

**Студнева Ирина Михайловна**

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник

**Шульженко Валентин Сергеевич**

старший научный сотрудник

ФГБУ «Российский кардиологический научно-  
производственный комплекс» Минздрава России

г. Москва

## **«ОКСАКОМ» В КАРДИОПЛЕГИЧЕСКОМ И РЕПЕРФУЗИОННОМ РАСТВОРЕ УЛУЧШАЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ИШЕМИЗИРОВАННОГО СЕРДЦА**

***Аннотация:** целью работы было изучение эффективности защиты от ишемического/реперфузионного (И/Р) нарушения функции сердца при использовании препарата «Оксаком» (динитрозильного комплекса железа с восстановленным глутатионом, Окс), введённого в состав кардиоплегического или реперфузионного раствора. Использована модель изолированных сердец крыс (ИСК), подвергнутых воздействию глобальной ишемии и реперфузии. Кардиоплегию осуществляли раствором Госпиталя Св. Томаса №2 (РГСТ). Введение в коронарную систему Окс в составе РГСТ до ишемии или в раствор Кребса (РК) в начале реперфузии (после кардиоплегии и ишемии) улучшало восстановление коронарной, сократительной и насосной функции левого желудочка (ЛЖ) ИСК. Результаты указывают на возможность уменьшения степени И/Р нарушений функции сердца при использовании Окс в кардиохирургии.*

***Ключевые слова:** изолированное сердце крысы, кардиоплегия, глобальная ишемия, реперфузия, Оксаком.*

Способность оксида азота (NO) уменьшать функциональные нарушения сердца при ишемии и реперфузии указывает на возможность использования экзогенных доноров NO в качестве компонентов кардиоплегических растворов (КПР). Поскольку действие доноров NO в условиях кардиоплегической оста-

новки сердца практически не изучено, это ограничивает применение такого подхода для защиты сердца во время кардиохирургических операций. Ранее нами было показано, что динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с восстановленным глутатионом  $\{(GS^-)_2Fe^+(NO^+)_2\}^+$ , стабилизированные декстраном, уменьшают экспериментальное И/Р нарушение функции сердца крысы [1; 2] и оказывают гипотензивное действие при внутривенном введении животным *in vivo* [3]. Эти эффекты связаны с выделяющимся из ДНКЖ NO и его депонированием в миокарде, а также с действием входящих в его состав биологически активных соединений – декстрана, глутатиона и нитрозоглутатиона. На основе ДНКЖ с глутатионом в ФГБУ «РКН КП» МЗ РФ создан препарат, получивший название «Оксаком» (Окс) для использования в качестве гипотензивного средства. Эффективность этого препарата в условиях фармако-холодовой кардиоплегии до настоящего времени остается не исследованной. В связи с этим целью настоящей работы было выяснить целесообразность включения Окс в состав КПП и реперфузионных растворов на модели ИСК.

#### *Материалы и методы*

*Препарат «Оксаком».* Использован препарат, произведенный на экспериментальном предприятии медико-биологических препаратов ФГБУ «РКН КП» МЗ РФ.

*Перфузия изолированного сердца крысы.* Опыты выполнены на сердцах крыс-самцов Wistar ( $350 \pm 40$  г). У наркотизированных уретаном (в/б 1,25 мг/кг массы тела) животных извлекали сердце и перфузировали ретроградно по Лангендорфу в течение 10–15 мин стандартным раствором Кребса (РК) с 11 мМ глюкозы, насыщенным карбогеном (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>), pH  $7,4 \pm 0,1$  при 37°C, в условиях постоянного перфузионного (аортального) давления 60 мм рт. ст. После вымывания крови из коронарных сосудов и полостей сердца осуществляли антеградную по Нийли перфузию при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт. ст. и среднем перфузионном давлении 60 мм рт. ст. Давление в аорте и левом желудочке (ЛЖ) регистрировали при помощи тензометрических датчиков Р 50, монитора SP 1405 и регистратора SP 2010 (Gould Statham, США).

Показателем интенсивности сократительной функции (ИСФ) ЛЖ служило произведение частоты сокращений сердца (ЧСС) на развиваемое давление (РД, разность между систолическим и минимальным диастолическим давлением). Насосную функцию (НФ) ЛЖ оценивали по величине минутного объема (МО, сумме аортального объема и коронарного потока). Величина коронарного потока (КП) характеризовала функцию коронарной системы.

*Протокол опытов.* После 20-мин антеградной перфузии регистрировали исходные показатели функции сердца.

1. В контрольной группе (К) после стабилизации функции ЛЖ проводили 5-минутную инфузию РГСТ (25°C) в аорту с постоянной скоростью 4 мл/мин. Состав РГСТ был следующим (в мМ): NaCl – 120,0; KCl – 16,0; MgCl<sub>2</sub> – 16,0; CaCl<sub>2</sub> – 1,2; NaHCO<sub>3</sub> – 10,0; осмолярность 285 мОсм/л; pH 7,8 при 25°C. Далее сердца подвергали 40-мин глобальной ишемии (37°C), за которой следовали повторная 5-мин ретроградная инфузия стандартного РК и 25-мин антеградная реперфузия сердца.

2. В опытах группы КО (кардиоплегия + Окс) в РГСТ добавляли Окс для получения концентрации 75, 100, 250 или 500 мкМ в инфузате, введенном до ишемии. В остальном протокол опытов не отличался от контрольного.

3. В группе опытов РО (реперфузия + Окс) Окс добавляли в РК после ишемии и предшествующей ей инфузии РГСТ. Концентрации Окс в инфузате были такими же, как в группе КО.

*Статистическая обработка.* Приведенные значения выражены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения. Различия между группами подтверждали, применяя дисперсионный анализ (ANOVA), методом множественных сравнений с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. При сравнении нескольких групп с контролем использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми отличия считали при  $p < 0,05$ . Использован пакет программ SigmaPlot 11.2 (SysStat, США).

### *Результаты и обсуждение*

В контроле и в группе РО при переходе от исходной антеградной на ретроградную инфузию РГСТ с объёмной скоростью 4 мл/мин НФ прекращалась, перфузионное давление падало вдвое и КП уменьшался в 4–5 раз, в результате чего через 5 мин ИСФ снижалась в 9–10 раз. Добавление к РГСТ или к РК Окс не влияло на скорость и характер изменений основных показателей функции во время инфузии, выполненной до или после ишемии.

На восстановление показателей функции ишемизированного сердца в течение 25-мин антеградной реперфузии добавление Окс перед ишемией (КО) или после ишемии (РО) оказывало существенное воздействие. На рис. 1А представлены кривые дозо-зависимости восстановления МО – основного показателя НФ – от концентрации (75–500 мкМ) Окс, добавленного в РГСТ до ишемии (КО) или в РК в начале реперфузии (РО). Показано, что Окс в концентрации 100 мкМ в наибольшей степени восстанавливает МО – в среднем на 17 и 38% по сравнению с контролем для группы КО и РО, соотв. Эти результаты согласуются с полученными ранее данными, которые показывают, что, введение ДНКЖ после ишемии сопровождалось более эффективным восстановлением функции ишемизированного ИСК, чем при его использовании перед ишемией [1].

На рис.1Б представлено восстановление основных показателей КФ, СФ и НФ к 30-й мин реперфузии после кардиopleгии и 40-мин ишемии. В группах КО и РО использовали инфузат с 100 мкМ Окс, поскольку именно эта концентрация была наиболее эффективна. Показано, что восстановление КП, СФ и МО в группах КО и РО было достоверно выше, чем в контроле. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности использования препарата «Оксаком» в составе кардиopleгического и реперфузионного растворов для защиты сердца при кардиохирургических вмешательствах.

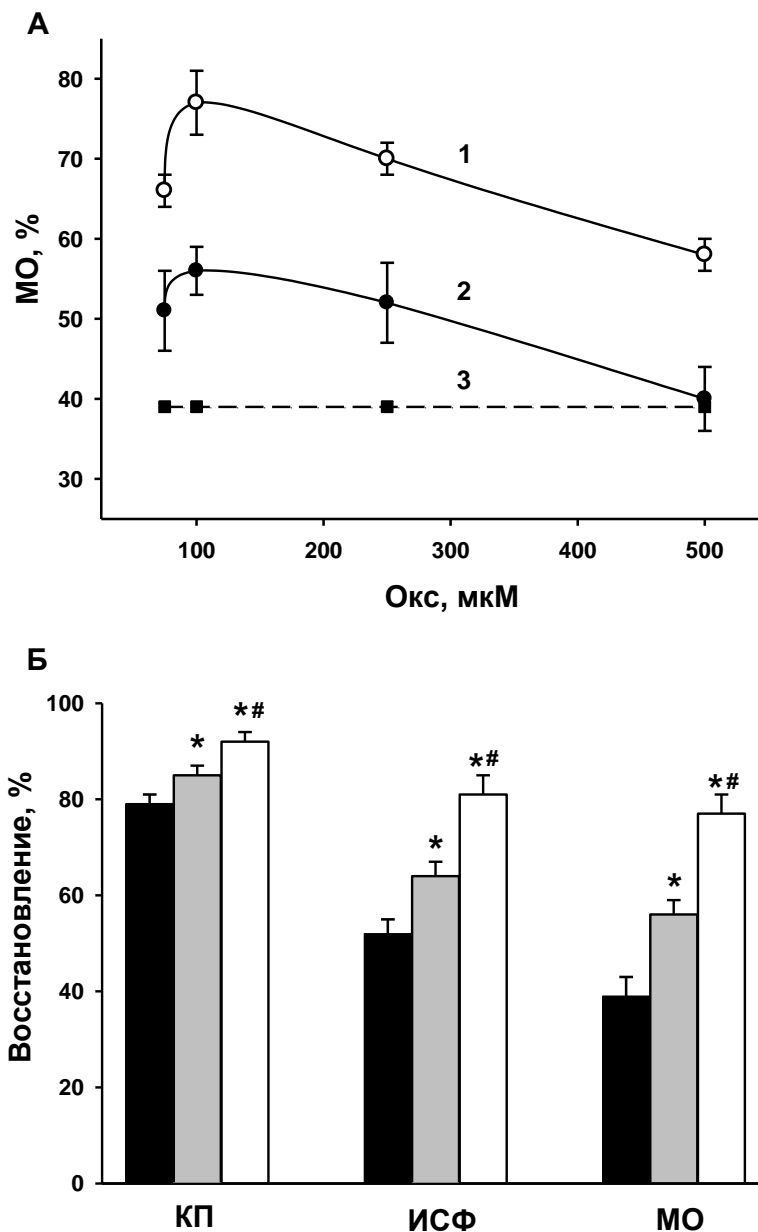


Рис. 1. Влияние Окс на восстановление функции сердца крысы при реперфузии после глобальной ишемии.

(А) Дозозависимое действие Окс на восстановление минутного объема (МО) сердца в % от исходного значения в конце реперфузии. 1 – КО; 2 – РО; 3 – К.

(Б) Влияние 100 мкМ Окс в РГСТ или РК на восстановление коронарного потока (КП), показателя интенсивности сократительной функции (ИСФ) и минутного объема (МО) в % от исходного значения в конце реперфузии.

Черные столбики – К, серые – КО, белые – РО. Приведены  $M \pm m$ , полученные в сериях из 10–12 опытов. Достоверно отличается ( $P < 0,05$ ) от: \* К, # КО

### ***Список литературы***

1. Писаренко О.И. Действие динитрозильного комплекса железа на метаболизм и клеточные мембраны ишемизированного сердца крысы / О.И. Писаренко, В.С. Шульженко, И.М. Студнева, Ю.А. Пелогейкина, А.Ф. Ванин // Кардиология. – 2009. – №49 (12). – С. 43–49.
2. Тимошин А.А. Защитное действие динитрозильных комплексов железа с глутатионом в условиях региональной ишемии миокарда крыс: Исследование методом микродиализа / А.А. Тимошин, Д.Ю. Дроботова, О.В. Цкитишвили, Л.И. Серебрякова, О.И. Писаренко, Э.К. Рууге, А.Ф. Ванин, Е.И. Чазов // Доклады РАН. – 2010. – №432(3). – С. 416–419.
3. Lakomkin V.L., Vanin A.F., Timoshin A.A., Kapelko V.I., Chazov E.I. Long-lasting hypotensive action of stable preparations of dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands in conscious normotensive and hypertensive rats. – Nitric Oxide 2007. – №16 (4). – P. 413–418.