

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Е.В.Блинова, Е.Д.Гогина, Н.М.Филатова, Л.В.Пивкина, Д.С.Блинов,
М.В.Вертянкин, В.Н.Садовников, Л.В.Ванькова, А.Б.Лебедев**

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУКЦИНАТА МАГНИЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск

С целью изучения антиаритмической активности магниевой соли с замещенной анионной группировкой у животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом проведены на беспородных кошках и собаках, наркотизированных тиопентал-натрием.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, сахарный диабет, стрептозотоцин, ишемия, реперфузия, магния сукцинат, лидокаина гидрохлорид

To study antiarrhythmic activity of a magnesium salt with the substituted anion group in animals with Streptozotocin-induced diabetes mellitus, experiments were carried out on mongrel cats and dogs anesthetized by Thiopental Sodium.

Key words: cardiac arrhythmias, diabetes mellitus, Streptozotocin, ischemia, reperfusion, Magnesium succinate, Lidocaine hydrochloride.

Проблема совершенствования фармакотерапии нарушений сердечного ритма до настоящего времени не потеряла своей актуальности [1]. К новым лекарственным средствам, обладающим антиаритмической активностью, предъявляется ряд требований, включающих большую широту терапевтического действия, отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику и др. [2]. В связи с этим одним из направлений поиска антиаритмиков является синтез новых веществ на основе кибернетических моделей прогнозирования эффекта, в том числе и за счет модификации структуры классических антиаритмических средств. Поэтому целью работы явилось изучение антиаритмической активности магниевой соли с замещенной анионной группировкой на моделях подострых и транзиторных ишемических нарушений ритма сердечной деятельности у животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных кошках массой 1,8-4,5 кг и собаках массой 7-15 кг обоего пола, наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг внутривенно). Инсулинозависимый сахарный диабет воспроизводили однократной внутривенной инъекцией стрептозоточина («SIGMA», Швейцария) в дозе 15 мг/кг. Через 14 суток у животных на фоне стойкой гипергликемии моделировали ишемические нарушения ритма сердца.

Ранние окклюзионный и реперфузионный аритмии воспроизводили в условиях искусственной легочной вентиляции (РО-2, Россия) по методу G.A.S.Manning et al. (1986) [5]. Продолжительность ишемии составляла 30 минут, реперфузии - 15 минут. Регистрацию ЭКГ проводили во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа ЭКБТ-02 (Россия), визуальное наблюдение вели по монитору осциллографа ОСИ-01 (Россия). Изучаемые вещества вводили внутривенно в течение 2 минут за 5-10 минут до окклюзии коронарной артерии в 0,9% растворе хлорида натрия, объемом

не более 5 мл. Контрольной группе животных инъецировали 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Поздние ишемические аритмии моделировались путем перевязки коронарной артерии у находящихся на управляемом дыхании собак [4]. Через 24-36 часов у подопытных бодрствующих животных развивалась стойкая желудочковая аритмия III-V градации по Lowp. С целью ее устранения в бедренную вену под контролем ЭКГ болюсом вводили растворы исследуемых веществ в изотоксических дозах. Об эффективности судили по исчезновению аритмии либо снижению эктопической активности. Длительность действия оценивали по продолжительности полного или частичного противоаритмического эффекта.

В работе использовали оригинальное вещество магния сукцинат (субстанция, ОАО «ВНЦ БАВ», Россия). В качестве препарата сравнения использовали официальный раствор лидокаина гидрохлорида («ICN Полифарм», Россия - ампулы по 2 мл 2% раствора). Вводимые дозы магния сукцината и препарата сравнения были пропорциональны 5% от показателя острой токсичности LD₅₀, установленного в опытах на мышах при внутривенном введении, с учетом правил межвидового биологического переноса доз. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом хи-квадрат и t-критерия Стьюдента для независимых выборок [3].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе нашего исследования изучена антиаритмическая активность магния сукцината в условиях транзиторного (ишемического и реперфузионного) аритмогенеза у кошек с инсулинозависимым сахарным диабетом (табл. 1). Контрольная серия экспериментов проведена на 27 животных. Через 18±3 мин. после перевязки коронарной артерии у 85% животных зарегистрирована желудочковая аритмия, частота которой в среднем составила 103±34 эктопических комплексов в минуту, при общей частоте сердечной деятель-

Антиаритмическая активность магния сукцината на модели окклюзионных и реперфузионных аритмий у кошек с сахарным диабетом

	Всего, n	НРС после ОКА, n	НРС после РКА, n	
			ЖА	ФЖ
Контроль	27	21	22	12
Лидокаин, 10 мг/кг	6	5	0*	0*
Магния сукцинат, 50 мг/кг	6	2*	0*	0*

где, n - число животных, НРС - нарушения ритма сердца, ОКА и РКА - окклюзия и реперфузия коронарных артерий, * - различия при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$ (хи-квадрат)

ности 177 ± 14 в минуту. Аритмия в большинстве случаев сохранялась на протяжении всего последующего наблюдения. В 5 случаях (23%) через 18 ± 2 минут возникла летальная фибрилляция желудочков. Восстановление коронарного кровотока (через 30 минут после окклюзии) сопровождалось во всех случаях нарушением ритма сердечной деятельности. У 12 животных (57%) возникла фибрилляция желудочков, в остальных же случаях регистрировалась желудочковая тахикардия. Реперфузионные нарушения ритма сердца, в том числе и фибрилляция желудочков, возникали через 3 ± 1 секунды после восстановления проходимости коронарной артерии и продолжались в среднем 116 ± 24 секунд, спонтанно переходя в синусовый ритм.

Лидокаин изучен в дозе 10 мг/кг (n=6). При этом ранние ишемические аритмии возникли у 5 животных (78%) в среднем через 19 ± 6 минут после постановки опыта, а у 1 (14%) животного - развилась фибрилляция желудочков. Несмотря на то, что в представленной дозе лидокаин не показал достоверного противоаритмического эффекта, эктопическая активность на фоне его введения заметно снижалась (57 ± 8) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). После восстановления коронарного кровотока лидокаина гидрохлорид, введенный в дозе 10,0 мг/кг (n=6) предупреждал развитие реперфузионных аритмий у всех животных с сахарным диабетом.

На фоне инъекции 50 мг/кг магния сукцината у 33% из подопытных кошек возникли НРС после лигирования коронарной артерии ($p < 0,05$). На фоне реперфузионного аритмогенеза вещество эффективно предотвращало генерацию нарушений ритма, при этом нами отмечен полный противofiбрилляторный эффект. На втором этапе исследования в опытах на собаках со

стрептозотоциновым сахарным диабетом изучена купирующая способность и продолжительность противоаритмического действия магния сукцината (табл. 2). После введения 10 мг/кг лидокаина гидрохлорида (n=6) внутривенно мы отмечали, что у 2 животных (33%) развивался полный противоаритмический эффект, причем, буквально «на конце иглы». В остальных случаях также в процессе введения значительно снижалась частота эктопической активности, составляв-

Таблица 2.

Антиаритмическая активность магния сукцината в позднюю стадию экспериментального инфаркта миокарда у собак со стрептозотоциновым сахарным диабетом

	n	Исходно		ААЭ	
		ЧСС, М±m	ЧЭС, М±m	Полный, n (%)	Частичный, n (%)
Контроль	6	207±16	169±35	0 (0)	0 (0)
Лидокаин 10 мг/кг	6	218±12	176±24	2 (33)*	4 (67)*
Магния сукцинат 50 мг/кг	6	198±7	165±18	3 (50)*	3 (50)*

где, ЧСС и ЧЭС - частота сердечных и эктопических сокращений (уд/мин), ААЭ - антиаритмический эффект, n - число животных в серии; * - различия при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$ (хи-квадрат).

шая на 2-е сутки после перевязки коронарной артерии в среднем 176 ± 24 в минуту. Продолжительность полной антиаритмической активности составила не более 6 минут, частичное подавление эктопической импульсации продолжалось несколько дольше и максимально составляло 17 минут.

При внутривенном введении магния сукцината (50 мг/кг) полное прекращение аритмии и восстановление синусового ритма мы наблюдали сразу после введения у 3 животных (50%), которое продолжалось в течение от 25 и до 34 минут соответственно. Частичное подавление эктопической активности зарегистрировано нами у 3 собак (50%), причем, частота эктопических сокращений снижалась с 148 ± 31 в минуту до введения до 39 ± 18 после инъекции магния сукцината. Средняя продолжительность частичной антиаритмической активности составляла 88 ± 21 минуту.

Таким образом, янтарнокислая соль магния при внутривенном введении животным с сахарным диабетом в изотоксической дозе предотвращает формирование транзиторных ишемических и реперфузионных нарушений ритма сердца. Продолжительность купирующего антиаритмического действия вещества при однократном введении составляет от 25 до 88 минут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев В.Н., Стеклов В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма и проводимости. - М.: «Медпрактика», 2000. - 165 с.
2. Каверина Н.В. Антиаритмические средства: итоги и перспективы // Эксп. и клинич. фармакол. - 1994. - №6. - С. 12-15.
3. Закс Л. Статистическое оценивание. М. Статистика, 1978. - 598 с.

4. Harris A.S. Delayed development of ventricular ectopic rhythm following experimental coronary occlusion. // *Circulation Res.* - 1950. - Vol.1. - N6. - P.1318-1328.
5. Manning G.A.S., Grome R., Istcol K. et al. Reperfusion induced ventricular fibrillation. Modification by pharmacological agents // *Adv. Myocardiol.* - Vol. 6. - New York, London, 1985. - P. 515-522.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУКЦИНАТА МАГНИЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.В.Блинова, Е.Д.Гогина, Н.М.Филатова, Л.В.Пивкина, Д.С.Блинов, М.В.Вертянкин, В.Н.Садовников, Л.В.Ванькова, А.Б.Лебедев

С целью изучения антиаритмической активности магниевой соли с замещенной анионной группировкой на моделях подострых и транзиторных ишемических нарушений ритма сердца (НРС) у животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом выполнены опыты на беспородных кошках массой 1,8-4,5 кг и собаках массой 7-15 кг обоего пола, наркотизированных тиопентал-натрием (50 мг/кг внутривенно). Инсулинозависимый сахарный диабет воспроизводили однократной внутривенной инъекцией стрептозотоцина в дозе 15 мг/кг. Через 14 суток у животных на фоне стойкой гипергликемии моделировали НРС. Ранние окклюзионный и реперфузионные аритмии воспроизводили в условиях искусственной легочной вентиляции, продолжительность ишемии составляла 30 минут, реперфузии - 15 минут. Поздние ишемические аритмии моделировались путем перевязки коронарной артерии у находящихся на управляемом дыхании собак. В контрольной группе через 18±3 мин. после перевязки коронарной артерии у 85% животных зарегистрирована желудочковая аритмия (ЖА). В 5 случаях (23%) через 18±2 минут возникала летальная фибрилляция желудочков (ФЖ). При восстановлении коронарного кровотока у 12 животных (57%) возникала ФЖ, в остальных же случаях регистрировалась желудочковая тахикардия (ЖТ). На фоне инъекции 50 мг/кг магния сукцината у 33% из подопытных кошек возникли НРС после лигирования коронарной артерии ($p < 0,05$). На фоне реперфузионного аритмогенеза вещество эффективно предотвращало ЖТ и ФЖ. У собак со стрептозотоциновым сахарным диабетом при внутривенном введении магния сукцината (50 мг/кг) полное прекращение аритмии и восстановление синусового ритма наблюдали сразу после введения у 3 животных (50%) и частичное подавление эктопической активности у 3 собак (50%), причем, частота эктопических сокращений снижалась с 148±31 в минуту до введения до 39±18 после инъекции магния сукцината. Таким образом, янтарнокислая соль магния при внутривенном введении животным с сахарным диабетом предотвращает формирование транзиторных ишемических и реперфузионных НРС.

ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF MAGNESIUM SUCCINATE AT THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS IN EXPERIMENTS

E.V. Blinova, E.D. Gogina, N.M. Filatova, L.V. Pivkina, D.S. Blinov, M.V. Vertyankin, V.N. Sadovnikov, L.V. Vankova, A.B. Lebedev

To study antiarrhythmic activity of a magnesium salt with the substituted anion group on the models of sub-acute and transient ischemic cardiac arrhythmias in animals with Streptozotocin-induced diabetes mellitus, experiments were carried out on mongrel cats (body mass: 1.8-4.5 kg) and dogs (body mass: 7-15 kg) of both sexes anesthetized by Thiopental Sodium (50 mg/kg intraperitoneally). Insulin-dependent diabetes mellitus was induced by a single intraperitoneal injection of Streptozotocin in a dose of 15 mg/kg. In 14 days, at the background of stable hyperglycemia, cardiac arrhythmias were modeled on the animals. Early occlusion and reperfusion arrhythmias were modeled in the conditions of artificial pulmonary ventilation, with the duration of ischemia of 30 min and duration of reperfusion of 15 min. Late ischemic arrhythmias were modeled by ligation of coronary artery in dogs under controlled ventilation.

In the control group, in 18±3 min after ligation of coronary artery, ventricular arrhythmias were recorded in 85% of animals. In 5 cases (23%), in 18±2 min, lethal ventricular fibrillation occurred. Upon the coronary circulation recovery, ventricular fibrillation developed in 12 animals (57%); in other cases, ventricular tachycardia was recorded. At the background of injection of 50 mg/kg of Magnesium succinate, in 33% of study cats, cardiac arrhythmias appeared after ligation of coronary artery ($p < 0.05$). During the reperfusion arrhythmogenesis, the compound effectively prevented both ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. In dogs with Streptozotocin-induced diabetes mellitus, upon intravenous administration of Magnesium succinate (50 mg/kg), the complete termination of arrhythmias and the sinus rhythm recovery was observed immediately in 3 animals (50%) and partial suppression of ectopies, in 3 animals (50%); the ectopic rate decreased from 148±31 bpm before infusion to 39±18 bpm after the Magnesium succinate infusion. Thus, Magnesium succinate when administered intravenously to the animals with diabetes mellitus prevents the development of transient ischemic and reperfusion cardiac arrhythmias.