

тиноидов в листьях растений интенсивного типа выше, чем у экстенсивного. Кроме того, наблюдается иная закономерность в зависимости от темповой экспозиции. Через 48 ч затемнения убыли желтых пигментов в листьях исследуемых сортов ячменя практически не наблюдалось, а через 72 ч убыль каротиноидов составила 28 (сорт Винер) и 18% (сорт Интенсивный).

Таблица 3

Содержание каротиноидов в листьях растений ячменя, мг/г сырой массы

Сорт	До начала эксперимента		После 48 ч темноты		После 72 ч темноты	
	мг/г	%	мг/г	%	мг/г	%
Винер	0,680±0,009	100	0,700±0,005	103	0,503±0,009	73,9
Интенсивный	0,813±0,010	100	0,845±0,009	104	0,666±0,007	81,9

Поскольку фотосинтетические пигменты имеют непосредственное отношение к поглощению и запасанию энергии, идущей на формирование биомассы, некоторую характеристику об устойчивости фотосинтетического аппарата в условиях стресса могут дать количественные данные отношения органического вещества к содержанию хлорофилла, так как они характеризуют продуктивность работы фонда зеленых пигментов. Получены следующие значения для исследуемых сортов: сорт Винер – 97 и 116, сорт Интенсивный – 70 и 71. Эти показатели зависят от времени воздействия неблагоприятных факторов, что связано с различной степенью разрушения как органических веществ, так и зеленых пигментов.

Таким образом, выявлена реакция фотосинтетического аппарата сортов ячменя различной потенциальной продуктивности на действие стрессовых условий, вызванных отсутствием света. Это позволяет дополнительно к другим ранее установленным показателям охарактеризовать устойчивость фотосинтетического аппарата к неблагоприятным факторам и его лабильность в различных условиях формирования. Такая характеристика важна при отборе перспективных форм растений, в том числе и растений ячменя.

1. Томас С. И. Адаптивные системы сельского хозяйства. Кишинев, 1984. С.3.
2. Жакотэ А. Г. // Там же. С.23.
3. Anderson Z. E. // Enciclopedia of Plant. physiol. 1989. V.6. P.271.
4. Авратовщук Н. Г. Генетика фотосинтеза. М., 1980.
5. Кахнович Л. В., Саркисова Е. А. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер.2. 1995. №3. С.26.
6. Уитеркер Р. Х. Сообщества и экосистемы. М., 1980. С.80.

Поступила в редакцию 06.05.96.

УДК 615.31:616-005.4

Г.С. ПОЛЮХОВИЧ, В.А. КОСТЮК

О ТАКТИКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕПЕРFUЗИИ МИОКАРДА

Antiarrhythmic action of nitric oxide, some antiradical agent (SOD, o-benzoquinone OBQ) and their complexes was studied during myocardial reperfusion in rats with transient coronary artery occlusion. SOD+NO complex and OBQ+NO complex imparticular showed the most protective effect probably due to supplement of SOD/OBQ antiradical action by the vasodilation NO influence.

Нарушения кровообращения в отдельных органах и тканях (ишемия) и последующее его восстановление (реперфузия) часто встречаются при закупорке и болезнях сосудов, во время операций на сердце и сосудах, при трансплантации органов. Ранее реперфузия рассматривалась практической медициной только как восстановительный процесс, обеспечивающий возвращение органа к нормальному функциональному состоянию. Однако в последнее время эта точка зрения коренным образом пересмотрена. По мнению знаменитого американского кардиолога Браунвальда [1], реперфузия – обоюдоострый меч. С одной стороны, без нее ишемические ткани некротизируются, а с другой – она может повреждать клетки, пережившие ишемию. Основным повреждающим фактором в условиях реперфузии считают образование активных форм кислорода (АФК) и активацию свободнорадикальных процессов. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют как о генерации АФК при реперфузии различных органов, в том числе сердца [2], так и о хорошем кардиопр-

текторном эффекте супероксиддисмутазы (СОД) [3,4] и различных по структуре низкомолекулярных антиоксидантов – альфа-токоферола [5], ионола [6], производных 1,4-дигидропиридина [7], орто-бензохинона [8].

Определенный вклад в патогенез ишемии-реперфузии органов и тканей вносит, по-видимому, вырабатываемый эндотелием сосудов и клетками крови монооксид азота (NO), радикал, способный с большой скоростью реагировать с анион-радикалом кислорода. Важнейшими физиологическими функциями NO являются поддержание нормального уровня вазодилатации, в частности в постокклюзионный период – обеспечение быстрой компенсаторной реакции сосудов [9], и предотвращение тромбозов [10]. Расхождение монооксида азота в реакции с супероксидным радикалом, активно продуцируемым в постишемический период, может привести к спазмированию сосудов и развитию вторичной ишемии. Более того, высокотоксичный продукт этой реакции пероксинитрит и образующийся при его разложении гидроксильный радикал вносят, возможно, основной вклад в реперфузионное повреждение клеток [11].

На основании изложенных представлений мы предположили, что если свободнорадикальные повреждения и дефицит NO, обусловленные гиперпродукцией АФК, являются молекулярной основой реперфузионных нарушений ритма сердца, то, следовательно, комбинации антирадикальных агентов и NO могут наиболее эффективно обеспечить переход от реперфузионного повреждения к реперфузионному восстановлению миокарда и нормализовать ритмическую активность. Экспериментальному подтверждению этой рабочей гипотезы посвящена данная работа. В качестве антирадикальных агентов использовали фермент супероксиддисмутазу и 4-[N-натрий-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)]-сульфаниламидо-5-метокси-1,2-бензохинон (ОБХ), который в биологических системах легко восстанавливается в соответствующий диоксибензол – эффективную ловушку свободных радикалов [12].

Материал и методика

Исследования выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 150–250 г, находящихся под тиопенталовым наркозом (100 мг/кг массы тела, внутривенно) в условиях искусственной вентиляции легких. Экспериментальную ишемию-реперфузию миокарда создавали окклюзией левой коронарной артерии на 2 мм ниже ее основания [13] в течение 30 мин с последующим съемом лигатуры и восстановлением кровотока. Исследуемые вещества вводили подкопным животным в поверхностную вену бедра за 2 мин до начала реперфузии: ОБХ на дистиллированной воде в дозе 50 мг/кг массы тела, СОД на физиологическом растворе в дозе 2 и 4 мг/кг массы тела, NO-содержащий раствор готовили *ex tempore* по методике [14] на основе L-цистеина и нитрита натрия. Время полураспада NO в конечном растворе составляет 3 мин, время полного распада – около 2 ч. В случае комплексных инъекций (ОБХ и СОД, ОБХ и NO, СОД и NO) вещества вводили последовательно. Животным двух контрольных групп за 2 мин до реперфузии вводили физиологический раствор (контроль) или конечный NO-содержащий раствор, выдержанный не менее 2 ч (контроль 2).

Нарушения сердечного ритма идентифицировали электрографически (при монополярном отведении с эпикардимальной поверхности левого желудочка) и электрокардиографически (в 1-ом стандартном отведении). Учитывали основные формы желудочковых аритмий и проводили статистический анализ их встречаемости (в процентах) по качественным признакам с использованием альтернативной вариации [15].

Использовали фармакологический препарат СОД (орготенин) с удельной активностью 3000 ед/мг фирмы Grunenthal (Германия), L-цистеин фирмы Sigma (США), ОБХ синтезировали по методу [16] в НИЛ при кафедре физиологии человека и животных Белгосуниверситета.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные при изучении действия СОД и ОБХ (введенных в конце 30-минутной окклюзии левой коронарной артерии) на реперфузионные нарушения ритма, представлены на рис. 1. У контрольных крыс постишемическая реперфузия в первую минуту индуцировала максимальное количество

транзитных желудочковых аритмий (экстрасистолия встречалась в 75% случаев, тахикардия – в 87,5, трепетание – в 50%), исчезающих к 4-й мин (рис.1,а). Под влиянием СОД сердечный ритм частично нормализовался, при этом из двух исследованных доз – 2 и 4 мг/кг – последняя была более эффективной (рис.1,б,в). В дозе 4 мг/кг СОД полностью снимала наиболее опасные нарушения ритма – желудочковые трепетания и достоверно снижала в первую минуту реперфузии встречаемость желудочковой тахикардии и экстрасистол, тем не менее в 50% случаев сохранялись тахикардия на 1-й мин и экстрасистолия на 2-й.

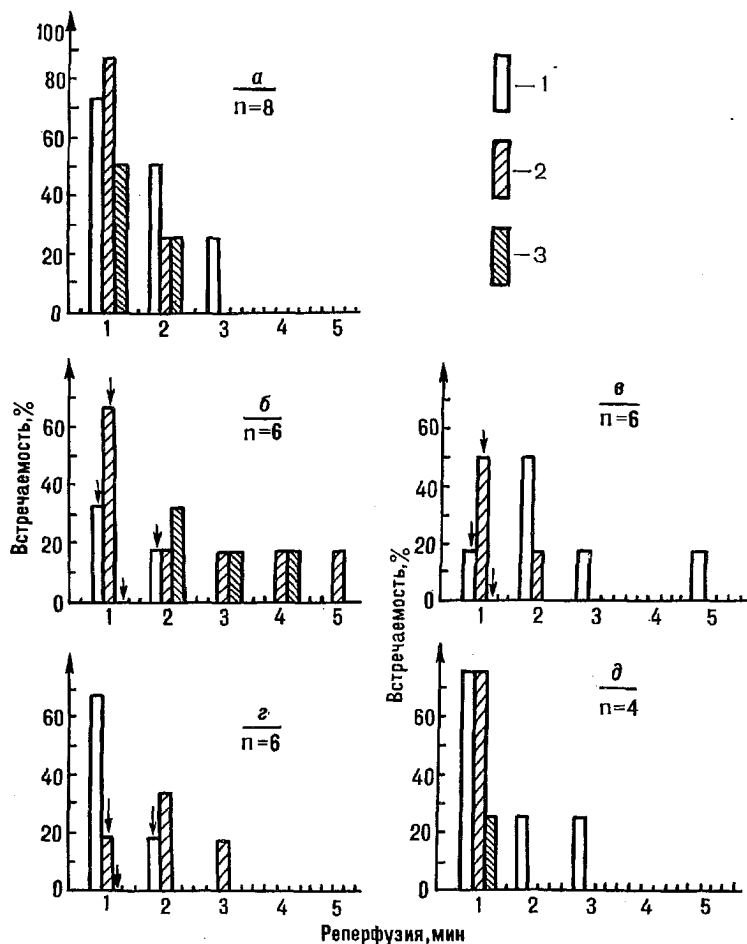


Рис.1. Влияние СОД, ОБХ и комплекса СОД + ОБХ на развитие реперфузионных желудочковых аритмий после 30-минутной коронароокклюзионной ишемии левого желудочка сердца белых крыс. Препараты вводили внутривенно за 2 мин до начала реперфузии:

а) контроль, б) введение СОД (2 мг/кг), в) введение СОД (4 мг/кг), г) введение ОБХ (50 мг/кг), д) введение СОД (4 мг/кг) плюс ОБХ.
Желудочковые аритмии: 1 – экстрасистолия, 2 – тахикардия, 3 – трепетание; ↓ – достоверное снижение по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Ранее было показано [8], что ОБХ в дозе 50 мг/кг, введенный до коронароокклюзии, не предупреждал развития аритмогенного состояния ишемизированного миокарда, но снижал вероятность реперфузионных аритмий. Применение ОБХ в той же дозе за 2 мин до снятия лигатуры также положительно влияло на реперфузионное восстановление миокарда: не воспроизводилось желудочковое трепетание и сводилось к минимуму количество тахикардий на 1-й мин и экстрасистол – на 2-й при $p < 0,05$ (рис.1,г).

Защитный эффект комплексного введения СОД (4 мг/кг) и ОБХ был аналогичен их действию при раздельном применении (рис.1,д). Вероятно, СОД и ОБХ не дополняют друг друга потому, что действуют на одну и ту же мишень, а

именно на анион-радикал кислорода, причем в выбранных дозах каждый из них отдельно делает это с максимальным эффектом.

Контролем к экспериментальным группам, где изучалось влияние монооксида азота, служили крысы, которым до начала реперфузии миокарда вводили выдержанный не менее 2 ч NO-содержащий раствор (контроль 2). Раствор имеет кислую реакцию, поэтому в контроле 2 реперфузионные нарушения электрической активности миокарда развивались с задержкой и были растянуты во времени по сравнению с контрольной группой: желудочковые аритмии появлялись на 2-й мин, на 3-й встречались с максимальной частотой (экстрасистолия – 83,3%, тахикардия – 50%), затем постепенно затухали (рис.2,а). Под влиянием NO почти у половины животных (45,5%) реперфузионные желудочковые нарушения ритма отсутствовали, у другой половины их было не меньше чем в контроле 2, к тому же отмечались вспышки трепетания миокарда. Суммарный анализ показал достоверное снижение желудочковой экстрасистолии (до 27–36%) на 2–5-й мин и тахикардии (до 9%) на 3–4-й мин реперфузии (рис.2,б). По-видимому, действие экзогенного NO зависит от его базового эндогенного уровня в организме испытуемого животного: гиперстимуляция монооксидом азота в условиях интенсивной продукции супероксидного радикала может давать токсический эффект за счет образования пероксинитрита и гидроксильного радикала, о чем говорилось выше.

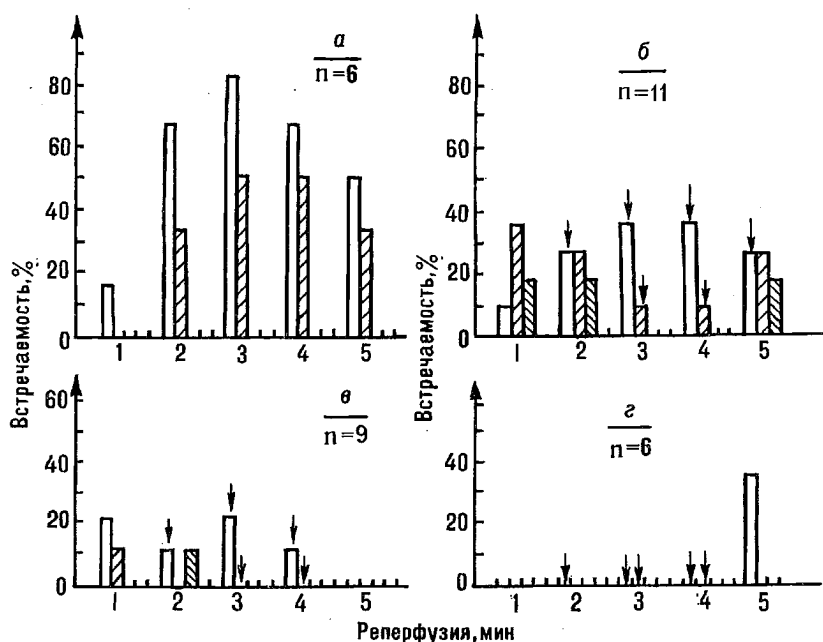


Рис.2. Влияние монооксида азота, введенного отдельно или совместно с СОД или ОБХ, на развитие реперфузионных желудочковых аритмий после 30-минутной коронаро-окклюзионной ишемии левого желудочка сердца белых крыс.

Препараты вводили внутривенно за 2 мин до начала реперфузии:

а) контроль 2, б) введение NO, в) введение NO и СОД (4 мг/кг), г) введение NO и ОБХ (50 мг/кг);

↓ – достоверное снижение по сравнению с контролем 2 ($p < 0,05$).

Обозначения те же, что и на рис.1

На фоне комплексного воздействия СОД (4 мг/кг) и NO (рис. 2,в) нарушения электрической активности, вызываемые реперфузией миокарда, заметно и достоверно уменьшались как по сравнению с контролем 2, так и относительно СОД и NO, вводимых раздельно: встречаемость желудочковой тахикардии на 1-й мин и экстрасистолии на 2–4-й мин падала почти до 11%, трепетание не развивалось.

Комплексное введение ОБХ и NO (рис.2,г) настолько стабилизировало миокард левого желудочка, что эктопические очаги реперфузионного происхождения в нем не возникали.

Таким образом, из всех исследованных соединений (СОД, ОБХ, NO) и их комбинаций (СОД + ОБХ, СОД + NO, ОБХ + NO) наибольшее антиаритмиче-

ское действие в период реперфузии миокарда оказывали комплексы СОД + NO и особенно ОБХ + NO, вероятно, благодаря суммированию различных по механизму действия эффектов каждого из компонентов в отличие от комплекса СОД + ОБХ, где оба компонента с максимальным эффектом действуют на одну и ту же мишень — анион-радикал кислорода. Полученные результаты подтверждают наше предположение: в постишемическом миокарде защитный эффект антирадикальных соединений, активно убирающих супероксидные радикалы, дополняется действием монооксида азота, который в данных условиях не расходуется на реакцию с АФК, а нормализует коронарный кровоток в зоне повреждения, что, в целом, способствует быстрому реперфузионному восстановлению миокарда.

1. Braunwald E. // *Circulation*. 1988. V.77. P.13.
2. Flaherty J.L., Weisfeldt M.L. // *Free Radical Biology and Medicin*. 1988. V.5. P.409.
3. Zweier J.L., Rayburn B.K., Flaherty J.T. // *J. Clin. Invest*. 1987. V.80. P.1728.
4. Bernier M., Hearse D.J., Manning A.S. // *Circ. Res*. 1986. V.58. P.331.
5. Полюхович Г.С., Васильева Л.П., Маслова Г.Т. и др. // *Вопр. мед. химии*. 1991. Т.37. №4. С.54.
6. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М., Уголев А.А. и др. // *Кардиология*. 1980. Т.20. №10. С.81.
7. Велена А.Х., Дубур Г.Я. // *Тез. докл. II Всесоюзного симпозиума*, 20 ноября 1978. М., 1978. С.70.
8. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Maslova G.T., Poluhovich G.S. // *Free Radical Biology and Medicin*. 1994. V.16. P.10.
9. Unthank J.L., Nixon J.C., Dalsing M.C. // *Am. J. Physiol.* 268 (Heart Circ. Physiol. 37). 1995. P. H2523.
10. Monkada S., Radomski M.W., Palmer R.M.J. // *Biochemical Pharmacology*. 1988. V.37. P.2495.
11. Beckman J.S., Beckman T.W., Chen J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990. V.87. P.1620.
12. Костюк В.А., Лунец Е.Ф. // *Биохимия*. 1983. Т.48. 1491.
13. Selye H., Bajusz E., Grasso F. // *Angiology*. 1960. №11. P.398.
14. Kurreny D.E., Moroz L.L., Turner R.W. et al. // *Neuron*. 1994. V.13. P.315.
15. Рокицкий П.Ф. *Биологическая статистика*. 1967.
16. Wanzlick H.W., Jahnke U. // *IV Basen — Katalysierte alkoholaddition in situ erzeugte o-chinone*. *Chem. Ber*. 1964. V.101. P.3744.

Поступила в редакцию 29.05.96.