

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**В.В.Елисеев, О.М.Родионова, Н.С.Сапронов****АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ И ПРОАРИТМОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ УРИДИНА И УРИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ***НИИ экспериментальной медицины РАМН, г. Санкт-Петербург*

Изучен эффект уридина, уридин-5'-монофосфата (УМФ), уридин-5'-дифосфата (УДФ) и уридин-5'-трифосфата (УТФ) на развитие ранних аритмий при регионарной ишемии и реперфузии, а также на реперфузионные аритмии после тотальной ишемии изолированных сердец крыс

Ключевые слова: уридин, ишемия, реперфузионные аритмии

Effect of uridine, uridine-5'-monophosphate (UMP), uridine-5'-diphosphate (UDP), and uridine-5'-triphosphate (UTP) on the development of early arrhythmias under regional ischemia and reperfusion as well as reperfusion arrhythmias after total ischemia of the isolated rat hearts was studied

Key words: uridine, ischemia, reperfusion arrhythmias

Острая ишемия миокарда и постшемическое возобновление коронарного тока сопровождаются нарушениями электрической стабильности сердца, что выражается в развитии так называемых ранних ишемических или реперфузионных аритмий (экстрасистолии, желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков) [11]. Одной из основных причин таких нарушений ритма является дисбаланс ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} в ишемизированном или реперфузируемом миокарде. В значительной степени изменение внутри- и внеклеточной концентрации этих ионов обусловлено дисфункцией систем ионного транспорта через сарколемму (Na^+ , K^+ -насоса, Ca^{2+} -насоса, АТФ-зависимых K^+ -каналов), работу которых обеспечивает сравнительно небольшая фракция АТФ, образующаяся в процессе гликолиза [3, 14].

При ишемии миокарда, после кратковременной активации анаэробного гликолиза, наблюдается его подавление, прежде всего, из-за невозможности поступления глюкозы к ишемизированной ткани и быстрого истощения запаса гликогена в сердце. Уже на 5–10-й минуте ишемии уровень гликогена в миокарде снижается на 50–75% и не восстанавливается при последующей реперфузии [13, 17]. Уменьшение резерва гликогена при ишемии является одним из факторов, увеличивающих вероятность возникновения аритмий [3].

Использование активаторов ресинтеза гликогена открывает определенную перспективу для профилактики нарушений ритма при остром инфаркте миокарда, введении тромболитических препаратов, осуществлении экстракорпорального кровообращения, коронарной ангиопластики и т.д. Такими активаторами могут явиться нуклеозид уридин и его фосфорные эфиры – уридин-5'-монофосфат (УМФ), уридин-5'-дифосфат (УДФ), уридин-5'-трифосфат (УТФ). Экзогенный уридин активно транспортируется в кардиомиоциты, последовательно превращаясь в УМФ, УДФ, УТФ и уридин-5'-дифосфоглюкозу, которая является непосредственным субстратом для синтеза гликогена [8]. Скорость включения уридина во внутриклеточный пул уридиновых соединений значительно возрастает

при уменьшении коронарного тока [7]. Экзогенные нуклеотиды также могут включаться в сердечную мышцу либо после их дефосфорилирования до уридина, либо непосредственно, например, в присутствии ионов Mg^{2+} [16].

Задачей исследования явилось изучение эффекта уридина, его моно-, ди- и трифосфата на выраженность желудочковых аритмий при регионарной ишемии миокарда левого желудочка и последующей реперфузии, а также при реперфузии сердца после тотальной ишемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на перфузируемых по Лангендорфу сердцах белых нелинейных крыс-самцов (масса животных 250–280 г). Крыс наркотизировали парами эфира, после чего вскрывали грудную клетку, удаляли сердце, промывали его охлажденным до 4°C раствором Кребса-Хенселейта и соединяли с системой для перфузии раствором Кребса-Хенселейта (состав в ммоль/л: $NaCl$ – 118,0; KCl – 4,7; $CaCl_2$ – 2,5; KH_2PO_4 – 1,2; $MgSO_4$ – 1,6; $NaHCO_3$ – 25,0; $Na-EDTA$ – 0,5; глюкоза – 5,5; pH 7,4), оксигенированным смесью 95% O_2 и 5% CO_2 при 37°C и постоянном давлении 97 см водн.ст. После 15-минутного периода стабилизации сердечных сокращений моделировали регионарную ишемию левого желудочка путем перевязки левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка левого предсердия или тотальную ишемию, прекращая подачу перфузата. После 30 минут ишемии в обоих случаях восстанавливали коронарный ток и в течение 30 минут осуществляли реперфузию.

Нарушения ритма регистрировали с помощью биполярной электрографии в режиме мониторинга, оценивали количество желудочковых экстрасистол (ЭС), длительность периодов желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ). Сердца животных контрольных группы перфузировали только раствором Кребса-Хенселейта, в подопытных группах в перфузат добавляли уридин, УМФ, УДФ или УТФ (50 мкмоль/л; Реанал, Венгрия). В каждой группе исполь-

зовали сердца от 8 животных. Для статистического анализа применяли однофакторный ANOVA-тест (программа Microcal Origin 3.5). Различия между величинами в контрольных и подопытных группах признавали достоверными при значениях вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Контроль. Оклюзия левой коронарной артерии приводила к развитию ранних аритмий (таблица), которые возникали на 2–3-й минуте ишемии и прекращались к 20–25-й минуте. Через 4–5 минут после снятия лигатуры вновь были отмечены нарушения ритма, которые продолжались до конца периода реперфузии. При тотальной ишемии в первые 2 минуты после прекращения подачи перфузата до момента исчезновения сердечных сокращений регистрировали только единичные ЭС. Через 3–4 минуты после возобновления коронарного тока также наблюдали нарушения ритма преимущественно в виде ЭС и ФЖ, которые прекращались к 25–27-й минуте реперфузии.

Уридин и УМФ. При перфузии сердец раствором, содержащим уридин или УМФ, на протяжении 30 минут после окклюзии коронарной артерии отмечено уменьшение частоты возникновения желудочковых аритмий (в опыте с использованием УМФ не возникала ФЖ) и достоверное, по сравнению с контрольной группой, уменьшение их выраженности. Дальнейшее введение препаратов в период реперфузии после снятия лигатуры препятствовало возникновению ЖТ, способствовало более, чем 2-кратному уменьшению количества ЭС, снижению частоты ФЖ, и примерно в 5 раз уменьшало ее длительность. Аналогичный эффект уридина и УМФ проявлялся при реперфузии сердец после 30-минутной тотальной ишемии (таблица).

В патогенезе ранних аритмий при острой ишемии или постишемической реперфузии миокарда ведущую роль играет нарушение распределения ионов по обе стороны мембран кардиомиоцитов. Особо отмечают роль АТФ-зависимых K^+ -каналов (K_{ATP} -каналов) сарколеммы [14,18]. Активация этих каналов происходит при снижении уровня внутриклеточного субсарколеммального АТФ ниже 3–4 ммоль/л [12] и сопровождается интенсивным выходом ионов K^+ из кардио-

миоцитов, деполяризацией мембран, уменьшением амплитуды и длительности потенциала действия, а также скорости реполяризации.

Эти изменения ведут к нарушению автоматизма, возбудимости и проводимости в сердечной мышце, что создает условия для развития аритмий как по механизму re-entry, так и в связи с формированием гетеротопных очагов электрической активности. Блокатор K_{ATP} -каналов – антидиабетический препарат глибенкламид предупреждает развитие аритмий при ишемии миокарда. Дисбалансу ионов способствует снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы сарколеммы, субстратом для которых также является АТФ, образующийся в ходе гликолиза.

Нарушение распределения ионов усугубляется при постишемической реперфузии, что связано с вымыванием ионов K^+ из внеклеточного пространства, накоплением в кардиомиоцитах ионов Na^+ и Ca^{2+} , поступающих через поврежденные мембраны по градиенту концентраций, а также неадекватным восстановлением уровня АТФ [4], несмотря на достаточный приток глюкозы к ранее ишемизированному миокарду.

Антиаритмический эффект уридина и УМФ, видимо, связан с их участием в ресинтезе миокарди-

Таблица.

Частота возникновения (%), количество (n) желудочковых экстрасистол (ЭС), длительность периодов (сек.) желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) изолированных перфузируемых сердец крыс при 30-минутной регионарной или тотальной ишемии и последующей 30-минутной реперфузии

	Регионарная ишемия, 30 мин.		Реперфузия, 30 мин.		Тотальная ишемия, 30 мин.		Реперфузия, 30 мин.	
	Частота	n или сек.	Частота	n или сек.	Частота	n или сек.	Частота	n или сек.
Контроль								
ЭС	100	674±98	100	212±15	50	27±3	88	268±19
ЖТ	88	240±28	88	40±10	0	0±0	50	21±4
ФЖ	75	320±57	88	373±37	0	0±0	75	163±13
Уридин								
ЭС	88	147±10*	100	95±11*	63	20±4	75	105±12*
ЖТ	50	37±6*	0*	0±0*	0	0±0	0*	0±0*
ФЖ	50	40±5*	63	67±9*	0	0±0	0*	0±0*
УМФ								
ЭС	75	162±38*	88	80±7*	75	16±5	38*	32±4*
ЖТ	50	29±4*	0*	0±0*	0	0±0	0*	0±0*
ФЖ	0*	0±0*	50	55±12*	0	0±0	25*	8±3*
УДФ								
ЭС	88	119±54*	100	202±17	50	18±6	88	159±18*
ЖТ	75	105±13*	75	84±11*	0	0±0	38	20±6
ФЖ	63	56±8*	75	305±21	0	0±0	50	148±10
УТФ								
ЭС	50	84±9*	100	265±24*	63	30±8	100	353±22*
ЖТ	38	25±2*	100	94±9*	0	0±0	75	49±14*
ФЖ	0*	0±0*	88	207±12*	0	0±0	75	195±12*

Примечание. * – отличия от группы контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

ального гликогена, активацией гликогенолиза и образованием гликолитической фракции АТФ, необходимой для нормализации работы ионных транспортных систем. Кроме того, продуктом катаболизма уридина и УМФ является β -аланин, входящий в состав ацетил-СоА в виде фрагмента пантотеновой кислоты, поэтому метаболиты уридиновых соединений могут способствовать активации окислительно-восстановительных процессов в сердце [2]. При дефосфорилировании экзогенного УМФ образуется уридин, который способен транспортироваться в кардиомиоциты, оказывая такое же действие, как и нативный нуклеозид.

УДФ и УТФ. Ди- и трифосфат уридина также оказывали антиаритмическое действие при регионарной ишемии, даже несколько превосходящее эффект уридина (таблица). Оба соединения, с одной стороны, частично дефосфорилируются до уридина, который захватывается миокардом, а с другой – воздействуют на пуриновые (пиримидиновые) P_{2U} -рецепторы эндотелия кровеносных сосудов, вызывая вазодилатацию вследствие образования эндотелиального релаксирующего фактора (endothelial relaxing factor, EDRF), роль которого выполняет оксид азота (NO) [6, 15]. В результате может проявляться антиангинальный эффект этих со-

единений в виде уменьшения зоны инфаркта и ослабления аритмогенного эффекта ишемии.

Другая ситуация наблюдалась во время постишемической реперфузии. УДФ и, особенно, УТФ оказывали проаритмогенное действие при восстановлении коронарного тока после регионарной или тотальной ишемии. Возможно, вызываемая ими коронародилатация способствует гипероксигенации ранее ишемизированного миокарда, активации перекисного окисления липидов с образованием лизофосфолипидов, обладающих аритмогенной активностью. Аналогичное действие оказывает активный коронародилататор аденозин, который предотвращает желудочковые аритмии при экспериментальной ишемии миокарда, но потенцирует аритмогенный эффект постишемической реперфузии [1].

Кроме эндотелия сосудов, P_{2U} -рецепторы присутствуют и на поверхности кардиомиоцитов [10]. Их возбуждение приводит к активации фосфолипазы С сарколеммы и повышению уровня инозитол-1, 4, 5-трифосфата [9], что сопровождается увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} и способствует возникновению следовых деполяризаций и триггерного автоматизма в ранее ишемизированной миокардиальной ткани [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев В.В., Сапронов Н.С. Аденозин и функции миокарда. – СПб.: Издательство «Лань», 2000. – 160 с.
2. Елисеев В.В., Слободская В.В., Ильин Г.И. и др. Влияние рибоксина, уридина, уридин-5'-монофосфата и гуанозина на экспериментальную дистрофию миокарда // Хим.-фарм. журнал. – 1985. - № 6. – С. 694–696.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Наука, 1984. – 272 с.
4. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
5. Сперелакис Н. (Sperelakis N.) Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток // Физиология и патофизиология сердца. – Т. 1. – Пер. с англ. / Под ред. Н. Сперелакиса. – М.: Медицина, 1990. – С. 241–277.
6. Gudecke S., Decking U.K.M., Gudecke A., et al. Cloning of the rat P_{2U} receptor and its potential role in coronary vasodilatation // Am. J. Physiol. - 1996. – Vol. 270, No. 2. – P. C570–C577.
7. Aussedat J., Ray A., Rossi A. Uridine incorporation in normal and ischaemic perfused rat heart // Mol. Physiol. – 1984. – Vol. 6. – P. 247–256.
8. Aussedat J., Verdetti J., Grably S., et al. Nucléotides uridiques et glycoÿne cardiaques: effet de l'administration d'uridine et de ribose chez le rat // J. Physiol. (Paris) . – 1982. – Vol. 78. – P. 331–336.
9. Chang K., Hanaoka K., Kumada M., et al. Molecular cloning and functional analysis of a novel P_2 nucleotide receptor // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – No. 44. – P. 26152–26158.
10. Froldi G., Paridolfo L., Chinellato A., et al. Dual effect of ATP and UTP on rat atria: which types of receptors are involved? // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1994. – Vol. 349. – P. 381–386.
11. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction // Physiol. Rev. – 1989. – Vol. 69. - №4. – P.1049–1169.
12. Kirsch G.E., Codina J., Birnbaumer L., et al. Coupling of ATP-sensitive K^+ -channels to A1 receptors by G proteins in rat ventricular myocytes // Am. J. Physiol. – 1990. – Vol. 259. – P. H820–H826.
13. Neely J., Grotyohann L.W. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts // Circ. Res., 1984. – Vol.55, No. 6. – P. 816–824.
14. Opie L.H. Modulation of ischemia by regulation of the ATP-sensitive potassium channel // Cardiovasc. Drug Ther. – 1993. – Vol. 7, Suppl. 3. – P. 507–513.
15. Ralevic V., Burnstock G. Effects of purines and pyrimidines on the rat mesenteric arterial bed // Circ. Res. – 1991. – Vol. 69. – P. 1583–1590.
16. Rovetto M.J. Myocardial nucleotide transport // Ann. Rev. Physiol. – 1985. – Vol. 47. – P. 605–616.
17. Taegtmeier H., Roberts A.F.C., Raine A.E.G. Energy metabolism in reperfused heart muscle: metabolic correlates to return of function // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 6. – No. 4. – P. 864–870.
18. Wilde A.A. K^+ ATP-channel opening and arrhythmogenesis // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 24, Suppl. 4. – P. S35–S40.

АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ И ПРОАРИТМОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ УРИДИНА И УРИДИНОВЫХ НУКЛЕОИДОВ

В.В.Елисеев *О.М.Родионова, Н.С.Сапронов*

Уридин и уридин-5'-монофосфат защищают изолированные перфузируемые сердца крыс от аритмий при регионарной ишемии и реперфузии левого желудочка или реперфузии после тотальной ишемии. Уридин-5'-дифосфат (УДФ) и уридин-5'-трифосфат (УТФ) оказывают антиаритмическое действие при регионарной ишемии, но потенцируют реперфузионные аритмии после регионарной или тотальной ишемии сердца. Антиаритмический эффект уридиновых соединений может быть связан с активацией синтеза гликогена и продукцией гликолитической фракции АТФ, необходимой для нормального функционирования ионных насосов и ионных каналов. Кроме того, УДФ и УТФ воздействуют на пуриновые (пиримидиновые) P2U-рецепторы эндотелия, вызывая коронародилатацию. Возбуждение P2U-рецепторов кардиомиоцитов при постишемической реперфузии приводит к повышению уровня внутриклеточного Ca²⁺. Последнее нарушает электрическую стабильность миокарда и способствует возникновению аритмий.

ANTIARRHYTHMIC AND PROARRHYTHMOGENIC ACTION OF URIDINE AND URIDINE NUCLEOTIDES

V.V.Eliseev *O.M.Rodionova, N.S.Sapronov*

Uridine and uridine-5'-monophosphate protect the isolated perfused rat hearts from arrhythmias under regional ischemia and reperfusion of left ventricle or reperfusion after total ischemia. Uridine-5'-diphosphate (UDP) and uridine-5'-triphosphate (UTP) render the antiarrhythmic action under regional ischemia but potentiate the development of reperfusion arrhythmias after regional or total ischemia of the hearts. Antiarrhythmic effect of uridine compounds may be connected with activation of glycogen synthesis and production of glycolytic fraction of ATP which is necessary for the normal functioning of ionic pumps and ionic channels. In addition, UDP and UTP act on purine (pyrimidine) P2U-receptors of endothelial cells and cause coronary vasodilatation. Excitation of P2U-receptors of cardiomyocytes under postischemic reperfusion leads to the raising of the intracellular Ca²⁺ level. The last disturbs an electrical stability of the myocardium and promotes the arrhythmias beginning.

В.М.ТИХОНЕНКО

ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ

В пособии представлен современный подход к формированию клинического заключения по результатам Холтеровского мониторирования ЭКГ и комбинированного мониторирования ЭКГ и АД. Основные положения иллюстрированы примерами шести заключений (представленных полностью) пациентов с нарушениями ритма сердца, эпизодами ишемии миокарда, колебаниями АД. Описаны обязательные, с точки зрения автора, блоки заключения: общая часть, динамика ЧСС, выявленные нарушения ритма и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса (ST-T), динамика АД (при комбинированном мониторировании ЭКГ и АД), взаимосвязь этих характеристик между собой, связь выявленных изменений с симптоматикой больного, оценка динамики (при повторных мониторированиях). Обсуждается необходимость дополнительных блоков: описания смен основного ритма сердца (если они были зафиксированы во время наблюдения), характеристики работы стимулятора (у больных с имплантированным стимулятором), характеристики variability ритма сердца, variability QT-интервала, оценки «поздних потенциалов» желудочков, определения толерантности к нагрузке. Пособие, объемом 36 стр. формата А5, содержащее в составе представленных клинических заключений 44 ЭКГ-примера, 14 графиков и 14 таблиц предназначено для врачей функциональной диагностики, кардиологов, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов. Стоимость издания 10 рублей.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ И АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ (ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

В пособии представлены методы подбора и показания к дифференцированному применению бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция у больных стабильной стенокардией напряжения, основанные на комплексной оценке клинической симптоматики, результатов повторных и парных велоэргометрических тестов и изменений показателей, характеризующих коронарный резерв. Пособие, объемом 22 стр. формата А5, содержащее 7 таблиц и 3 рисунка, составлено в НИИ кардиологии МЗ РФ д.м.н. Э.В.Кулешовой, к.м.н. В.М.Тихоненко и Е.А.Демченко под редакцией академика РАМН профессора В.А.Алмазова. Цена пособия 15 рублей.

Цена изданий указана **без стоимости** почтовых расходов. Для получения изданий **наложенным платежом** необходимо прислать заявку по почте (адрес: РОССИЯ 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко 15, АОЗТ "ИНКАРТ"), по электронной почте incart@incart.spb.ru или по факсу (812) 327-43-82. Справки по телефону (812) 327-43-82.