважаючи на покращення енергетичного метаболізму міокарда та функціонування енергозалежних іонних насосів, які відкачують іони Ca^{2+} та Na^{+} з середини кардіоміоцитів проти їх електрохімічного градієнту (Чекман І.С., 2003), не проявив антиаритмічного ефекту в умовах активації ПОЛ. Ритмокор попереджував виникнення у тварин шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків,

тобто володів антиаритмічним (43% ($p < 0,05$)) та антифібриляторним (51% ($p < 0,05$)) ефектами. Отримані нами результати співпадають з даними літератури (Балашов В.А. зі співав., 1994), що інтермедіати метаболічного обміну є досить ефективними протифібриля-торними засобами в умовах моделювання реперфузійних АС. Крім того, ритмокор підвищував виживання щурів (71% ($p < 0,001$)), що можна пояснити антифібриляторною дією препарату. Встановлено, що комбінація аміодарону з ритмокором проявляла антиаритмічну (62% ($p < 0,01$)), протифібриляторну (75% ($p < 0,001$)) та кардіопротекторну (75% ($p < 0,001$)) активність. Вказані ефекти, які не виявилися при самостійному застосуванні аміодарону, набули сили за рахунок присутності в комбінації ритмокору. Отже, антиаритмічний ефект мембранопротекторного засобу ритмокору та слабка активність ($p > 0,05$) блокатору іонних каналів аміодарону й кардіопротекторного засобу триметазидину на мембранодеструктивній моделі АС свідчить, що в механізмі аритмогенезу при активації процесів ПОЛ головна роль належить не дисфункції іонних каналів та насосів, а порушенню структурно-функціональних властивостей клітинних мембран кардіоміоцитів.

Для підтвердження впливу підвищеної проникності клітинних мембран на електрофізіологічні характеристики міокарда та ритм серця, вивчали здатність препаратів змінювати показники проникності клітинних мембран та стану ПОЛ. Оцінку впливу препаратів на показники проникності клітинних мембран проводили при попередньому відтворенні тваринам мембранодеструктивної моделі АС, тобто в умовах активації перекисного окислення ліпідів. У такій ситуації на еритроцитарні мембрани діяли два патогенних фактори: продукти активації ПОЛ та гіпотонічні розчини NaCl або розчини сечовини різної концентрації. Це давало змогу максимально оцінити здатність препаратів попереджувати пошкодження еритроцитарних мембран та підвищення їх проникності. Показники осмотичної резистентності еритроцитів оцінювали в пробі з 0,5% розчином хлориду натрію (див. рис. 1). Встановлено, що аміодарон у дозі 10 мг/кг зменшує ступінь гемолізу еритроцитів до $9,6 \pm 2,2\%$ у порівнянні з $22,1 \pm 3,2\%$ у групі тварин, яким відтворювали мембранодеструктивну модель АС. Подібна активність притаманна й ритмокору - відсоток гемолізованих еритроцитів склав $13,5 \pm 2,1\%$, що на 8,6% ($p < 0,05$) нижче, ніж у групі щурів з мембранодеструктивною моделлю АС. Тому й комбінація аміодарону з ритмокором підвищувала осмотичну резистентність еритроцитів - $10,1 \pm 1,2\%$ гемолізованих еритроцитів, що на 12% ($p < 0,01$) нижче відсотку гемолізу у групі провокації, тобто осмотична резистентність зростала на 12%. Суттєвих змін рівня осмотичної резистентності під впливом триметазидину та його комбінації з аміодароном в умовах активації ПОЛ на мембранодеструктивній моделі АС не виявлено. От-

же, аміодарон, ритмокор та їх комбінація підвищували осмотичну резистентність еритроцитів, що свідчить про пряму мембранотропну дію препаратів.

Оцінку результатів проникності еритроцитарних мембран під впливом препаратів, які досліджувалися проводили у пробі зі співвідношенням об'єму розчинів сечовини до хлористого натрію як 40:60 відповідно (див. рис. 1). У даних умовах ефективність аміодарону поступається активності ритмокору та їх комбінації. Аміодарон у дозі 10 мг/кг не попереджував підвищену проникність еритроцитарних мембран в умовах активації ПОЛ (мембрано-деструктивна модель АС). Так, відсоток гемолізованих еритроцитів у групі щурів, яким вводили аміодарон складав $53,2 \pm 1,6\%$, що навіть на 4,1% більше ніж у групі щурів з мембранодеструктивною моделлю АС. Ритмокор зменшував відсоток гемолізованих еритроцитів до $43,9 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$) у порівнянні з $49,1 \pm 1,9\%$ у групі тварин, яким ініціювали мембранодеструктивну модель АС. Комбінація ритмокору з аміодароном, на відміну від самотійного застосування аміодарону, в умовах активації ПОЛ зменшувала проникність еритроцитарних мембран на 4,9% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою тварин з мембранодеструктивною моделлю АС, тобто проявляла мембранопротекторну активність. Це може бути зумовлено впливом ритмокору на фізико-хімічні властивості фосфоліпідного бішару клітинних мембран.

Результати дослідження впливу препаратів на стан перекисного окислення ліпідів свідчать, що ритмокор в умовах активації цих процесів (при ініціації мембранодеструктивної моделі АС) знижував рівень малонового діальдегіду в 1,8 раз ($p < 0,05$), тобто до $18,1 \pm 4,5$ ммоль/л у порівнянні з $33,1 \pm 4,5$ ммоль/л у групі тварин, яким відтворювали мембранодеструктивну модель АС (див. рис. 2). Це свідчить про антиоксидантну активність ритмокору. Аміодарон та триметазидин суттєво не впливали на показники малонового діальдегіду, хоча спостерігалася тенденція до прооксидантної дії при використанні аміодарону в дозі 10 мг/кг та тенденція до антиоксидантного ефекту при застосуванні триметазидину та їх комбінації. Рівень малонового діальдегіду у групі тварин з комбінацією аміодарону з ритмокором знижувався до $20,1 \pm 3,6$ ммоль/л ($p < 0,05$) у порівнянні з $33,01 \pm 4,5$ ммоль/л у групі тварин з ініціацією процесів ПОЛ на мембранодеструктивній моделі АС. Отже, зниження рівня малонового діальдегіду під впливом ритмокору свідчить про його здатність зменшувати активність процесів ПОЛ. Комбінація аміодарону з ритмокором проявляла властивість знижувати концентрацію малонового діальдегіду, тобто володіла антиоксидантною дією, що свідчить про нівелювання ритмокором прооксидантних ефектів аміодарону.

З метою вивчення здатності препаратів та їх комбінацій нормалізувати електричну активність міокарда та ритм серця використовували експеримента-

льні моделі аритмій серця. У процесі перебігу аконітинової аритмії внутрішньоклітинний надлишок іонів Na^+ , який виникає при активації Na^+ -каналів, призводить до активації $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну та надходження Ca^{2+} всередину кардіоміоцитів. У контрольній групі тварин на даній моделі АС спостерігалася переважно шлуночкова екстрасистоля по типу бігемінії, яка в подальшому трансформувалася у фібриляцію шлуночків, внаслідок чого тварини гинули. Аналіз отриманих даних з ефективності препаратів, які досліджувалися, свідчить, що на аконітиновій моделі АС антиаритмічна дія аміодарону, навіть в дозі 10 мг/кг була недостатньою - $37 \pm 18\%$ ($p > 0,05$). Це співпадає з даними інших дослідників, які оцінюють протиаритмічний ефект аміодарону на аконітиновій моделі біля 40% (Сторожук Б.Г., 1986; Данильчук І.В., 1998). Аміодарон у дозі 5 мг/кг та триметазидин у дозі 50 мг/кг були не ефективними. Тому зрозуміло, що й комбінація цих засобів також не проявила антиаритмічної активності в даних умовах. При використанні мембранопротекторного засобу ритмокору синусовий ритм тривалістю до 1 хв відновився у 100% тварин ($p < 0,001$). Комбінація аміодарону (5 мг/кг) з ритмокором (100 мг/кг) сприяла відновленню синусового ритму у 86% щурів ($p < 0,001$), причому спостерігалася пролонгація антиаритмічної дії, а також збільшувалася кількість тварин без фібриляції шлуночків (75% ($p < 0,001$)) та тих, що вижили (63% ($p < 0,001$)). Ефективність комбінації аміодарону з ритмокором можна пояснити тим, що при застосуванні аміодарону відбувається блокада усіх типів іонних каналів, що обмежує надходження іонів натрію через постійно активовані аконітином натрієві канали. Окрім того, іони магнію, що входять до складу ритмокору можуть блокувати повільні кальцієві канали, сприяючи таким чином зменшенням концентрації й іонів кальцію.

В основі строфантинової моделі АС лежить гальмування Na^+/K^+ -АТФази клітинної мембрани, що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації Na^+ , втрати кардіоміоцитами K^+ та зростання вмісту Ca^{2+} у цитозолі. У контрольній групі тварин виникала надшлуночкова та шлуночкова екстрасистоля, яка трансформувалася у фібриляцію шлуночків. Аміодарон не проявив у даних умовах достовірної антиаритмічної активності, ефект спостерігався лише в 25% ($p > 0,05$) тварин, але в дозі 10 мг/кг достовірно сприяв виживанню 37% ($p < 0,05$) тварин. На строфантиновій моделі АС була відмічена активність триметазидину, який у 43% ($p < 0,05$) тварин призводив до стабільного відновлення синусового ритму та сприяв виживанню аналогічної кількості піддослідних тварин, тобто проявляв кардіопротекторний ефект. Це пояснюється властивістю триметазидину покращувати енергетичний метаболізм міокарда з генерацією енергії АТФ, яка необхідна для функціонування Na^+/K^+ -насоса. Здатність триметазидину відновлювати синусовий ритм при строфантинних АС була встановлена й іншими авторами (Мороз В.М. та ін. 2002). Комбіноване застосуван-

ня триметазидину з аміодароном сприяло дещо вищій антиаритмічній активності - 50% ($p < 0,05$). Антиаритмічна ефективність ритмокору становила 67% ($p < 0,01$). Отримані нами дані співпадають з результатами досліджень В.І. Денисюка та В.О. Коз-ловського (2003) про ефективність сполук глюконової кислоти в умовах глікозидної інтоксикації. Комбінація аміодарону з ритмокором виявилася найбільш ефективною: антиаритмічний ефект склав 75% ($p < 0,001$). Це пояснюється здатністю аніону ритмокору (глюконової кислоти) покращувати енергозабезпечення Na^+/K^+ -АТФази, а аміодарону – попереджувати розвиток АС за тригерним механізмом аритмогенезу.

Хлоридкальцієва модель АС обумовлена зростанням концентрації іонів кальцію в цитозолі кардіоміоцитів під впливом внутрішньовенного введення тваринам розчину хлориду кальцію. У контрольній групі у 100% тварин розвивалися різноманітні порушення ритму серця, тварини гинули від фібриляції шлуночків. На даній моделі АС аміодарон володів достовірною антиаритмічною дією, яка проявлялася в здатності препарату попереджувати “пірует”-тахікардію у 62% тварин ($p < 0,01$) та фібриляцію шлуночків у аналогічній кількості тварин. Це пов’язано з властивістю аміодарону блокувати повільні Ca^{2+} -канали та β -адренорецептори клітинних мембран. У літературі є відомості про здатність аміодарону гальмувати виділення норадреналіну на рівні пресинаптичної мембрани симпатичних нервових закінчень (Harriss I. et al, 2000). В експериментальних дослідженнях доведено антифібриляторний ефект аміодарону, який пов’язують з його антиадренергічними властивостями (Singer R., Yenderson R. et al, 1983; Сторожук Б.Г., 1986; Белокожная Н.С., 1989). Хоча є відомості, що аміодарон викликає симпатиконію (Каверина Н.Б., 1986), а це може провокувати аритмогенні ефекти. Триметазидин у даних умовах взагалі не проявив антиаритмічної та кардіопротекторної активності. Антиаритмічна ефективність ритмокору складала 50% ($p < 0,05$) і недостовірно поступалась ефективності аміодарону в попередженні порушень ритму серця, але переважала його ефективність з кардіопротекторної дії, яка оцінювалася за кількістю тварин, що вижили - 67% ($p < 0,01$). Тому цілком логічним є факт підвищення антиаритмічної та протифібриляторної активності при застосуванні комбінації аміодарону та ритмокору – шлуночкова тахікардія та фібриляція шлуночків спостерігались лише у 25% ($p < 0,001$) та 38% ($p < 0,01$) тварин відповідно, а кількість тварин, які вижили, складала 75% ($p < 0,001$). Ефективність даної комбінації свідчить про зменшення надходження іонів Ca^{2+} в клітини під впливом препаратів.

Ініціація хлоридбарієвої моделі АС пов’язана з властивістю іонів барію знижувати проникність клітинної мембрани для іонів K^+ під час реполяризації. Це викликає зміну рівня потенціалу спокою вище порогової величини та при-

зводить до виникнення АС. У контрольній групі тварин спостерігалася переважно шлуночкова бігемінія та шлуночкова тахікардія, у 20% тварин виникала фібриляція шлуночків. Аналіз отриманих даних свідчить, що аміодарон у дозі 10 мг/кг проявляє виражений тривалий антиаритмічний ефект і сприяє відновленню синусового ритму в 75% ($p < 0,001$) морських свинок. Достовірна протиаритмічна дія відмічена у ритмокору - (67%) ($p < 0,01$), у той час як триметазидин відновив синусовий ритм лише у 33% тварин ($p > 0,05$). Комбінація аміодарону з триметазидином проявляла здатність відновлювати синусовий ритм у 50% тварин ($p < 0,05$). Комбіноване застосування аміодарону з ритмокором призвело до купіруючої дії у 100% тварин ($p < 0,001$), що свідчить про виражений синергічний вплив препаратів на механізм розвитку хлорид барієвих АС. Таким чином, ефективність препаратів на даній моделі аритмій серця дозволяє прогнозувати можливість впливу на 2 та 3 фазу потенціалу дії кардіоміоцитів.

Основою Ca^{2+} -залежної (строфантин-кофеїнової) моделі АС є інгібування Na^+/K^+ -АТФази клітинних мембран та активація Ca^{2+} -каналів саркоплазматичного ретикулуму строфантином та кофеїном, що призводить до перевантаження кардіоміоцитів іонами кальцію. У контрольній групі тварин виникала двонаправлена шлуночкова тахікардія, яка через 30-50 хв. закінчувалася відновленням синусового ритму. Отримані нами дані свідчать, що ритмокор та аміодарон володіли достовірною купіруючою антиаритмічною дією. Так, тривалість стабільного синусового ритму при застосуванні аміодарону у дозі 10 мг/кг та ритмокору становила 50% ($p < 0,05$) та 43% ($p < 0,05$) відповідно. У цих умовах ефективність триметазидину та його комбінація з аміодароном була нижчою, але з короткочасної дії досягала рівня достовірності (50% ($p < 0,05$)), що може пояснюватися активацією під впливом триметазидину функції Na^+/K^+ -АТФази. Поєднане застосування ритмокору з аміодароном проявило виражену та тривалу антиаритмічну дію: синусовий ритм відновився у 100% ($p < 0,001$) і був тривалим у 50% тварин ($p < 0,05$). Ефективність даної комбінації на строфантин-кофеїнової моделі АС в певній мірі залежить від наявності у складі ритмокору іонів магнію, що дозволяє посилити здатність аміодарону блокувати кальцієві канали.

Отже, комбіноване застосування аміодарону з мембранопротекторним засобом ритмокором є більш раціональним на відміну від кардіопротекторного препарату триметазидину. Ритмокор проявляв неселективний антиаритмічний ефект на експериментальних моделях АС, тому й комбінація аміодарону з ритмокором володіла найбільшим спектром антиаритмічної активності (рис. 3).

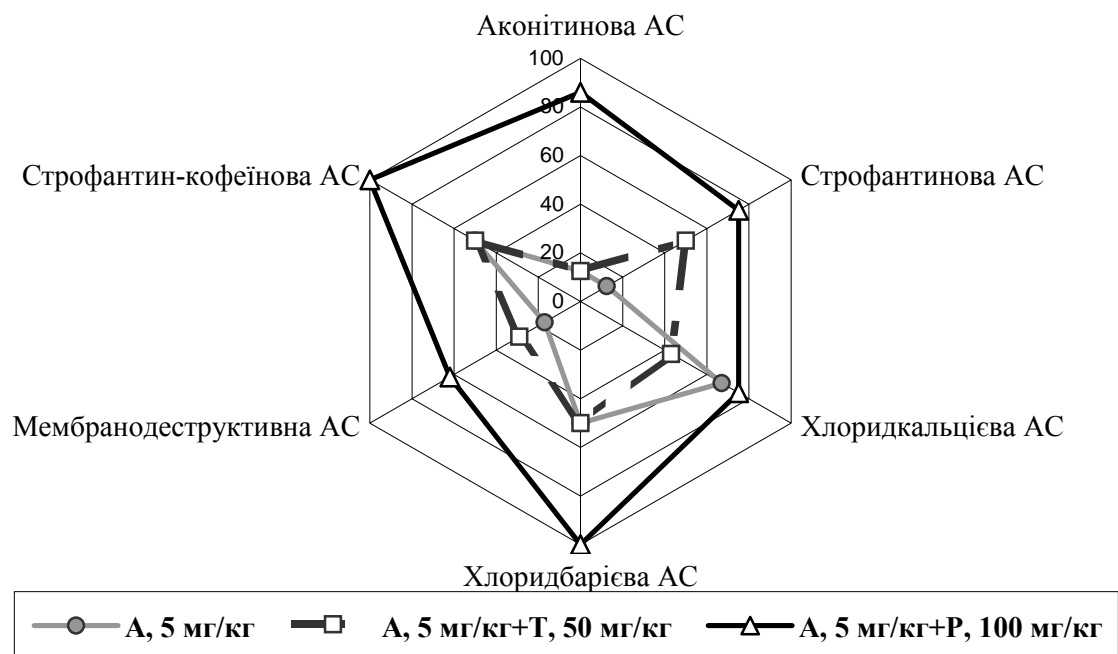


Рис. 3. Спектр антиаритмічної активності препаратів та їх комбінацій на експериментальних моделях аритмій серця:

А, 5 мг/кг – аміодарон у дозі 5 мг/кг;

Т, 50 мг/кг – триметазидин у дозі 50 мг/кг;

Р, 100 мг/кг – ритмокор у дозі 100 мг/кг.

Таким чином, аналіз отриманих результатів свідчить про важливу роль підвищення позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів під впливом продуктів ПОЛ у виникненні змін електричної активності міокарда й ритму серця. Так, здатність досліджуваних препаратів та їх комбінацій попереджувати виникнення аритмій серця в умовах активації перекисного окислення ліпідів обумовлена їх властивістю зменшувати показники проникності клітинних мембран та знижувати рівень малонового діальдегіду. Одночасне застосування аміодарону, який блокує іонні канали та мембранопротекторного засобу ритмокору, що зменшує проникність біліпідного шару клітинних мембран для аритмогенних катіонів і володіє неселективною антиаритмічною активністю є перспективним напрямком в успішному й безпечному лікуванні аритмій серця.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні механізмів позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів і змін електричної активності серця в умовах активації ПОЛ та впливу на ці процеси лікарських засобів, що дозволило розробити нові методи нормалізації електрофізіологічних властивостей міокарда.

1. Встановлено, що при активації перекисного окислення ліпідів шляхом введення аскорбінової кислоти, сульфату заліза та хлориду кальцію при виникненні аритмій серця одночасно зростала проникність еритроцитарних мембран (ступінь гемолізу еритроцитів в ізотонічних розчинах сечовини і NaCl (40:60) зростав від $43,6 \pm 1,6\%$ до $49,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$)), знижувалася осмотична резистентність еритроцитів (відсоток гемолізованих еритроцитів у 0,5% розчині NaCl зростав від $10,1 \pm 1,1\%$ до $22,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$)), підвищувався рівень малонового діальдегіду (від $14,2 \pm 3,1$ до $33,1 \pm 4,5$ ммоль/л ($p < 0,01$)).

2. Виявлена слабка властивість блокатору іонних каналів аміодарону попереджувати розвиток порушень серцевого ритму на мембранодеструктивній моделі аритмій серця (29% ($p > 0,05$)) та виражена ефективність мембранопротекторного препарату ритмокору і його комбінації з аміодароном (43% ($p < 0,05$), та 62% ($p < 0,01$) відповідно), що свідчить про проникнення катіонів (аритмогенних катіонів) в цитозоль кардіоміоцитів позаканальними шляхами.

3. Застосування ритмокору та комбінації аміодарону з ритмокором в умовах активації перекисного окислення ліпідів супроводжувалося достовірним зменшенням проникності еритроцитарних мембран (на 5,2% ($p < 0,05$) і на 4,9% ($p < 0,05$)), підвищенням осмотичної резистентності еритроцитів (на 8,6% ($p < 0,05$) і на 12% ($p < 0,01$)), зниженням рівня малонового діальдегіду (в 1,8 ($p < 0,05$) та в 1,6 ($p < 0,05$) разів відповідно) у порівнянні з групою тварин, яким відтворювали мембранодеструктивну модель аритмій серця, що обумовлено мембранопротекторними властивостями ритмокору.

4. Здатність комбінації аміодарону з ритмокором нормалізувати електричну активність міокарда та ритм серця на експериментальних моделях аритмій серця перевищує таку у аміодарону (5 мг/кг), а саме: на мембранодеструктивній моделі на 45% ($p < 0,05$), на Ca^{2+} -залежній – на 50% ($p < 0,05$), на аконітиновій – на 73,5% ($p < 0,001$), на хлоридбарієвій – на 50% ($p < 0,05$) та на строфантиновій моделі – на 62,5% ($p < 0,01$), що свідчить про неселективний антиаритмічний ефект ритмокору.

5. Кардіопротекторний препарат триметазидин, незважаючи на покращення енергетичних можливостей кардіоміоцитів, лише на строфантиновій моделі аритмій серця проявив антиаритмічну 43% ($p < 0,05$), антифібриляторну 57% ($p < 0,01$) та кардіопротекторну 43% ($p < 0,05$) активність. Комбіноване застосування триметазидину та аміодарону підвищувало антиаритмічну активність аміодарону (5 мг/кг) лише на строфантиновій моделі аритмій серця (на 37,5% ($p < 0,05$)).

6. Використання розроблених нами Ca^{2+} -залежної та мембранодеструктивної моделей аритмій серця дозволило встановити, що в механізмах виникнення порушень серцевого ритму, окрім дисфункції іонних каналів важ-

ливу роль відіграє підвищення позаканальної проникності біліпідного шару плазматичних мембран для катіонів.

7. Комбіноване застосування блокатору іонних каналів аміодарону та мембранопротекторного засобу ритмокору на експериментальних моделях аритмій серця зменшує дози антиаритмічних засобів при одночасному підсиленні антиаритмічного ефекту. Це надає можливість рекомендувати подальше вивчення даної комбінації в клінічних умовах з метою підвищення ефективності терапії та зниження ризику виникнення побічних ефектів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бандурка Н.М. Експериментальне дослідження методів потенціювання антиаритмічної ефективності аміодарону // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т.1, №1. – С. 129-130.

2. Бандурка Н.М. Підвищення антиаритмічної ефективності аміодарону шляхом комбінованого застосування з мембранопротекторними засобами в експерименті // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №2. – С. 131-133.

3. Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование эффективности денситонеров мембран / В.М. Мороз, Т.Н. Липницький, В.А. Козловский, И.Н. Сорока, Н.Н. Бандурка // Российский кардиологический журнал. – 2003. – №2. – С. 72-76. (Здобувачем особисто виконані експериментальні дослідження у групах тварин, яким проводили інфузію аміодарону, триметазидину, препарату з лабораторним шифром HS-3 (ритмокор), здійснено експериментальне обґрунтування доцільності застосування при порушеннях серцевого ритму мембранопротекторних засобів).

4. Йолтухівський М.В., Бандурка Н.М. Механізми проникливості клітинних мембран для катіонів і перекисне окислення ліпідів: їх зв'язок з електрофізіологічними властивостями міокарда // Вісник морфології. – 2004. – Т.10, №2. – С. 273-275. (Здобувачем особисто зібраний матеріал та проаналізовані результати первинних експериментальних досліджень, самостійно проведена статистична обробка матеріалу).

5. Мороз В.М., Йолтухівський М.В., Бандурка Н.М. Експериментальне вивчення впливу комбінованого застосування аміодарону з кардіопротекторними препаратами на електричну активність та ритм серця // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2005. – №5. – С. 139-144. (Здобувачем особисто зібраний матеріал, проведена його статистична обробка та описання первинних результатів досліджень).

6. Декл. пат. №43206 А Україна. МПК 7A61B10/00, G09B23/28. Спосіб моделювання Ca^{2+} -залежних аритмій серця у експериментальних тварин / Мороз В.М., Липницький Т.М., Козловський В.О., Бандурка Н.М., Денисюк О.В. -

№2001042351; Заявл.09.04.2001; Опубл. 15.11.2001. - Бюл. №10. (Здобувач запропонував спосіб індукції строфантин-кофеїнових (Ca^{2+} -залежних) аритмій серця, а також приймав участь у його експериментальній апробації та статистичній обробці матеріалу).

7. Декл. пат. №54019 А Україна. МПК 7А61К31/00. Спосіб підвищення антиаритмічної ефективності аміодарону / Мороз В.М., Липницький Т.М., Козловський В.О., Сорока І.М., Осядла Е.С., Бандурка Н.М. - №2002043251; Заявл.19.04.2002; Опубл. 17.02.2003. - Бюл. № 2. (Здобувачем особисто виконані експериментальні дослідження у групах тварин, яким проводили інфузію аміодарону та комбінацію аміодарону з ацетилцистеїном, а також здійснено наукове обґрунтування необхідності комбінованого застосування аміодарону з кардіопротекторними препаратами при аритміях серця).

8. Декл. пат. №60026 А Україна. МПК 7А61К31/00. Спосіб лікування аритмій серця / Мороз В.М., Липницький Т.М., Козловський В.О., Бандурка Н.М. - №2003010338; Заявл.14.01.2003; Опубл. 15.09.2003. - Бюл. №9. (Здобувачем особисто виконані експериментальні дослідження по вивченню здатності аміодарону, препарату з лабораторним шифром HS-3 (ритмокор) та їх комбінації нормалізувати електричну активність і ритм серця та впливати на показники проникності клітинних мембран і рівень малонового діальдегіду.).

9. Бандурка Н.Н. Исследование патогенетических механизмов возникновения аритмий сердца при инфузиях эуфиллина и сердечных гликозидов в эксперименте // Досягнення, проблеми і перспективи розвитку кардіології та пульмонології на рубежі століть: Матеріали III республіканської науково-практичної конференції. – Вінниця, 2000. – С.12-13.

10. Экспериментальная мембранодеструктивная модель аритмий сердца / Т.Н. Липницький, В.И. Денисюк, В.А. Козловский, Н.Н. Бандурка // Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів: Матеріали української науково-практичної конференції. – Київ, 2001. – С. 226. (Здобувач особисто здійснив пошук та аналіз літературних джерел з даної проблеми, приймав участь у зборі матеріалу, обговоренні отриманих результатів та статистичній обробці.)

АНОТАЦІЯ

Бандурка Н.М. Позаканальна проникність клітинних мембран для катіонів та її вплив на електричну активність міокарда і ритм серця. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Вінниця, 2006.

Дисертацію присвячено експериментальному дослідженню механізмів позаканальної проникності клітинних мембран для катіонів та змін електричної активності серця в умовах активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також впливу аміодарону та його комбінації з триметазидином і мембранопротекторним засобом ритмокором на проникність клітинних мембран, стан ПОЛ та електричну активність серця. При моделюванні підвищеної проникності клітинних мембран шляхом активації ПОЛ (відтворення мембранодеструктивної моделі аритмій серця) встановлено зв'язок між змінами електричної активності міокарда та зростанням показників мембранної проникності під впливом продуктів ПОЛ. Доведено, що комбінація аміодарону з ритмокором, на відміну від самотійного застосування аміодарону та триметазидину, знижувала показники проникності та рівень продуктів ПОЛ, а також попереджувала або усувала розвиток змін електричної активності міокарда й ритму серця на експериментальних моделях аритмій серця.

Ключові слова: позаканальна проникність клітинних мембран, перекисне окислення ліпідів, мембранодеструктивна модель аритмій серця, аміодарон, ритмокор, триметазидин.

АННОТАЦИЯ

Бандурка Н.Н. Внеканальная проницаемость клеточных мембран для катионов и её влияние на электрическую активность миокарда и ритм сердца. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Винница, 2006.

Диссертация посвящена исследованию механизмов внеканальной проницаемости клеточных мембран для катионов и изменений электрической активности сердца в условиях активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также влиянию амиодарона и его комбинации с триметазидином и ритмокором на проницаемость клеточных мембран, состояние ПОЛ, электрическую активность сердца.

Экспериментальное исследование проводилось на 371 нелинейных белых лабораторных крысах массой 130-180 г и 111 морских свинках массой 370-750 г. В исследованиях использовались такие лекарственные средства: амиодарон в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг (фирма „Sanofi-Synthelabo”, Франция), триметазидин в дозе 50 мг/кг (Предуктал, „Servier”, Франция), ритмокор в дозе 100 мг/кг („ФарКоС”, Украина). С помощью методов определения проницаемости эритроцитарных мембран, осмотической резистентности эритроцитов, метода определения уровня малонового диальдегида, ЭКГ-исследования изучали показатели проницаемости клеточных мембран, интенсивность процессов ПОЛ, электрическую активность сердца, а также влияние исследуемых препаратов на эти показатели. Установлено, что возникновение изменений электрофизиологических свойств кардиомиоцитов в виде аритмий сердца связано с увеличением проницаемости клеточных мембран для катионов под влиянием продуктов ПОЛ. Так, в группе животных, которым воспроизводили мембранодеструктивную модель аритмий сердца возрастала проницаемость эритроцитарных мембран (гемолиз эритроцитов в изотонических растворах мочевины и NaCl (40:60) возрастал от $43,6 \pm 1,6\%$ до $49,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$)), снижалась осмотическая резистентность эритроцитов (процент гемолизированных эритроцитов в 0,5% растворе NaCl увеличивался от $10,1 \pm 1,1\%$ до $22,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$)), повышался уровень малонового диальдегида (от $14,2 \pm 3,1$ до $33,1 \pm 4,5$ ммоль/л ($p < 0,01$)) по сравнению с контрольной группой.

При сравнительном исследовании влияния препаратов и их комбинаций на электрическую активность и ритм на сердца на экспериментальных моделях аритмий сердца установлено, что блокатор ионных каналов амиодарон проявил антиаритмический эффект на хлоридбариевой (75% ($p < 0,001$)), хлоридкальциевой (62% ($p < 0,01$)) и строфантин-кофеиновой (75% ($p < 0,001$)) моделях, однако его активность на мембранодеструктивной модели аритмий сердца была слабо выраженной (29% ($p > 0,05$)). Кроме того, амиодарон в условиях активации ПОЛ не уменьшал повышенную проницаемость эритроцитарных мембран, хотя и повышал осмотическую резистентность эритроцитов, а также не предупреждал возрастание концентрации малонового диальдегида. Кардиопротекторный препарат триметазидин, не смотря на улучшение энергетических возможностей кардиомиоцитов, оказался эффективным только на строфантиновой модели аритмий сердца, где его антиаритмические и кардиопротекторные свойства достигли уровня достоверности (43% ($p < 0,05$) и 43% ($p < 0,05$)) соответственно). Комбинированное применение триметазида и амиодарона показало, что антиаритмическая активность данной комбинации по сравнению с амиодароном (5 мг/кг) была выше только на строфантиновой (на 37,5% ($p < 0,05$)) модели аритмий сердца, а кардиопротекторный эффект возрос только на мембраноде-

структивной (на 40% ($p < 0,05$)) и на строфантиновой (на 37,5% ($p < 0,05$)) моделях. Не обнаружено влияния триметазида и комбинации триметазида с амиодароном на проницаемость плазмолеммы и уровень продуктов ПОЛ. Мембранопротекторный препарат ритмокор проявлял умеренное позитивное влияние на электрическую активность и ритм сердца на всех моделях аритмий сердца, т.е. владел неселективным антиаритмическим действием. Кроме того, ритмокор в условиях активации перекисного окисления липидов, снижал проницаемость эритроцитарных мембран на 5,2% ($p < 0,05$), повышал осмотическую резистентность эритроцитов на 8,6% ($p < 0,05$) и уменьшал концентрацию малонового диальдегида в 1,8 раз ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных, которым воспроизводили мембранодеструктивную модель аритмий сердца. Установлено, что комбинированное применение амиодарона с ритмокором, в отличие от его комбинации с триметазином и использования отдельно взятых препаратов, обладало наибольшим спектром антиаритмической активности на экспериментальных моделях аритмий сердца. В дополнение к этому, данная комбинация обладала свойствами снижать показатели проницаемости клеточных мембран и уровень продуктов ПОЛ, а именно осмотическая резистентность эритроцитов повышалась на 12% ($p < 0,01$), проницаемость эритроцитарных мембран уменьшалась на 4,9% ($p < 0,05$), уровень малонового диальдегида снижался в 1,6 раз по сравнению с группой животных с мембранодеструктивной моделью аритмий сердца. Положительные результаты эффективности комбинации амиодарона с ритмокором и данные изучения механизмов внеканальной проницаемости свидетельствуют о целесообразности рекомендовать дальнейшее исследование такой комбинации в клинических условиях у больных с аритмиями сердца.

Ключевые слова: внеканальная проницаемость клеточных мембран, перекисное окисление липидов, мембранодеструктивная модель аритмий сердца, амиодарон, ритмокор, триметазидин.

ANNOTATION

Bandurka N.M. Extracanal permeability of cell membranes for cations and its influence on electrical activity of myocardium and cardiac rhythm. – Manuscript.

Thesis for obtaining the Academic Degree of a Candidate of Medical Sciences on specialty 14.03.03. – Normal Physiology. – National Pirogov Memorial Medical University of Ukraine's MPH, Vinnytsia, 2006.

The thesis is dedicated to experimental investigation of the mechanisms of cell membranes' extracanal permeability for cations and changes of electrical activity of

the heart, under condition of lipids peroxide oxidation (LPO), and also impact of Amiodarone and its combination with Trymetazidin and membrane protector Rhythmocor on permeability of cell membranes, state of lipid peroxide oxidation and electrical heart activity. While modeling increased cell membranes permeability by LPO activation (reproduction of membranestructive model of cardiac arrhythmia) the connection between changes of electrical activity of myocardium and increase of membrane permeability indexes under the influence of LPO products was found.

It was also proved, that combination of Amiodarone with Rhythmocor in comparison with independent use of Amiodarone and Trymetazidin displayed the ability to decrease permeability indexes and the level of LPO products, and also prevented or even eliminated the development of changes of myocardium electrical activity and cardiac rhythm on cardiac arrhythmia experimental models.

Key words: extracanal cell membranes permeability, lipid peroxide oxidation, membranestructive model of cardiac arrhythmia, Amiodarone, Rhythmocor, Trymetazidin.

Підписано до друку 05.09.2006 р. Замовл. № 1297.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.