

перстной кишки с другим осложнением язвенной болезни // Хирургия. – 2013. – № 11. – С. 29–31.

3. *Вербицкий В.Г., Багненко С.В., Курыгин А.А.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение) // Монография. – СПб.: Политехника. – 2004. – 242 с.

4. *Горбашко А.И.* Патогенетическое обоснование активной тактики хирурга при острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии // Вестник хирургии. – 1980. – Т. 126. – № 12. – С. 28–34.

5. *Гринберг А.А., Ермолов А.С., Муселиус С.Г.* Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей) // Под редакцией А.А. Гринберга. – М.: Триада. – 2010. – 496 с.

6. *Дурлештер, В.М., Дидигов М.Т., Карипиди Г.К.* Способ дуоденопластики при хронической язве луковицы двенадцатиперстной кишки, осложнённой декомпенсированным стенозом

и пенетрацией в интрапанкреатическую часть общего желче-выносящего протока // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4 (133). – С. 45–48.

7. *Жанталинова Н.А.* Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и ДПК // Хирургия. – 2005. – № 12. – С. 30–32.

8. *Курыгин А.А., Лебедев Н.Н., Багненко С.Ф., Курыгин Ал.А.* Послеоперационные желудочно-кишечные язвы. – СПб.: Политехника. – 2004. – 168 с.

9. *Лобанков В. М.* Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века // Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 58–64.

10. *Мидленко В.И., Барбашин С.И., Смольнина А.В., Герасимов Н.А.* Оптимизация лечения осложнённых форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей патологией гастропанкреатодуоденальной зоны // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (1). – С. 89–93.

Поступила 01.09.2016

**С.К. БОГУС¹, А.В. ЗЕЛЕНСКАЯ¹, К.Ф. СУЗДАЛЕВ²,
П.А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ¹**

ИССЛЕДОВАНИЕ ANTIANGINALНЫХ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЯ SS-68 И ВЫЯСНЕНИЕ РОЛИ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ K⁺-КАНАЛОВ В ИХ РЕАЛИЗАЦИИ НА ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ

¹*Кафедра фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8 (861) 261-34-99. E-mail: Sayda_777@mail.ru*

²*Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений
химического факультета Южного федерального университета,
Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7. Тел. 8-918-856-71-00. E-mail: konsuz@gmail.com*

Показано, что производное индола SS-68 (10^{-6} и 10^{-5} М) в экспериментах на изолированном сердце крыс проявляет выраженную антиангинальную, а также антиаритмическую активность, при этом оно не оказывает существенного влияния на сократительную функцию миокарда при нормальном уровне перфузии.

Снижение сопротивления коронарных сосудов под влиянием SS-68 в значительной степени подавляется бло-катором АТФ-чувствительных K⁺-каналов (I_{КАТФ}) глйбенкламидом.

Полученные данные позволяют предполагать наличие у SS-68 свойств открывателя I_{КАТФ}.

Ключевые слова: соединение SS-68, изолированное сердце, антиангинальное действие, I_{КАТФ}.

**S.K. BOGUS¹, A.V. ZELENSKAYA¹, K.F. SUZDALEV²,
P.A. GALENKO-YAROSHEVSKY¹**

RESEARCHING ANTIANGINAL PROPERTIES OF THE SS-68 COMPOUND AND FOUNDING OUT THE
ROLE OF ATP-SENSITIVE K⁺-DUCTS IN ITS REALIZATION ON ISOLATED HEART

¹*Chair of Pharmacology of the SBEI HPE «Kuban State
Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. Tel. (8612) 262-34-99. E-mail: Sayda_777@mail.ru*

²*Chair of Chemistry of Natural and Macromolecular Compounds
of the faculty of Chemistry of the South Federal University,
Russia, 344099, Rostov-on-Don, Zorge str., 7. Tel. 8-918-856-71-00. E-mail: konsuz@gmail.com*

It was presented that the indole SS-68 derivative (10^{-6} and 10^{-5} M) revealed the manifested antianginal action as well as the antiarrhythmic one in experiments on rats' isolated heart, at the same time it had no considerable influence on the contractile myocardium function by the normal perfusion level.

The loss of coronary vascular resistance under the influence of SS-68 was considerably restrained by glibenclamid, the blocker of ATP-sensitive K⁺-ducts (I_{КАТФ}).

The received data allowed us supposing the presence of I_{КАТФ} incitant properties in SS-68.

Key words: SS-68 compound, isolated heart, antianginal action, I_{КАТФ}

В ранее проведённых нами исследованиях установлено, что производное индола SS-68 в условиях интактного и ишемизированного миокарда способно повышать объёмную скорость коронарного кровотока, создавать в миокарде кислородный резерв, снижать артериальное давление, урежать частоту сердечных сокращений, увеличивать коллатеральное кровообращение в очаге ишемии, уменьшать потребление миокардом кислорода. Кроме того, показано, что SS-68 оказывает блокирующее действие на ток пейсмекерных клеток I_f и β₁-адренорецепторы, что может лежать в основе его антиангинальных свойств. Не исключено, что одним из слагаемых в антиангинальном действии SS-68 является активация АТФ-чувствительных K⁺-каналов (I_{КАТФ}) гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

Целью работы явилось изучение антиангинальных свойств SS-68 и выявление роли I_{КАТФ} в их реализации.

Материалы и методы исследования

Соединение SS-68 синтезировано и наработано на кафедре химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета по методике, разработанной и модифицированной в рамках выполнения государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № 4.129.2014/К.

Эксперименты проводили на изолированных сердцах крыс-самцов линии Wistar массой 265–300 г. по методу Лангендорфа [2]. Животных содержали в виварии при свободном доступе к пище и воде и естественной смене светового режима. При работе с крысами соблюдались требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований. Под внутрибрюшинным наркозом смесью хлоралозы и уретана (1 : 10 по массе), 0,2 мг/100 г (по хлоралозе) у крыс выполнялись торакотомия и экстирпация сердца. Длительность процедуры составляла 15–20 с. Для последующего препарирования сердце окунали в охлаждённый до 0 °С раствор Кребса следующего состава (в мМ): NaCl – 133,0; KCl – 4,7; NaHCO₃ – 16,3; NaH₂PO₄ – 1,38; CaCl₂ – 2,7; MgCl₂ – 1,1; глюкоза – 7,77; pH – 7,35.

Необходимое значение pH достигалось титрованием раствора с помощью NaOH. В последующем сердца размещали в установке для перфузии. Исследования проводили при постоянной скорости перфузии. Оксигенация перфузионного раствора поддерживалась за счёт пропускания карбогена (95 % O₂ и 5 % CO₂). Одновременно с определением перфузионного давления в системе коронарных артерий проводилась поверхностная 2-электродная регистрация электрограммы сердца, которая использовалась для расчёта скорректированного интервала QT (QT_c; по формуле Н.С. Bazett [3]). Сопротивление коронарных сосудов (СКС) рассчитывали как соотношение среднего коронарного давления к объёмной скорости перфузии и представляли в условных единицах (усл. ед.).

Субтотальную ишемию создавали путём снижения объёмной скорости перфузии изолированного сердца до 5 % от исходной величины. Длительность ишемии составляла 30 мин. Продолжительность наблюдения после начала реперфузии – 5 мин.

Протокол исследования включал: влияние SS-68 (10⁻⁶ и 10⁻⁵ М) на СКС изолированного сердца в условиях нормальной перфузии; влияние SS-68 в концентрации, выбранной на основании результатов, полученных на предыдущем этапе, на СКС и функциональное состояние миокарда в реперфузионный период после 30-минутной ишемии; изучение роли I_{КАТФ} в реализации кардиотропных эффектов SS-68 в условиях нормальной перфузии и в реперфузионный период после субтотальной ишемии. В качестве блокатора I_{КАТФ} использовали глибенкламид (Sigma, USA) в концентрации 10⁻⁵ М.

Для расчёта индекса сократимости миокарда (ИнВ) использовали формулу Верагута [1]:

$$\text{ИнВ} = dP/dt_{\text{max}} / \text{ЛЖД},$$

где dP/dt_{max} – максимальная скорость увеличения давления в правом желудочке сердца; ЛЖД – давление в левом желудочке, развитое в этот момент.

Расчёт ИнВ производился автоматически модулем «Blood pressure» компьютерной программы «Chart 5» (ADInstruments, Австралия).

При регистрации биполярной транскардиальной электрограммы электроды слегка фиксировали пружиной на эпикарде – один на левом желудочке, второй – на правом. Такое расположение

электродов обеспечивало регистрацию электрограммы сердца с большими чёткими P-волнами, комплексами QRS и T-волнами, которые позволяют делать точные измерения.

Сравнение полученных величин проводилось по методу Стьюдента для непарных измерений. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Добавление в раствор для перфузии изолированного сердца SS-68 в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} M приводило к значительному (дозозависимому) снижению (на 16 и 28 % соответственно; $p < 0,05$) СКК. Также SS-68 вызывало незначительное укорочение интервала QT_c и урежение сердечного ритма, но эти изменения не были статистически достоверными. Существенного влияния на давление в левом желудочке (P_p) и ИнВ SS-68 не оказывало.

Дальнейшие исследования SS-68 мы проводили в основном с использованием концентрации 10^{-5} M.

Период реперфузии после субтотальной ишемии сердец контрольной группы характеризовался существенным повышением СКК, снижением ИнВ (на 23 и 56 % соответственно от значений, предшествовавших ишемии, $p < 0,05$) и удлинением интервала QT_c (на 38 %), что свидетельствует о повышенной проаритмической готовности миокарда.

SS-68 в концентрации 10^{-5} M предотвращало развитие спазма коронарных сосудов в реперфузионный период. При этом значение коронарного сопротивления на 15 мин. ишемии составляло 47 % от значений, предшествовавших ишемии ($p < 0,05$). Вероятно, вследствие этого P_p и ИнВ были ниже, чем при реперфузии сердец контрольной группы (на 45 и 30 % соответственно, $p < 0,05$). Частота сердечных сокращений (ЧСС) несколько снижалась, а интервал QT_c удлинялся по сравнению с контрольными значениями, но достоверных различий выявлено не было. Следует отметить значительное уменьшение частоты экстрасистол в реперфузионный период под воздействием SS-68 (от 12 до 2 за 10 мин.).

Блокатор $I_{KAT\Phi}$ глибенкламид в концентрации 10^{-5} M вызывал незначительное повышение СКК в условиях нормальной перфузии, а также снижение P_p и ИнВ (до 108, 94 и 95 % от исходных значений, $p > 0,05$). Глибенкламид полностью предотвращал влияние SS-68 в концентрации 10^{-6} M на

СКК и уменьшал это влияние на 55 % при концентрации SS-68 10^{-5} M (рис. 1). Также глибенкламид практически полностью устранял эффект SS-68 на сердечный ритм: ЧСС и продолжительность интервала QT_c оставались без изменений по сравнению с исходными значениями. Угнетающее влияние глибенкламида на сократительную активность миокарда усиливалось под влиянием SS-68. Так, P_p и ИнВ снижались на 36 и 16 % соответственно при 10^{-5} M SS-68 ($p < 0,05$).

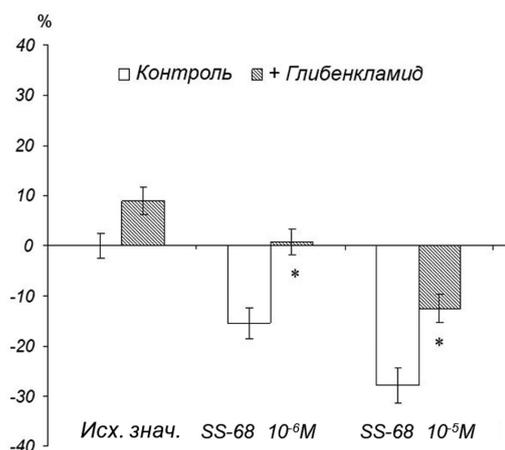


Рис. 1. Относительные изменения СКК под влиянием SS-68 в сравнении с исходными значениями, * $p < 0,05$ в сравнении со значениями, полученными при действии SS-68.

В условиях реперфузии глибенкламид на 49 % уменьшал величину снижения СКК под влиянием 10^{-5} M SS-68 (рис. 2). Значения P_p и ИнВ при этом были несколько ниже таковых, полученных при перфузии сердца с SS-68 без глибенкламида, но достоверных отличий не было выявлено. Длительность интервала QT_c на фоне действия глибенкламида в реперфузионный период практически не отличалась от контрольных величин.

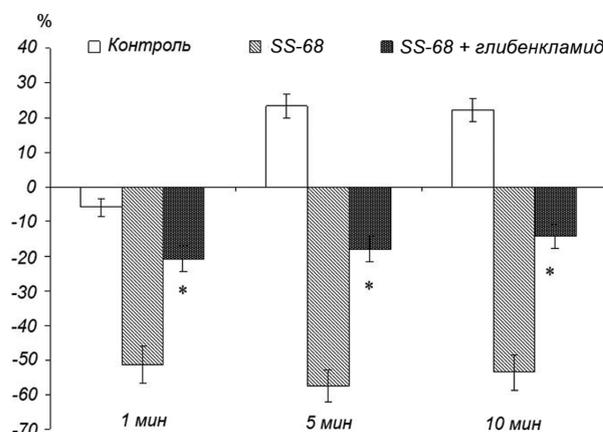


Рис. 2. Относительные изменения СКК под влиянием SS-68 при реперфузии в сравнении с исходными значениями, * $p < 0,05$ в сравнении со значениями, полученными при действии SS-68.

Таким образом, SS-68 в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} М проявляет выраженную антиангинальную, а также антиаритмическую активность. При этом оно не оказывает существенного влияния на сократительную функцию миокарда при нормальном уровне перфузии, а его влияние на данную функцию в условиях ишемии/реперфузии, на наш взгляд, требует дальнейшего изучения.

Влияние SS-68 на СКС в значительной степени подавлялось блокатором $I_{\text{КАТФ}}$ глибенкламидом.

В целом эффекты SS-68, выявленные в исследованиях на изолированном перфузированном сердце, в значительной степени подобны таковым у открывателей $I_{\text{КАТФ}}$, таких как никорандил [4–6].

Полученные данные позволяют предполагать наличие у SS-68 свойств открывателя $I_{\text{КАТФ}}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчёты. – Ростов-на-Дону: изд-во Ростов. ун-та, 1984. – 88 с.
2. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б. Методические рекомендации по изучению противоишемического (антиангинального) действия лекарственных средств // В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 417–433.
3. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. // Heart. – 1920, № 7. – P. 353–370.
4. Hara H., Horinaka S., Yabe A. et al. Suppressive effect of nicorandil in ventricular arrhythmias after reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. // J. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 135–141.
5. Horn M., Hugel S., Schroeder M. et al. Mechanisms of the effects of nicorandil in the isolated rat heart during ischemia and reperfusion: a ^{31}P -nuclear magnetic resonance study // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2001. – Vol. 3, № 4. – P. 349–360.
6. Kukovetz W.R., Holzmann S., Pösch G. Molecular mechanism of action of nicorandil // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 20, Suppl 3. – P. S1–7.

Поступила 25.05.2016

**Л.П. ВОРОНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА, И.В. СЕВОСТЬЯНОВА,
Д.О. КЛИМЧУК, О.С. ПОЛУНИНА, Н.Ю. ПЕРОВА**

ВЛИЯНИЕ С-КОНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА НА ЛИНЕЙНЫЕ И ОБЪЁМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
Тел. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

В данной работе у 112 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохранной и сниженной систолической функцией были изучены и проанализированы линейные и объёмные характеристики левого желудочка в зависимости от уровня С-концевого телопептида коллагена I типа. Оценивали динамику основных клинических проявлений, показатели структурно-функционального состояния сердца по данным доплер-эхокардиоскопии и уровень С-концевого телопептида коллагена I типа. В результате проделанной работы была выявлена связь между процессами деградации интерстициального коллагена I типа и ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: коллаген, сердечная недостаточность, систолическая функция, С-концевой телопептид I типа.

**L.P. VORONINA, E.A. POLUNINA, I.V. SEVOSTYANOVA,
D.O. KLIMCHUK, O.S. POLUNINA, N.YU. PEROVA**

**INFLUENCE OF C-TERMINAL TELOPEPTIDE OF TYPE I COLLAGEN AT LINEAR AND VOLUMETRIC
CHARACTERISTICS OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

*Department of internal diseases of pediatric faculty, State budget educational
institution of higher professional education « Astrakhan state medical university»,
Russia, 414000, Astrakhan city, Bakinskaya str., 121. Tel. (8512) 52-41-43.
E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*