

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 577.164.11.15:577.175.53.02.

ВИНОГРАДОВА
Татьяна Александровна

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРЕССА В КАРДИОЛОГИИ

14.00.06 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Гродно – 2004

Работа выполнена в Учреждении образования
«Гродненский государственный медицинский университет» МЗ РБ и
ГНУ «Институт биохимии НАН Беларуси»

Научные руководители: – доктор медицинских наук, профессор **Конколь К.Ю.**
– доктор медицинских наук, профессор **Волоевич В.П.**, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Волков Н.Ф.**, в Гродно

член - корреспондент НАНБ, доктор биологических наук, профессор **Мойсеенок А.Г.**, ГНУ «Институт биохимии НАН Беларуси», ведущий лабораторией витаминов и коферментов

Оппонирующая организация:

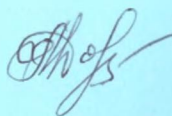
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Защита диссертации состоится 4 июня 2004 года в 14 часов на заседании Совета по защите кандидатских диссертаций К 03.17.02 при Гродненском государственном медицинском университете по адресу: 230015 г. Гродно, ул. Горького 80, тел 33-01-87.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Гродненского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 3 мая 2004 г.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



М.А. Добродей

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Стресс - это вынужденный и часто небезопасный способ существования живых систем (организмов) в неоптимальных условиях. Вопросы оптимизации стресса в практическом плане сейчас стоят достаточно остро в связи с ростом в последние годы стрессорной патологии, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аритмии, и т. п.), в результате повышения агрессивности среды обитания (манифестация экологического, экономического кризиса). Витамины, являясь мощными адаптогенами, позволяют организму противостоять суперстрессу, снижают актуальность раздражения, оптимизируют рабочую нагрузку на системы регуляции и тем самым препятствуют развитию болезней дисадаптации. Поэтому стресс и стрессорная патология - это ареалы действия, т.е. патофизиологическая ниша витаминов, а их отношение к стрессреализующим и стресслимитирующим системам - это квинтэссенция концепции витаминно-гормональных связей [Виноградов В.В., 2000], которая позволяет объяснить метаболическую активность вводимых витаминов вне терминов традиционного механизма, т.е. без привлечения коферментной гипотезы.

Некоферментную стратегию витаминотерапии, основанную на механизме гормонального опосредования действия витаминов, можно использовать в любой области медицины, где есть стрессобусловленная патология. В этом смысле одним из перспективных направлений является кардиология, где благодаря широко проводимым фундаментальным исследованиям влияния различных видов стресса на сердце доктрина патогенеза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все время обогащается новыми идеями. Поскольку развитие ССЗ характеризуется стойким преобладанием стрессреализующих систем над стресслимитирующими [Меерсон Ф.З., 1984], применение антистрессорных средств (витаминов) для их лечения представляется оправданным и патогенетически обоснованным

СВЯЗЬ РАБОТЫ С КРУПНЫМИ НАУЧНЫМИ ПРОГРАММАМИ. Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии Гродненского государственного медицинского университета и лаборатории биохимии эндокринных желез Института биохимии НАН Беларуси в рамках Государственной программы «Гомеостаз» по темам: 1) «Региональные медико-биологические последствия аварии на ЧАЭС. Тиреопатология» (номер госрегистрации 199941730) и 2) «Оптимизация патогенетической коррекции системных нарушений гомеостаза при стрессе и тиреопатологии» (номер госрегистрации 2001881)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Разработка способов оптимизации патогенетической коррекции системных нарушений гомеостаза при стрессе в эксперименте и клинике с помощью антистрессорных витаминов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Для достижения поставленной цели предполагалось:

1. На адекватной экспериментальной модели стрессорной кардиомиопатии (первичное поражение сердца) оценить кардиопротекторные потенции витамина В₁.

2. На моделях ишемической альтерации миокарда (эквивалент клинической кардиопатологии) оценить защитное действие витамина В₁ и изучить возможности клинического использования антистрессорной активности тиамин для повышения эффективности патогенетической терапии ИБС пропранололом.

3. В модельной системе *in vitro* оценить роль витамина С в обмене оксида азота и изучить возможности клинического использования NO-зависимой вазодилаторной активности аскорбиновой кислоты для повышения эффективности патогенетической коррекции стенокардии нитратами.

4. Изучить возможности клинического использования антистрессорных свойств витамина В₁ и NO-зависимой вазодилаторной активности витамина С для повышения эффективности патогенетической коррекции АГ пептидом

ОБЪЕКТ И ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ. Объект исследования: 340 крыс-самцов WISTAR CRL (WI) WUBR , а также 117 больных, из них: 60 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II в сочетании с артериальной гипертензией II степени, 12 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III и 45 больных с АГ I-II степени. Предмет исследования: роль тиамин и аскорбиновой кислоты в коррекции системных нарушений гомеостаза при стрессе в эксперименте и клинике

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ. В работе использованы морфометрические, электронномикроскопические, биохимические и клинические методы исследования. Диагноз АГ выставлялся по критериям принятым ВОЗ (1999), ИБС - по критериям принятым РНКЦ (бывшего ВКНЦ АМН СССР).

ГИПОТЕЗА. Новые представления о лимитирующей роли стрессиндуцированного нарушения биоэнергетики кардиомиоцитов и NO-генерирующей функции эндотелия в патогенезе ССЗ определяют пути их коррекции - целенаправленное воздействие на стрессреализующие и стресслимитирующие системы организма. Исходя из литературных данных [Виноградов В.В., 2000], что: витамин В₁ является антистрессором, активирует инсулярный аппарат поджелудочной железы, нормализует углеводный обмен и биоэнергетику; витамин С является антиоксидантом и снижает толерантность к нитратам, предполагалось, что сочетание данных витаминов с препаратами, применяемыми в лечении ИБС и АГ, в патогенезе которых присутствует стрессорный компонент, может дать аддитивный регулирующий эффект.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ определяется следующими впервые полученными результатами.

1. Гиперпродукция стресс-гормонов на фоне дефицита инсулина (транзиторный диабет напряжения) в фазу «истощения» (72 ч) иммобилизационного стресса вызывает несовместимые с жизнью повреждения миокарда. Тиамин снижает амплитуду стероидогенной реакции надпочечников при иммобилизационном стрессе, стабилизирует биоэнергетику миокарда.

уменьшает альтерацию внутриклеточных мембранных структур и предотвращает гибель животных через включение антистрессорного механизма инсулинового контроля гомеостаза. Кардиопротекторное действие витамина В₁ реализуется не по коферментному механизму (отсутствие в сердце свободных апоферментов и наличие буферного депо легкодоступного кофермента это полностью исключают), а через активацию важнейшей стресслимитирующей системы организма (инсулиногенез), которая повышает устойчивость миокарда к стрессиндуцированной ишемии.

2. На фоне введения тиамин (2 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки) четко выявляется отрицательный хроно- и инотропный эффект даже от небольшой (80 мг/сут) дозы пропранолола. Наблюдаемое в этих условиях урежение сердечного ритма и снижение минутного объема являются наиболее характерным результатом торможения стрессорной (симпатической) гипердинамии сердца за счет выигрывания пропранололом конкуренции у катехоламинов за β-адренорецепторы. По сути дела оба препарата являются эффективными антистрессорными средствами: тиамин ограничивает биосинтез, а пропранолол блокирует рецепцию стрессорных гормонов (катехоламинов) в сердце, что патогенетически обосновывает их сочетание в комплексном лечении ИБС.

3. Являясь сильным восстановителем, аскорбиновая кислота дозозависимо усиливает выделение NO из состава NaNO₂, нитроглицерина и крови больных ИБС, что зафиксировано с помощью реакции нитрозилирования дезоксигемоглобина, которая сопровождается характерным изменением его спектра поглощения. Это означает, что витамин С может быть использован в клинике для потенцирования лечебного действия NO-доноров (нитровазодилататоры).

Данные клинического обследования (боль, ЧСС, нарушения сердечного ритма) и ЭКГ-мониторинга (стабилизация положения электрической оси сердца) показывают, что АК существенно усиливает антиангинальные вазодилататорные эффекты нитратов и, тем самым, предотвращает развитие ишемической реакции в ответ на введение компламина. Активация аскорбиновой кислотой эндогенных NO-доноров и потенцирование ею антиангинальных эффектов экзогенного нитроглицерина позволяет увеличивать эффективность нитратотерапии и нитратопрофилактики стенокардии.

4. Витамины В₁ и С существенно увеличивают эффективность антигипертензивного действия небилета. Гипотензивный эффект во всех случаях был обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления и сопровождался позитивной динамикой основных параметров насосной функции сердца (снижение ЧСС, МРС, УРС), а также оптимизацией реологических свойств крови (снижение скорости и степени агрегации тромбоцитов). Ангиопротекторный механизм действия АК (восстановление функции эндотелия, освобождение NO из депо и снижение его деградация) может обуславливать потенцирование NO-составляющей антигипертензивной активности небилета. Оптимизация тиаминотерапии антигипертензивного эффекта

небилета лимитируется инсулинотропным действием витамина, которое реализуется через механизм аддитивного усиления антистрессорной активности β -блокаторов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ заключается в оптимизации комплексного лечения ИБС и АГ, в патогенезе которых присутствует стрессорный компонент. Фактически речь идет о новых показаниях к применению витаминов в лечебной практике. Позитивный опыт использования витаминов, обладающих антистрессорным действием при ИБС и АГ указывает не только на пути коррекции стрессобусловленных повреждений миокарда и эндотелия, но и способы их профилактики. Учитывая рост стрессорной патологии и опасность ее для здоровья населения Беларуси, проблема оптимизации стресса должна решаться централизованно, через создание и реализацию государственных оздоровительских программ, где научно обоснованная витаминoproфилактика стресса будет играть ключевую роль.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Гиперпродукция стресс-гормонов на фоне дефицита инсулина (транзиторный диабет напряжения) при истощающем иммобилизационном стрессе, несовместимые с жизнью морфофункциональные повреждения миокарда и защитная роль тиаминa.

2. Антистрессорный (некоферментный) механизм кардиотропного действия витамина B_1 и аддитивность антистрессорных кардиопротекторных эффектов тиаминa и β -блокаторов (пропранолол) при ИБС.

3. NO-зависимая компонента в механизме антистрессорного действия витамина C и потенцирование аскорбиновой кислотой лечебных эффектов NO-доноров (нитратов) при стенокардии.

4. Повышение ангиопротекторного действия небилета витаминами B_1 и C при артериальной гипертензии

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ. Автор принимал непосредственное участие в выполнении исследований по всем разделам диссертации, включая разработку методических подходов, организацию и проведение экспериментов и клинических исследований, статистическую обработку полученных данных, аналитический обзор литературы, обобщение и анализ полученных результатов. Тема работы и планы ее проведения предложены научными руководителями, которые принимали также участие в обсуждении результатов и их оформлении в виде статей.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ. Результаты исследований доложены и обсуждены на конференциях молодых ученых в 2002, 2003 гг. в Гродно, VII международном конгрессе польского общества кардиологов в 2003 г:

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ. Основные результаты работы опубликованы в виде 9 статей в отечественных и зарубежных рецензируемых журналах и 5 тезисов в сборниках докладов.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ. Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, изложения экспериментальных и клинических материалов (главы 1-4),

обсуждения полученных результатов, заключения и списка литературы. Диссертация изложена на русском языке на 141 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, и 27 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом диссертации являются результаты экспериментов, проведенных на 340 взрослых 3-4 месячных крысах-самцах линии Вистар (Wistar CRL (WI)WUBR), воспроизводства ИБХ НАН Беларуси, массой 150-200 г., а также данные клинических, функциональных и лабораторных исследований, полученные у 117 пациентов, из них 60 больных ИБС в сочетании с АГ, 12 больных ИБС и 45 – АГ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Иммобилизационный стресс. На 250 крысах-самцах изучалась временная динамика иммобилизационного стресса в течение 72 часов (иммобилизация животных на спине с фиксированными конечностями) [Селье, 1960]. Из них 100 крыс составили 5 групп по изучению временной динамики иммобилизационного стресса. Еще 50 крыс за неделю до иммобилизации подвергались 2-х сторонней адреналэктомии. С целью профилактики стрессорных повреждений 100 животным подкожно вводили тиамин (200 мг/кг за 24 часа до начала опыта, затем через каждые сутки иммобилизации и последний раз – за 2 часа до забоя). Контролем служили 30 животных, получавших 0,4 мл физ. раствора. Через 1, 12, 24, 48 и 72 ч от начала иммобилизации крыс декапитировали под эфирным наркозом.

В крови определяли содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) флуорометрическим методом, уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) радиоиммунным методом и глюкозу крови с помощью ферментных (глюкозооксидазных) электродов.

В каждой серии опыта сразу после забоя животных половина сердец немедленно замораживалась в жидком азоте для последующего определения продуктов ПОЛ и факторов антиоксидантной защиты.

В трети сердец другой половины на льду под контролем бинокулярной лупы лезвием иссекали небольшие кусочки ткани из средней части передней стенки левого желудочка, которые фиксировали глютаральдегидом и OsO_4 . Далее материал обрабатывался обычными методами и заливался в арадит. Срезы приготавливали на ультрамикротоме LKB-4800, контрастировали гидроокисью свинца и уранилацетатом и микроскопировали в электронном микроскопе УЛЭМ-100 при увеличении от 10000 до 39000. В каждой серии эксперимента на 30 электронограммах проводили типажирование кардиомиоцитов. Надпочечники для электронной микроскопии обрабатывали аналогичным образом.

Все незамороженные сердца (в том числе и после биопсии) использовали для получения внутриклеточных органелл. Фракции митохондрий и эндоплазматического ретикулума выделяли дифференциальным центрифугированием на центрифуге VAC-602. Дыхание и окислительное

фосфорилирование митохондрий регистрировали на полярографе LP-7(СССР) в ячейке объемом 1 мл с открытым платиновым электродом при 26°C. Флуоресцентный зонд пирен встраивали в липидную компоненту мембран [Окунь И.М. и др., 1986]. Микровязкость липидов мембран кардиомиоцитов оценивали по изменению отношения интенсивности пиков эксимера ($\lambda=467$ нм) и мономера ($\lambda=393$ нм). Регистрацию спектров эмиссии осуществляли на спектрофлуориметре SFL-1211A (SOLAR) при ширине щелей 10 нм со стороны возбуждения и 4 нм со стороны эмиссии.

Эмоционально-болевого стресс. Двадцать 200-граммовых крыс-самцов, половине из которых за 2 ч до раздражения подкожно вводили тиамин в дозе 200 мг/кг, помещались в клетки с токопроводящим полом, через который пропускали постоянный ток силой 4 ма. После того как сформировался стойкий оборонительный рефлекс (животные перестали покидать изолированную платформу) на дно клетки и платформу в течение 6 часов подавали короткие аperiodические импульсы постоянного тока силой 6 ма [Desiderato O., 1974]. Контролем служили 10 интактных животных, получавших 0,4 мл физ. раствора.

О состоянии микроциркуляторной системы миокарда крыс судили на основании данных, полученных в результате стереометрического анализа. Исследования проводили на миокарде 10 животных в каждой группе. Определяли следующие стереометрические показатели: объемную плотность миоцитов и капилляров (V_{Vm} и V_{Vk}), поверхностную плотность этих же структур (S_{Vm} и S_{Vk}), диаметр капилляров (Дк). Из этих показателей рассчитывали относительную поверхностную плотность миоцитов (S_{Vm}/V_{Vm}) и капилляров (S_{Vk}/V_{Vk}), удельный объем интерстициальной соединительной ткани (V_{Vn}). Из стереометрических показателей определяли условную скорость диффузии кислорода через мембрану капилляров ($V_1=V_{Vk}/S_{Vk}$), интерстициальное пространство миокарда ($V_2=V_{Vk}/V_{Vn}$), сарколемму кардиомиоцитов ($V_3=V_{Vk}/S_{Vm}$) и саркоплазму ($V_4=V_{Vk}/V_{Vm}$).

Инфаркт миокарда. Ишемическое повреждение миокарда у 20 крыс-самцов массой 200 г воспроизводили дозированным по времени (30 мин) прекращением кровотока в системе левой коронарной артерии под эфирным наркозом [Lergan F., 1983]. Половине опытных животных за 2 ч до операции подкожно вводили тиамин 200 мг/кг, а 10 контрольным - 0,4 мл физ. раствора. Спустя сутки от начала ишемии вновь под наркозом повторно ишемизировали миокард: функционирующее коронарное русло эмболизировали жировой эмульсией. Сердце немедленно извлекали и разделяли на 3 блока разрезами поперек органа. В срезах из каждого блока выявляли зону повреждения (инфаркта) гистохимической реакцией на дегидрогеназы. В срезах, фиксированных формалином, зону ишемии контрастировали с использованием гистохимической реакции на жир (в функционирующем коронарном русле находятся жировые эмболы) смесью суданов III и IV. Стереометрический анализ с помощью окулярной тестовой системы проводили в микроскопе МБС-10. Рассчитывали следующие показатели для левого желудочка: удельный объем зоны ишемии (V_{Vn}), показатель повреждения ишемизированной зоны

($V_n/V_{и}$), равный соотношению объемов зон повреждения и ишемии, а также относительный объем зоны защиты (V_{V3}): $V_{V3}=1-V_n/V_{и}$.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Ишемическая болезнь сердца + артериальная гипертензия. Для проведения данного исследования были отобраны 60 больных в возрасте от 48 до 65 лет со стабильной стенокардией напряжения ФК II и гиперкинетическим типом кровообращения без клинических признаков сердечной недостаточности. У всех больных ИБС развилась на фоне артериальной гипертензии II степени. Перед началом терапии пропранололом отменялись все «коронароактивные» препараты, больным разрешалось пользоваться только нитроглицерином.

№ группы	Кол-во больных	Проводимая терапия
1	15	Пропранолол 160 мг/сут
2	15	Пропранолол 80 мг/сут
3	15	Пропранолол 80 мг/сут + Тиаминхлорид 5%-2,0 в/м
4	15	Пропранолол 80 мг/сут + Тиаминхлорид 5%-2,0 в/м Никотиновая к-та 1%-5,0 в/м

У всех больных до и после 2-х недельного лечения исследовали центральную гемодинамику методом интегральной реографии с помощью автоматической системы «Сфера» и прикладных пакетов программ. Определяли ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин/с/см⁵), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД систолическое, диастолическое, среднее – мм. рт. ст.). Гиперкинетический тип кровообращения выделяли при СИ > 3,7, ОПСС < 1100.

Ишемическая болезнь сердца. Исследование выполнено на фоне предшествующего применения нитратов пролонгированного действия (нитросорбит 40 мг/сут.). Всем больным вводили внутримышечно 600 мг компламина (5 группа – 12 человек), и через день тем же больным компламин через 2-3 часа после однократного предшествующего внутривенного введения 500 мг аскорбиновой кислоты (6 группа). Исследование взаимодействия аскорбиновой кислоты *in vitro* с нитритом натрия, нитроглицерином и кровью больных после интенсивной нитратотерапии проводили в модифицированном аппарате Варбурга. Выделение NO контролировали по образованию нитрозогемоглобина спектрофотометрическим методом. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Specord M-40 (Германия), оснащенным кюветодержателем с регулированием температуры и встроенной магнитной мешалкой.

Из числа обследованных больных мужчин от 45 до 60 лет стенокардия напряжения ФК II выявлена у 11 пациентов, в том числе в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом – у 3, ФК III - у 1 в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом. Диагноз стенокардии напряжения II и III

ФК устанавливался по клиническим данным на основании классификации РНКЦ (бывшего ВКНЦ АМН СССР). Регистрация и автоматический анализ электрокардиограм (ЭКГ) выполнены на программно-техническом комплексе Интекард-4 (разработка БелНИИ кардиологии). Исследование проводилось 4 раза – исходная регистрация и через 5, 10 и 15 минут после введения компламина. ЭКГ записывали в системе 12 общепринятых отведений. Анализировали величину смещения сегмента ST, амплитуду зубцов Q, R и T, частоту сердечных сокращений (ЧСС), положение электрической оси сердца – угол α и его изменения по сравнению с исходными данными.

Артериальная гипертензия. В исследовании участвовали 45 мужчин первичной артериальной гипертензией I-II степени.

№ группы	Кол-во больных	Проводимая терапия
7	15	Небилет 5 мг/сут
8	15	Небилет 2,5 мг/сут + Аскорбиновая к-та 1 гр/сут
9	15	Небилет 2,5 мг/сут + Витамин В ₁ 5%-2,0 в/м

Исходно и через 2 недели у всех больных проводились лабораторные и функциональные исследования: общий анализ крови, профиль АД, ЭКГ, исследовалась ЦГД, агрегация тромбоцитов, коагулограмма. Измерение АД аускультативным методом Короткова проводили до и на 7, 14 дни лечения. Гипотензивный эффект небилета оценивали по общепринятым критериям. При снижении диастолического АД (ДАД) ниже 90 мм.рт.ст. результат оценивали как отличный; снижению ДАД на 10 мм.рт.ст. и более от исходного – как хороший. Эффект считали удовлетворительным при снижении ДАД на 5-9 мм.рт.ст. Снижение ДАД ниже 5 мм.рт.ст. оценивали как неудовлетворительный результат.

Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась на персональном компьютере IBM Pentium III-550 с помощью стандартных прикладных пакетов программ. Производился расчет средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность показателей оценивалась по критерию Стьюдента (t).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Согласно Ф.З. Меерсону, выживание организма в экстремальных условиях обеспечивается функциональным ресурсом «С-систем» жизнеобеспечения: стрессреализующей, стресслимитирующей и сердечно-сосудистой. В наших опытах использована классическая модель иммобилизационного стресса по Г.Селье, которая позволяет в течение 72 ч наблюдать развитие всех фаз Общего адаптационного синдрома (ОАС) с выходом в фазу истощения, заканчивающуюся предагональным состоянием для одной половины животных и гибелью другой. Существуют 3 гипотетических сценария гибели животных в терминальной фазе истощающего стресса: 1. - срыв адаптации из-за функционального истощения надпочечников; 2. - фатальная гипогликемия, обусловленная нарушением (разбалансировкой)

гуморальной регуляции, приводящей к гиперпродукции инсулина [Панин Л.Е., 1983] и 3. - несовместимые с жизнью стрессорные кардиопатии, обусловленные гиперактивностью симпато-адреналовой системы.

Первое допущение проверяли исследованием морфофункционального состояния кортикоцитов в течение всего периода иммобилизации животных, второе - измерением уровня глюкозы и ИРИ в крови крыс, а третье - электронно-микроскопическим изучением альтерации кардиомиоцитов при непрерывном хроническом раздражении. Результаты проверки показали, что на самом деле 3-х суточная иммобилизация для значительной части животных (56%) заканчивается фатально. При этом уровень И1-ОКС в фазу напряжения (1-12 ч опыта) - повышается, в фазу резистентности (24 ч) - стабилизируется на высоких цифрах, а в начале фазы истощения (48 ч) - снижается, т.е. все происходит так, как предсказывает традиционная схема ОАС. А вот далее (72 ч) наблюдается подъем уровня И1-ОКС. Спрашивается, о каком функциональном истощении надпочечников (НП) может идти речь, если даже в критической фазе ОАС, т.е. предагональном состоянии животных адреналовые железы способны увеличить гормоносинтез.

Проведенные параллельно электронно-микроскопические исследования ультраструктуры кортикоцитов позволяют понять за счет чего это происходит. Действительно, как и предполагал [Г.Селье, 1960] в фазу истощения в коре НП увеличивается количество изношенных секреторных клеток. На электронограммах видно, что в кортикоцитах, прилегающих к запустевшим, спавшимся или забитыми продуктами микроклазматоза капилляров, начинается краевая деструкция внутриклеточных структур, ответственных за различные этапы стероидогенеза: митохондрии разрушаются, эндоплазматический ретикулум исчезает, цитозоль гомогенизируется; хотя в дистальных отделах клетки органеллы еще сохраняют интактную ультраструктуру.

Наконец процесс дезинтеграции захватывает нуклеоплазму, ядерный хроматин фрагментируется, происходит кариорексис ядра и клетка перестает существовать как самостоятельная функциональная единица. Однако валовый рост деструкции клеточных элементов коры НП в терминальной стадии ИС (72 ч) не превышает 10%, остальные 90% кортикоцитов имеют совершенно нормальный вид. Более того, к началу фазы истощения (48 ч) в клеточном спектре пучково-сетчатой зоны коры НП преобладают темные и очень темные кортикоциты с мощным регенераторным потенциалом, создающими громадный и легко мобилизуемый функциональный резерв стероидогенеза. К концу фазы истощения (72 ч) их количество несколько снижается за счет последовательной трансформации очень темных клеток в темные, затем в полутемные и наконец в секреторирующие светлые клетки, которые и обеспечивают искомым прирост И1-ОКС в терминальной фазе стресса. Следовательно, ни о каком функциональном истощении НП здесь речь идти не может, также как и том, что этот феномен может быть причиной гибели животных при ИС.

То же относится и к стресслимитирующей системе, роль которой в принятых условиях выполняет инсулин. В аварийную фазу ИС уже в первые часы уровень ИРИ в крови резко падает в результате прекращения

инсулиногенеза при блокаде α -рецепторов β -клеток поджелудочной железы катехоламинами - это известный факт. Развивается так называемый «транзиторный диабет напряжения», который в фазу резистентности (24 ч) плавно переходит в типичный стероидный диабет, благодаря перераздражению инсулоцитов повышенным уровнем ИИ-ОКС, что не исключает развитие вторичной инсулярной недостаточности, т.е. истощение гормонообразовательной функции островкового аппарата к 48 ч опыта. Однако никакого истощения здесь тоже нет, поскольку в преагональном состоянии животных (72 ч) наблюдается достоверное повышение уровня ИРИ в крови. Такой всплеск инсулиногенеза [Панин Л.Е., 1983] считает результатом разбалансировки в системе гормональной регуляции гомеостаза, которая имеет фатальные последствия из-за развивающейся инсулиновой гипогликемии. Но на самом деле - это скорее признак восстановления физиологического ритма секреции инсулина, о чем свидетельствуют данные по тиамину, на фоне которого обычный 48-часовой ритм колебаний концентрации инсулина в крови хорошо воспроизводится даже в условиях мощного постоянного раздражения. Измерение уровня глюкозы в крови с помощью ферментных электродов показало, что рост инсулинемии в терминальной стадии ИС (72 ч) сопровождается не гипо-, а гипергликемией. Аналогичные сдвиги были обнаружены [Пегель В.А. и др., 1971] после летального облучения крыс в бетатроне: гибель животных, которая наблюдалась в те же сроки (72 ч) сопровождалась и гиперинсулинемией, и гипергликемией.

Исходя из того, что никакие даже ничтожнейшие изменения функции не происходят без соответствующих морфологических изменений, мы попытались выявить с помощью электронной микроскопии те вероятные несовместимые с жизнью повреждения сердца, которые могли быть причиной гибели животных при иммобилизационном стрессе.

По сравнению со стадией относительного покоя (контрольные животные), где в клеточном спектре левого желудочка сердца преобладают полутемные кардиомиоциты, содержанием каждой стадии иммобилизационного стресса является некий главный (определяющий энергетику) процесс, который лимитирует появление преобладающего типа клеток: в фазу напряжения - *набухание* (светлые); в фазу резистентности - *деление* (переходные) и *регенерация* (темные); в фазу истощения - *деструкция* (деструктивные клетки). Трансформация одного типа клеток в другой в рамках замкнутого жизненного цикла кардиомиоцитов: светлые - переходные - темные - полутемные - светлые является проявлением механизма стабилизации энергетики при прогрессировании гиперфункции сердца в условиях непрекращающегося раздражения. Деструктивные светлые клетки - это необратимо поврежденные кардиомиоциты, сошедшие с орбиты жизненного цикла.

Деструкция митохондрий и миофибрилл кардиомиоцитов в третьей заключительной стадии стресса - это срыв приспособительных механизмов, а прогрессивно нарастающее нарушение биоэнергетических процессов в сердце, приводящее к появлению деструктивных светлых клеток можно рассматривать

как коллапс энергетики миокарда. Энергетическое истощение лежит в основе развития и так называемого комплекса изнашивания гипертрофированного сердца, поскольку хроническая недообеспеченность миокардиальных элементов приводит их к гибели. На этой основе закономерно возникает сердечная недостаточность, а явления укорочения эффективного рефрактерного периода миокарда создают предпосылки для возникновения различных нарушений ритма сердца от экстрасистолии до смертельной фибрилляции желудочков, ультраструктурными маркерами которой служат полосы пересокращения миофибрилл, расхождение и фрагментация мембран, образующих вставочные диски, а также повреждения саркоплазматической системы (резкое расширение канальцев), играющей важную роль в распространении возбуждения по миокардиальной клетке, которые могут привести к замедлению распространения импульса и возникновению блоков проведения.

Таким образом, судя по морфологическим сдвигам ультраструктуры кардиомиоцитов непосредственной причиной гибели животных в терминальной фазе истощающего иммобилизационного стресса, по всей вероятности, является сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне фатальной несостоятельности энергообеспечения сердечной мышцы.

Общее представление о состоянии энергообразовательной функции митохондрий сердца при стрессе можно получить исходя из данных сравнительного исследования дыхания органелл с помощью стандартной полярографической техники.

Полученные результаты показывают, что истощающий иммобилизационный стресс по Г.Селье отчетливо повышает скорость дыхания митохондрий сердца во всех метаболических состояниях. Причем увеличение окислительной активности митохондрий сопровождается ухудшением энергетической регуляции дыхания. Динамические параметры дыхательной цепи при стрессе, например коэффициент усиления, отражающий эффективность сопряжения дыхания и фосфорилирования ($ДК_n$) и дыхательный контроль в отрегулированном состоянии, отражающий степень восстановления энергизации митохондрий после рабочей нагрузки ($ДК_{ch}$), существенно снижены по сравнению с нормой, что характеризует работу органелл в режиме утомления с прогрессирующим переходом к низкоэнергетическому состоянию. Явными проявлениями низкоэнергетического сдвига в принятых условиях являются: ослабление энергетической регуляции дыхания (рост дыхания в состоянии покоя и снижение $ДК_n$), а также признаки повреждения митохондрий: относительное снижение окисления ЯК в активном состоянии, в фазе истощения иммобилизационного стресса (72 ч), которое *in vitro* не устраняется глутаматом и снижение $ДК_{ch}$ больше чем $ДК_n$ во все сроки опыта.

Иммобилизационный стресс на фоне тиамин не сопровождается признаками функциональной перегрузки митохондрий сердца: скорость окисления ЯК в терминальной фазе стресса (72 ч) продолжает нарастать без резкого ухудшения энергетической регуляции дыхания (имеет место относительный рост $ДК_n$, а также одинаковое увеличение $ДК_n$ и $ДК_{ch}$), которое наблюдается у стрессировавшихся крыс. В присутствии динитрофенола,

вызывающего полное разобщение дыхания и фосфорилирования, потребление кислорода митохондриями животных в терминальной фазе истощающего стресса (72 ч опыта) снижено в 1,75 раза. Это означает, что изменения, выявляемые в митохондриях, изолированных из сердца животных при длительной иммобилизации, выражаются не только в нарушении сопряжения окисления с фосфорилированием, но и нарушением самого окисления, т.е. транспорта электронов в дыхательной цепи. В соответствии с современными представлениями такие нарушения могут быть обусловлены повреждением липидного бислоя митохондриальных мембран продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ). Действительно с увеличением экспозиции иммобилизации крыс содержание в сердце продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) неуклонно возрастает (с максимумом к 72 ч опыта), а уровень антиоксидантной защиты кардиомиоцитов (активность каталазы, супероксиддисмутазы и содержание эндогенного токоферола) - пропорционально падает, т.е. имеет место прогрессирующее нарушение исходной сбалансированности между ферментными системами генерирования и детоксикации липопероксидов, за счет стрессзависимого снижения антиоксидантного статуса организма. Истощающий стресс на фоне тиамин приводит к заметно меньшему приросту продуктов ПОЛ (ДК, МДА) в сердце и соответственно меньшему снижению антиоксидантного потенциала кардиомиоцитов (активности каталазы, супероксиддисмутазы и содержания токоферола), чем у животных не получавших витамин В₁. Поскольку аналогичное действие на антиоксидантный статус организма в принятых условиях оказывает адреналэктомия, есть все основания считать, что ограничение ПОЛ под влиянием тиамин лимитируется соответствующим снижением уровня стрессорных гормонов в крови крыс, т.е. по сути является антистрессорным эффектом.

Иммобилизационный стресс приводит к изменению физических свойств липидного матрикса мембран эндоплазматического ретикулума и митохондрий сократительных клеток миокарда. Текучесть липидного бислоя и анулярных липидов увеличивается в течение 72-х часового стрессирования и более выражена для митохондриальных мембран. Во все сроки иммобилизации, тиамин снижает текучесть липидов микросомальных и митохондриальных мембран (для анулярных липидов максимальное снижение наблюдается через 1 ч и 48 ч опыта). Очевидно, его введение приводит к стабилизации флуктуаций жирных кислот в составе фосфолипидов изучаемых мембран за счет снижения их фосфолипазного расщепления.

По существующим представлениям стресс и ишемия играют главную роль в возникновении основных заболеваний сердца, генез которых хорошо описывается моделью с «защипыванием» возбуждения в системе порочных кругов, в которую оказываются вовлечены гипоталамус, надпочечники, ретикулярная формация среднего мозга и сосудосуживающие центры продолговатого мозга, что порождает непрерывные тонические нисходящие влияния на сердечно-сосудистый аппарат, приводящие к острой ишемии миокарда и сердечной недостаточности.

Адекватность такой схемы стрессорной альтерации сердца демонстрируется материалами опытов, из которой следует, что асинхронное раздражение крыс электрическим током приводит к нарушению капиллярного кровообращения в сердечной мышце. Об ишемизации миокарда свидетельствуют снижение объемной и поверхностной плотности капилляров, уменьшение их диаметра и, соответственно, повышение относительной поверхностной плотности капилляров. Функциональным следствием этих сдвигов является достоверное снижение скорости диффузии кислорода через капиллярную стенку. В совокупности приведенные данные, даже при неизменных скоростях диффузии кислорода через интерстициальное пространство между капилляром и кардиомиоцитом, сарколемму и цитоплазму мышечной клетки, документируют кислородный дефицит в миокарде в результате ЭБС.

При моделировании стрессорной ишемии миокарда по методу О. Десатурато, подкожное введение 200 мг/кг тиамин за 2 часа до раздражения нивелирует капилляроспазм, вызванный ЭБС, увеличивает диаметр и уменьшает относительную поверхностную плотность капилляров в сердечной мышце. Это приводит к нормализации скорости диффузии кислорода через капиллярную стенку, т.е. к устранению ишемии миокарда.

Кардиопротекторное действие витамина В₁ реализуется не по коферментному механизму (отсутствие в сердце свободных апоферментов и наличие в нем буферного депо легкодоступного кофермента это полностью исключает), а через активацию стресслимитирующих систем организма (инсулиногенез), которые повышают устойчивость миокарда к стрессиндуцированной ишемии.

На фоне введения тиамин (2 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки) у больных ИБС четко выявляется отрицательный хроно- и инотропный эффект даже от небольшой (половиной – 80 мг в сутки) дозы пропранолола. Наблюдаемое в этих условиях урежение сердечного ритма и снижение минутного объема является наиболее характерным результатом торможения стрессорной (симпатической) гипердинамики сердца за счет выигрывания пропранололом конкуренции у катехоламинов за β -адренорецепторы. По сути дела оба препарата являются эффективными антистрессорными средствами: тиамин ограничивает биосинтез, а пропранолол блокирует рецепцию стрессорных гормонов (катехоламинов) в сердце, что патогенетически обосновывает их сочетание в терапии ИБС. Аддитивность действия обоих препаратов, которая усиливает отрицательные хроно- и инотропные эффекты пропранолола, дает возможность существенно уменьшить эффективные лечебные дозировки последнего и, соответственно, вероятность развития сердечной недостаточности. Поэтому совместное применение пропранолола и тиамин заслуживает внимания как ценный терапевтический подход в комплексном лечении ИБС.

Известно, что кардиотоксический эффект катехоламинов сопряжен с развитием окислительного стресса, когда чрезмерная генерация активных форм кислорода превышает физиологические возможности систем антиоксидантной защиты. Отталкиваясь от очевидной необходимости нейтрализации активных

форм кислорода, применение витамина С для коррекции и профилактики адренергических повреждений миокарда обосновано патогенетически. Но, в связи с NO можно предполагать и другие возможности реализации кардиотропной активности аскорбиновой кислоты, обусловленные тем, что окись азота выступает в качестве активного компонента эндотелиального фактора релаксации сосудов (ЭФРС), образующегося в эндотелиальных клетках сосудов и вызывающего их расслабление. У больных с сердечной недостаточностью уровень нитратов в плазме крови более высок, чем у здоровых субъектов, что может быть обусловлено предыдущим введением больших доз нитровазодилаторов. Проблема в том, как превратить временно депонируемые в организме невазоактивные нитросоединения в источник оксида азота, необходимого для купирования или профилактики стенокардии. И в этом смысле витамин С может играть важную роль. Инкубация в анаэробных условиях раствора аскорбиновой кислоты с NO-донорами (нитрит натрия, нитроглицерин) или с кровью больных ИБС, длительно лечившихся нитровазодилаторами пролонгированного действия, приводит к выделению в сосуде Варбурга пузырьков газа, идентифицированного нами по реакции нитрозилирования гемоглобина как NO. Связывание NO₂ (NO) дезоксигемоглобином легко фиксируется по возрастанию оптической плотности раствора гемоглобина в районе 160-510 нм и ее падению при 566 нм, что свидетельствует об образовании мет- и нитрозогемоглобина в процессе длительной инкубации. Учитывая способность аскорбиновой кислоты в аэробных условиях восстанавливать трехвалентное железо до двухвалентного и роль последнего в образовании и распаде транспортных форм NO (S-нитрозотиолы - ДНКЖ) считается, что при воздействии восстановителей стабильные диамагнитные комплексы ДНКЖ переходят в неустойчивое состояние с парамагнитной конфигурацией железа, что приводит к их распаду и высвобождению NO.

В результате проведения комплаиновой пробы на фоне предшествующего лечения нитратами продленного действия у одних и тех же больных стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов до (5 группа) и после внутривенного введения 500 мг витамина С (6 группа) выявлено изменение ряда клинических и ЭКГ показателей. Данные клинического обследования (боль, ЧСС, нарушения сердечного ритма) и ЭКГ-мониторинга (стабилизация положения электрической оси сердца) показывают, что аскорбиновая кислота усиливает сосудорасширяющее действие нитратсодержащих лекарств и тем самым предотвращает развитие ишемической реакции миокарда в ответ на введение компламина. Активация витамином С эндогенных NO-доноров и потенцирование ею антиангинальных эффектов экзогенного нитроглицерина позволяет существенно увеличить эффективность нитратотерапии и нитратопрофилактики стенокардии.

В этиологии артериальной гипертензии (АГ), фактором риска которой является инсулинозависимый сахарный диабет, увеличивающий чувствительность к стрессу, важную роль играют стрессорный адренергический

спазм сосудов и дисфункция их эндотелия, приводящая к нарушению продукции NO, что сопровождается вазоконстрикцией.

Поэтому патогенетически при АГ обосновано применение антистрессора небиволола (небилета), который представляет собой смесь D- и L-изомеров: первый устраняет адреноспазм через блокаду β -адренорецепторов, а второй устраняет дефицит NO через активацию его биосинтеза NO-синтазой.

В результате 7-ми дневного лечения больных АГ небилетом произошло снижение систолического АД (САД) на 15,8% ($p < 0,05$), причем более выраженное антигипертензивное действие препарата реализовалось к концу 2-й недели от начала лечения - 20,5% ($p < 0,05$). Диастолическое АД (ДАД) в эти же сроки снижалось соответственно на 11,0% ($p > 0,05$) и 14,0% ($p < 0,1 > 0,05$). Витамины B_1 и C существенно увеличивают эффективность антигипертензивного действия небилета. Показательным в этом отношении является нормализующий эффект комбинированного лечения АГ на уровень ДАД, чего фактически не обеспечивает монотерапия небилетом.

Гипотензивный эффект во всех случаях был обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления и сопровождался позитивной динамикой основных параметров насосной функции сердца (снижение ЧСС, МРС, УРС), а также оптимизацией реологических свойств крови (снижение скорости и степени агрегации тромбоцитов). Таким образом, комбинация небилета с витаминами B_1 и C заметно улучшила результаты лечения больных с АГ (эффективность 93%, средняя доза препарата первого ряда - 4,5 мг/сут), по сравнению с моно- β -блокирующей терапией (73% - 6,7 мг/сут).

Дозозависимое усиление АК освобождение NO из эндогенных депо, очевидно, обуславливает потенцирование NO-составляющей антигипертензивной активности небилета. Повышение тиамином антигипертензивного эффекта небилета может быть связано прежде всего с инсулилотропным действием витамина, т. е. реализуется, как и при сочетании с пропранололом, через механизм аддитивного усиления антистрессорной активности β -блокаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высокие концентрации 11-ОКС (0,5-0,8-0,34-0,48 мкМоль/л против 0,1 мкМоль/л в контроле) на фоне дефицита ИРИ (160-150-70-350 пкМоль/л против 250 пкМоль/л в контроле, $p < 0,05$) в плазме крови крыс при иммобилизационном стрессе в течение 72 ч. вызывают повреждения миокарда, приводящие к 56% летальности крыс. Тиамин снижает амплитуду стероидогенной реакции надпочечников при иммобилизационном стрессе (0,75-0,4-0,4-0,5-0,3 мкМоль/л против 0,1 мкМоль/л в контроле, $p < 0,05$) и предотвращает гибель животных путем включения антистрессорного механизма инсулинового контроля гомеостаза, т.е. восстановление

нормального 2-х суточного ритма секреции ИРИ (340-100-175-370-120 пкМоль/л) [8, 11].

2. Тиамин стабилизирует биоэнергетику миокарда при иммобилизационном стрессе, т.к. на фоне тиамина иммобилизационный стресс не сопровождается признаками функциональной перегрузки митохондрий сердца: скорость окисления ЯК в терминальной фазе стресса (48-72 ч) продолжает нарастать (V_2 , натом О/мг белка/мин: контроль – $96,0 \pm 5,0$; стресс 48 ч – $308,0 \pm 14,6$ ($p < 0,05$); стресс 72 ч – $280,0 \pm 13,6$ ($p < 0,05$); стресс 48 ч + B_1 – $161,0 \pm 8,2$ ($p < 0,05$); стресс 72 ч + B_1 – $264,7 \pm 13,5$ ($p < 0,05$)) без резкого ухудшения энергетической регуляции дыхания. Об этом свидетельствует относительный рост DK_{λ} (относит. ед.): контроль $2,62 \pm 0,17$; стресс 48 ч – $1,4 \pm 0,11$ ($p < 0,05$); стресс 48 ч + B_1 – $2,5 \pm 0,2$ ($p > 0,5$), а также одинаковое увеличение DK_{λ} и DK_{μ} ($2,5 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,2$), по сравнению с тем которое наблюдается у стрессировавшихся крыс, где DK_{λ} ($1,4 \pm 0,11$) всегда больше DK_{μ} ($1,23 \pm 0,11$) [9].
3. Тиамин снижает повышенную в результате иммобилизационного стресса активность ПОЛ в миокарде (диеновые конъюгаты, мкМоль/г белка: контроль – $11,45 \pm 2,64$; стресс 72 ч – $24,39 \pm 5,02$ ($p < 0,05$); стресс 72 ч + B_1 – $15,89 \pm 4,40$ ($p > 0,5$), а также снижает текучесть митохондриальных мембран кардиомиоцитов (микровязкость, относит. ед.: контроль – $1,72 \pm 0,18$, стресс 48 ч – $1,18 \pm 0,12$ ($p < 0,05$); стресс 48 ч + B_1 – $1,65 \pm 0,18$ ($p > 0,5$) и увеличивает выживаемость животных при иммобилизационном стрессе [9].
4. На фоне введения тиамина (2 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки) больным ИБС в сочетании с АГ четко выявляется отрицательный хроно- и инотропный эффекты даже от небольшой (половинной) дозы пропранолола – 80 мг/сут (ЧСС $64,2 \pm 2,0$ против $82,3 \pm 3,1$ ($p < 0,05$); УО $89,0 \pm 4,5$ против $109,0 \pm 6,8$ ($p < 0,05$), чего не наблюдается при монотерапии пропранололом в дозе 80 мг/сут (ЧСС: $74,8 \pm 2,7$ против $78,4 \pm 2,2$ ($p > 0,5$); УО: $111,0 \pm 8,2$ против $114,9 \pm 9,1$ ($p > 0,5$)). Оба препарата являются эффективными антистрессорными средствами: тиамин ограничивает биосинтез, а пропранолол блокирует рецепцию стрессорных гормонов (катехоламинов) в сердце, что патогенетически обосновывает их сочетание в комплексном лечении ИБС [1, 4, 5, 12].
5. Являясь сильным восстановителем, аскорбиновая кислота дозозависимо усиливает выделение NO из состава $NaNO_2$, нитроглицерина и крови больных ИБС, что зафиксировано с помощью реакции нитрозилирования дезоксигемоглобина, которая сопровождается характерным изменением его спектра поглощения. Данные клинического обследования больных ИБС, стенокардией напряжения ФК II-III (боль, ЧСС, нарушения сердечного ритма) и ЭКГ-мониторинга показывают, что АК существенно усиливает антиангинальные вазодилаторные эффекты нитратов и, тем самым, предотвращает развитие ишемической реакции в ответ на введение компламина. Активация аскорбиновой кислотой эндогенных NO-доноров и потенцирование ею антиангинальных эффектов экзогенного нитроглицерина

позволяет увеличить эффективность нитратотерапии и нитратопрофилактики стенокардии [2,3,7,10].

6. Витамины В₁ и С существенно увеличивают эффективность антигипертензивного действия небилета. Гипотензивный эффект во всех случаях был обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления ($3662,22 \pm 396,7$ и $4015,00 \pm 201,1$ против $5001,00 \pm 360,9$ соответственно, $p < 0,05$), а также наблюдалось снижение ЧСС и оптимизация реологических свойств крови (снижение скорости и степени агрегации тромбоцитов). Ангиопротекторный механизм действия АК (восстановление функции эндотелия, освобождение NO из депо и снижение его деградации) может обуславливать потенцирование NO-составляющей антигипертензивной активности небилета. Оптимизация тиамином антигипертензивного эффекта небилета лимитируется инсулинотропным действием витамина, которое реализуется через механизм аддитивного усиления антистрессорной активности β -блокаторов [6,13,14].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты выполненных экспериментально-клинических исследований позволяют предложить для внедрения в медицинскую практику следующие методы оптимизации патогенетической коррекции стрессобусловленной сердечно-сосудистой патологии:

1. Метод потенцирования тиамином лечебного эффекта β -блокатора пропранолола при ишемической болезни – позволяет уменьшить лечебные дозировки пропранолола, что существенно снижает вероятность развития сердечной недостаточности.
2. Метод использования NO-зависимой вазодилаторной активности витамина С для предупреждения стенокардии и потенцирования антиангинозного действия нитратсодержащих лекарств – позволяет существенно увеличить эффективность нитратотерапии и нитратопрофилактики стенокардии.
3. Метод усиления антистрессорной и NO-составляющих в антигипертензивном действии небиволола (небилет) с помощью витаминов В₁ и С – позволяет достоверно увеличить терапевтический эффект высокоселективного β -адреноблокатора при артериальной гипертензии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Конколь К.И., Дедуль В.И., Снитко В.Н., Шемяко М.И., Кояло Л.Г., Виноградова Т.А. Бета-блокатор карведилол в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности.// Медицинские новости. 2001. № 10. С. 36-44.
2. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Серафинович И.А. и др. Повышение клинической эффективности нитратов пролонгированного действия с помощью аскорбиновой кислоты.// Клиническая медицина. 2002. № 11. С. 55-58.
3. Конколь К.И., Виноградова Т.А., Шемяко М.И. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении инфаркта миокарда.// Медицинские новости. 2002. № 10. С. 29-32.
4. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Кулеш Л.Д., Виноградов В.В. Применение пропранолола в сочетании с тиаминном в лечении ишемической болезни сердца.// Врачебное дело. 2003. № 5-6. С. 48-51.
5. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Кулеш Л.Д., Виноградов В.В. Стресслимитирующий эффект витамина В₁ в эксперименте и у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией.// Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2003. № 4. С. 32-35.
6. Виноградова Т.А. Патогенетически обоснованная терапия артериальной гипертонии и механизмы действия ангиопротекторных средств (небилет, аскорбиновая кислота).// Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2003. № 1. С. 52-58.
7. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Серафинович И.А. и др. Купирование аскорбиновой кислотой ишемического действия компламина у больных стенокардией.// Рецепт. 2003. № 2. С. 58-61.
8. Виноградова Т.А., Водоевич В.П., Ковальчук В.Г., Слободская Н.С., Гуринович В.А., Виноградов В.В. Гормональный профиль крови крыс и протекторная роль тиамина при иммобилизационном стрессе.// Вестн НАН Беларуси. 2003. № 4. С. 57-61.
9. Виноградова Т.А., Водоевич В.П., Арцукевич А.Н., Мартинчик Д.И., Гуринович В.А., Виноградов В.В. Оптимизация морфофункциональных параметров мембранных структур кардиомиоцитов крыс при иммобилизационном стрессе.// Новости медико-биологических наук. 2004. № 1. С. 48-52.
10. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Серафинович И.А. и др. Сочетание гиполипидемического действия никотиновой кислоты.// Актуальные вопросы кардиологии. Сборник РНПЦ «Кардиология». Минск. 2002. С. 238-240.
11. Виноградова Т.А. Стрессорные кардиопатии – причина гибели животных при нагрузке растяжением.// Успехи современной медицины и биологии. Гродно. 2002. С.20-22.

12. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Кулеш Л.Д., Серафинович И.А. Потенцирование лечебного эффекта β -адреноблокаторов и нитратов витаминами В₁ и С.// Труды Гродненского государственного университета. 2003. № 1. С.73-76.
13. Виноградова Т.А. Кардиопротекторное действие тиамин в эксперименте и клинике.// Материалы научно практической конференции молодых ученых и студентов, посвященная памяти академика Ю.М. Островского. Гродно. 2003. С. 45-46.
14. Виноградова Т.А., Милошевская И.А. Потенцирование антигипертензивного действия небилета витаминами В₁ и С.// Материалы научно практической конференции молодых ученых и студентов, посвященная памяти академика Ю.М. Островского. Гродно. 2003. С. 46-47.

Виноградова Татьяна Александровна

Патогенетическая коррекция стресса в кардиологии

Ключевые слова: стресс, сердечно-сосудистые заболевания, витамины, гормоны, патогенетическая терапия.

Объект исследования: 117 кардиологических больных и 340 крыс-самцов Wistar.

Цель работы: разработка способов оптимизации патогенетической коррекции системных нарушений гомеостаза при стрессе в эксперименте и клинике с помощью антистрессорных витаминов.

Методы исследования: морфологические, биохимические, клинические.

Полученные результаты и их новизна. Гиперпродукция стресс-гормонов на фоне дефицита инсулина (транзиторный диабет напряжения) в фазу «истощения» (72 ч) иммобилизационного стресса вызывает несовместимые с жизнью повреждения миокарда. Тиамин снижает амплитуду стероидогенной реакции надпочечников при иммобилизационном стрессе, стабилизирует биоэнергетику миокарда, уменьшает альтерацию внутриклеточных мембранных структур и предотвращает гибель животных через включение антистрессорного механизма инсулинового контроля гомеостаза. На фоне введения тиамина (2 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки) четко выявляется отрицательный хроно- и инотропный эффект даже от небольшой (80 мг/сут) дозы пропранолола. Наблюдаемое в этих условиях урежение сердечного ритма и снижение минутного объема являются наиболее характерным результатом торможения стрессорной (симпатической) гипердинамики сердца за счет выигрывания пропранололом конкуренции у катехоламинов за β -адренорецепторы. Активация аскорбиновой кислотой эндогенных NO-доноров и потенцирование ею антиангинальных эффектов экзогенного нитроглицерина позволяет увеличивать эффективность нитратотерапии и нитратопрофилактики стенокардии. Ангиопротекторный механизм действия витамина С (освобождение NO из эндогенных депо) обуславливает потенцирование NO-составляющей антигипертензивной активности небилета. Оптимизация тиамином антигипертензивного эффекта небилета лимитируется инсулинотропным действием витамина, которое реализуется через механизм аддитивного усиления антистрессорной активности β -блокаторов.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы в кардиологических отделениях при лечении ИБС и артериальной гипертензии.

Область применения: кардиология

Вінаградава Таццяна Аляксандраўна

Патагенетычная карэкцыя стрэса ў кардыялогі

Ключавыя словы: стрэс, сардэчна-сасудзістыя захворванні, вітаміны, гармоны, патагенетычная тэрапія.

Аб'ект даследавання: 117 кардыялагічных хворых і 340 пацую-самцоў Wistar.

Мэта работы: распрацоўка спосабаў аптымізацыі патагенетычнай карэкцыі сістэмных парушэнняў гемастаза пры стрэсе ў эксперыменце і клініцы з дапамогай антыстрэсрных вітамінаў.

Метады даследавання: марфалагічныя, біяхімічныя, клінічныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Гіперпрадукцыя стрэс-гармонаў на фоне дэфіцыту інсуліну (транзіторны дыябет напружання) у фазу «знясілення» (72 ч) імабілізацыйнага стрэсу выклікае несумяшчальныя з жыццём пашкоджанні міякарда. Тымін зніжае амплітуду стэрадагеннай рэакцыі надчырачнікаў пры імабілізацыйным стрэсе, стабілізуе біяэнергетыку міякарда, змяншае альтэрацыю ўнутрыклетачных мембранных структур і прадухілае загіненне жывёл праз уключэнне антыстрэсрнага механізма інсулінавага кантроля гемастаза. На фоне увядзення тыміну (2 мл 5% раствора ўнутрымышачна 1 раз на суткі) выразна выяўляецца адмоўны хрона- і інатропны эфект нават ад невялікай (палавіннай) дозы прапанолу. Назіраемае ў гэтых умовах парадзенне сардэчнага рытму і хвіліннага аб'ёму з'яўляюцца найбольш характэрным вынікам тармажэння стрэсрнай (сімпатычнай) гіпердынаміі сэрца за кошт выйгравання прапраналалам канкурэнцыі у катэлахінаў за β -адрэнарэцэптары. Актывацыя аскарбінавай кіслатой эндагенных NO-донараў і патэнцыраванне ёю антыангіяльных эфектаў экзагеннага нітрагліцэрыну дазваляе павялічыць эфектыўнасць нітрататэрапіі і нітратэпрафілактыкі стэнакардыі. Ангіяпрагэкторны механізм дзеяння вітаміна С (вызваленне NO з эндагенных дэпо) абумоўлівае патэнцыраванне NO-складальнай антыгіпертэнзіўнай актыўнасці небілета. Аптымізацыя тымінам антыгіпертэнзіўнага эфекта небілета лімітуецца інсулінатропным дзеяннем вітаміна, якое рэалізуецца праз механізм аддытыўнага узмацнення антыстрэсрнай актыўнасці β -блакатараў.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны ў кардыялагічных аддзяленнях пры лячэнні ІБС і артэрыяльнай гіпертэнзіі.

Галіна прамянення: кардыялогія.

SUMMARY

Vinogradova Tatsiana Alexandrovna

Pathogenetic correction of stress in cardiology.

Key words: stress, cardiovascular diseases, vitamins, hormones and pathogenetic therapy.

Object of research: 117 cardiologic patients and 340 male Wistar rats.

Aim of research: Development of clinical and experimental procedures for optimization of pathogenetic correction of homeostatic systemic disturbances in stress by the use of antistress vitamins.

Methods of research: morphological, biochemical, clinical.

The results obtained and their novelty: Overproduction of stress hormones combined with insulin deficiency (transitory tension diabetes) during the phase of immobilization stress "depletion" (72 h) produces myocardium injury incompatible with life. Thiamine decreases the amplitude of adrenal steroidogenic reaction in immobilization stress, stabilizes myocardium bioenergetics, reduces intracellular membrane structure alteration and prevents animal death, switching on an antistress mechanism of homeostatic insulin control. The thiamine administration (2 ml of 5% solution, i.p., once a day) distinctly reveals a negative chrono- and ionotropic effect of even low (80 mg/day) propranolol dose. The deceleration of the cardiac rhythm and decreasing of the minute volume are the most characteristic results of the inhibition of cardiac stress (sympathetic) hyperdynamia due to the propranolol winning the competition with catecholamines for β -adrenoreceptors. The ascorbic acid activation of endogenous NO-donors and its potentiation of exogenous nitroglycerin antianginal effects enable to enhance nitrate therapy and stenocardia prevention by nitrates. The angioprotective mechanism of the ascorbic acid effect (NO release from endogenous stores) stipulates potentiation of nebilet antihypertensive activity. The thiamine optimization of the nebilet antihypertensive action is limited by the vitamin insulinotropic effect, which is realized through the mechanism of additive enhancement of β -blocker antistress activity.

Application recommendations: the results obtained can be used in cardiological departments in treating coronary heart disease and arterial hypertension.

Field of application: cardiology.

