

Сравнительное изучение кардиопротекторного действия триметазида и фабомотизола гидрохлорида у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией в условиях продолжающегося потребления этанола

Цорин И.Б., Мирошкина И.А., Ионова Е.О., Надорова А.В., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Сорокина А.В., Колик Л.Г., Дурнев А.Д., Крыжановский С.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Резюме. На разработанной ранее трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у белых беспородных крыс изучали кардиопротекторные эффекты триметазида и фабомотизола гидрохлорида, вводимых ежедневно в период 25–28-й недель продолжающегося потребления 10% этилового спирта. Показано, что триметазидин (30 мг/кг/сут, в/б) и фабомотизола гидрохлорид (15 мг/кг/сут, в/б) в указанных выше условиях статистически значимо уменьшали ремоделирование левого и правого желудочков сердца и увеличивали сократительную функцию сердца.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, трансляционная модель, триметазидин, фабомотизола гидрохлорид, ремоделирование сердца, кардиопротективное действие, дилатационная сердечная недостаточность, эхокардиография, крысы

Comparative study of the trimetazidine and fabomotizole hydrochloride cardioprotective effect in rats with established alcoholic cardiomyopathy with the continued ethanol consumption

Tsorin I.B., Miroshkina I.A., Ionova E.O., Nadorova A.V., Stolyaruk V.N., Vititnova M.B., Sorokina A.V.,
Kolik L.G., Durnev A.D., Kryzhanovskii S.A.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. In the previously developed translation model of alcoholic cardiomyopathy in white nonlinear rats was studied the cardioprotective effects of trimetazidine and fabomotizole hydrochloride that were injected daily during the 25th – 28th weeks of continued consumption of 10% ethanol. It is shown that trimetazidine (30 mg/kg/day i.p.) and fabomotizole hydrochloride (15 mg/kg / day i.p.) in the above conditions, significantly reduced the remodeling of the left and right ventricles of the heart and increased the heart contractile function.

Keywords: alcoholic cardiomyopathy, translation model, trimetazidine, fabomotizole hydrochloride, heart remodeling, cardioprotective effects, dilated heart failure, echocardiography, rats

Автор, ответственный за переписку:

Цорин Иосиф Борисович — ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел. +7 (903) 560-04-24; e-mail: tsorinib@yandex.ru

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 13-04-00464

Введение

В России хронический алкоголизм в структуре летальности занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1] и является причиной каждой третьей смерти [9, 10]. Анализ структуры соматической летальности больных хроническим алкоголизмом свидетельствует о том, что её основной причиной является именно алкогольная кардиомиопатия (АКМП) [11, 13].

АКМП представляет собой специфическую дилатационную кардиомиопатию (МКБ-142.6), которая как по патогенезу, так и по особенностям своей клинической картины в значительной мере отличается от других наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это связано с тем, что

в основе АКМП лежит некоронарогенное, невоспалительное моноэтиологическое алкоголь-обусловленное токсическое повреждение сердечной мышцы, тонкие механизмы которого до настоящего времени окончательно не изучены.

Несмотря на всю значимость этой проблемы, сколько-нибудь эффективной схемы терапии АКМП до настоящего времени не существует [3, 4]. Лечение сопутствующей АКМП хронической сердечной недостаточности (ХСН), проводимое по схемам, используемым при терапии ХСН другой этиологии [2, 12], как правило, малоэффективно [2, 12]. Вместе с тем, учитывая, что в патогенезе АКМП значительную роль играет окислительный стресс, нарушения метаболизма и транспорта свободных жирных кислот, патогенетически обоснованной при этом заболевании является

метаболическая терапия [1, 12, 16]. В частности для лечения такого рода больных используют рFох-ингибитор триметазидин, который не только способствует восстановлению сократительной функции сердечной мышцы, но и вызывает регрессию дистрофических изменений миокарда [12]. Следует отметить, что, по мнению большинства врачей, обязательным условием успеха терапии больных, страдающих АКМП, является полный отказ от приема содержащих этанол напитков [2]. Однако, как показывает практика, многие пациенты не выполняют предписанного им режима.

Ранее на разработанной нами инновационной трансляционной модели АКМП у крыс было показано, что в период абстиненции триметазидин оказывает кардиопротективное действие. Препарат снижает интенсивность гибели кардиомиоцитов, активизирует репаративные процессы в миокарде, что способствует обратному ремоделированию желудочков сердца и, тем самым, уменьшает тяжесть дилатационной сердечной недостаточности [8]. Такой же эффект, в этих условиях, оказывает и оригинальный отечественный анксиолитик фабомотизола гидрохлорид (афобазол), синтезированный и фармакологически изученный в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». Кардиопротективное действие этого лекарственного средства во многом связано с его агонистическим влиянием на σ_1 -рецепторы, локализованные в цитозоле кардиомиоцитов [14], которые являются своеобразным возникшим ходе эволюции ремонтным комплексом клетки [15]. Не менее важно и то, что в условиях модели АКМП фабомотизола гидрохлорид обладает выраженным противofiбрилляторным действием [6], что представляется достаточно важным, поскольку известно, что у пациентов, страдающих АКМП, крайне высок риск возникновения внезапной сердечной смерти [17].

Целью исследования явилось изучение кардиопротективных эффектов триметазидина и фабомотизола гидрохлорида на модели сформировавшейся АКМП на фоне продолжающегося потребления этанола.

Материалы и методы

Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах начальной массой 180–200 г, которые содержались в виварии в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 09.06.2003 г. «Об учреждении правил лабораторной практики» с представлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме. АКМП моделировали как описано [7]. Потребление алкоголя в пересчете на чистый этанол составляло 5,0–6,5 г/кг/сут.

По окончании 24-й недели алкоголизации, когда полностью формируется АКМП [5, 7], животных рандомизировали на 3 группы: крысам 1-й группы ($n=10$) ежедневно в течение 28 дней вводили триме-

тазидин в дозе 30 мг/кг/сут в/б; животным 2-й группы ($n=9$) по аналогичной схеме вводили фабомотизола гидрохлорид в дозе 15 мг/кг/сут в/б; крысам 3-й группы (контроль, $n=10$) по такой же схеме вводили эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида. В течение 28 дней введения веществ животные продолжали потреблять этанол. Оценку внутрисердечной гемодинамики при помощи эхокардиографии [7] производили по окончании 24-й недели алкоголизации и через сутки после последней инъекции препаратов. У интактных крыс ($n=10$), которые в течение всего опыта находились в таких же условиях, как и алкоголизованные, оценку состояния внутрисердечной гемодинамики проводили через 24 и 28 недель от момента начала эксперимента. По окончании 28-й недели животных подвергали эвтаназии, сердца извлекали для морфометрических исследований, которые проводили, как описано ранее [6].

Полученные данные подвергали статистической обработке. Нормальность распределения анализируемых выборок проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий — с помощью критерия Левена. Так как данные, полученные в эхокардиографических и морфометрических исследованиях, были распределены по нормальному закону, а дисперсии выборок были гомогенны, то для определения статистической значимости изменений использовали однофакторный дисперсионный анализ с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету, критерий односторонний и критерий Стьюдента для зависимых выборок. Результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Во всех случаях принимали уровень значимости $\alpha=0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее мы показали, что к концу 24-й недели алкоголизации у крыс формируется «клинически» значимая АКМП. Наблюдаются известные из клиники патогномоничные для этой патологии морфофункциональные изменения миокарда — дилатация полостей обоих желудочков сердца, снижение электрической стабильности сердечной мышцы, жировая дистрофия миокарда и т. д. [5, 7].

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у крыс, принудительно потреблявших этанол в течение 24 недель, по сравнению с интактными животными, значительно снижена как фракция укорочения (ФУ), так и фракция выброса (ФВ), и увеличен конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка сердца, что свидетельствует о формировании дилатационной алкогольной кардиомиопатии (табл. 1). Так, например, КСР у контрольных алкоголизованных животных, по сравнению с интактными крысами, был статистически значимо ($p=0,0001$) больше — $2,76\pm 0,07$ мм и $1,92\pm 0,03$ мм, соответственно,

Таблица 1

Влияние триметазида и фабомотизола гидрохлорида на основные показатели внутрисердечной гемодинамики у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией

Показатели	Группа животных			
	интактные крысы, n=10	Алкоголизованные крысы, с 24 по 28 неделю алкоголизации получавшие		
		физ.раствор (контроль), n=10	триметазидин, n=10	фабомотизола гидрохлорид, n=9
КСР, мм 24-я неделя	1,92±0,03 p=0,0001	2,76±0,07	2,80±0,09 p=0,70	2,90±0,08 p=0,51
Изменение КСР (мм) к 28-ой неделе	+0,30±0,05 p=0,007 p ₁ =0,0006	+0,06±0,02 p ₁ =0,007	-0,10±0,04 p=0,040 p ₁ =0,050	-0,21±0,06 p=0,001 p ₁ =0,007
ФУ, % 24-я неделя	51,5±1,0 p=0,0001	36,8±0,6	37,1±0,7 p=0,78	38,0±0,7 p=0,76
Изменение ФУ(%) к 28-й неделе	-2,6±1,2 p=0,24 p ₁ =0,055	-1,3±0,4 p ₁ =0,006	+2,9±0,9 p=0,006 p ₁ =0,009	+4,5±1,4 p=0,002 p ₁ =0,011
ФВ, % 24-я неделя	87,6±0,8 p=0,0001	73,2±0,9	73,5±0,8 p=0,78	74,5±0,8 p=0,77
Изменение ФВ (%) к 28-ой неделе	-2,1±0,9 p=0,53 p ₁ =0,046	-1,6±0,5 p ₁ =0,007	+3,2±0,9 p=0,002 p ₁ =0,007	+4,8±1,4 p=0,0007 p ₁ =0,009

Примечание: данные приведены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок, p – указано по отношению к алкоголизированному контролю, p₁ – указано по отношению к уровню после 24 недель алкоголизации.

а ФВ левого желудочка была, напротив, статистически значимо ($p=0,0001$) меньше — $73,2\pm 0,9\%$ и $87,6\pm 0,8\%$, соответственно.

Потребление алкоголя с 25-й по 28-ю неделю приводило к дальнейшему уменьшению сократительной функции миокарда и увеличению КСР левого желудочка.

Триметазидин и фабомотизола гидрохлорид, которые вводили по описанной выше схеме, уменьшали КСР и увеличивали ФУ и ФВ (см. табл. 1). Так, если у контрольных алкоголизованных животных ФВ уменьшалась на $1,6\pm 0,5\%$, то под влиянием триметазида и фабомотизола гидрохлорида этот показатель увеличивался на $3,2\pm 0,9\%$ ($p=0,002$) и $4,8\pm 1,4\%$ ($p=0,0007$), соответственно.

Таким образом, триметазидин и фабомотизола гидрохлорид в изученных дозах уменьшают нарушения внутрисердечной гемодинамики в условиях сформировавшейся АКМП и продолжающегося потребления алкоголя.

Данные эхокардиографических исследований нашли своё подтверждение при проведении морфометрических исследований. Так, например, у животных со сформировавшейся АКМП по сравнению интактными крысами были значительно увеличены площади полостей левого и правого желудочков сердца: с $11,04\pm 0,40$ мм² до $18,36\pm 1,37$ мм² ($p=0,0003$) и с $2,79\pm 0,17$ мм² до $4,17\pm 0,30$, мм² ($p=0,044$), соответственно (табл. 2). Фабомотизола гидрохлорид в условиях АКМП и продолжающейся алкоголизации значимо уменьшал площадь полостей левого и правого желудочков сердца (табл. 2): до $8,15\pm 0,51$ мм² ($p=0,0001$)

и $2,14\pm 0,40$ мм² ($p=0,008$), соответственно. Сходным образом изменялись максимальный и минимальный диаметры левого желудочка (табл. 2). Триметазидин, также как и фабомотизола гидрохлорид, уменьшал дилатацию полостей левого и правого желудочков сердца, возникающую у крыс в условиях длительного 28-недельного потребления алкоголя (табл. 2).

Ранее мы показали, что изучаемые вещества, вводимые алкоголизованным крысам в период абстиненции, в условиях сформировавшейся АКМП, уменьшают тяжесть сердечной недостаточности [6, 8]. Систематическая экспериментальная терапия этими соединениями у животных со сформировавшейся АКМП на фоне продолжающегося приёма алкоголя также способствует статистически значимому уменьшению интенсивности ремоделирования левого и правого желудочков сердца, т. е. вызывает обратное ремоделирование.

Выводы

1. Систематическое потребление этилового спирта крысами в течение 24 недель приводит к формированию дилатационной АКМП, проявляющейся увеличением размеров желудочков сердца и угнетением их сократительной функции.

2. Систематическая экспериментальная терапия фабомотизола гидрохлоридом (15 мг/кг/сут, в/б) и триметазидином (30 мг/кг/сут, в/б), проводимая в период с 25 по 28 неделю систематического потребления этанола, вызывает обратное ремоделирование левого и правого желудочков сердца и увеличивает сократительную функцию миокарда.

Таблица 2

Влияние триметазидина и фабомотизола гидрохлорида на морфометрические показатели сердца крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией

Показатель	Группа животных			
	интактные крысы, n=5	Алкоголизованные крысы, с 24 по 28 неделю алкоголизации получавшие		
		физ.раствор (контроль), n=5	триметазидин, n=5	фабомотизола гидрохлорид, n=5
Площадь полости левого желудочка (ЛЖ), мм ²	11,04±0,40 p=0,0003	18,36±1,37	9,54±1,22 p=0,0002	8,15±0,51 p=0,0001
Относительная площадь полости ЛЖ, %	14,1±0,4 p=0,0001	22,7±0,6	12,8±1,1 p=0,0001	11,9±0,7 p=0,0001
Максимальный диаметр полости ЛЖ, мм	4,37±0,25 p=0,022	5,29±0,24	3,85±0,30 p=0,001	3,64±0,15 p=0,0005
Минимальный диаметр полости ЛЖ, мм	3,24±0,16 p=0,001	4,42±0,18	3,15±0,26 p=0,001	2,94±0,17 p=0,0004
Площадь полости правого желудочка, мм ²	2,79±0,17 p=0,044	4,17±0,30	2,00±0,13 p=0,006	2,14±0,40 p=0,008

Примечание: данные приведены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок, p – указано по отношению к алкоголизированному контролю.

Литература

1. Бохан Н.А., Мандель А.И., Максименко Н.Н., Михалева Л.Д. Смертельные исходы при алкогольной зависимости. Наркология. 2007; 12: 37–40.
2. Драккина О.М. Проблема алкогольной кардиомиопатии. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2008; 1: 30–34.
3. Драккина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Проблема алкогольной кардиомиопатии. Врач. 2005; 8: 48–50.
4. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Ашихмин Я.И. Алкогольная кардиомиопатия. //Медицинская помощь: Научно-практический журнал. 2006; 3: 11–15.
5. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., Ионова Е.О., Столярчук В.Н., Вититнова М.Б., Надорова А.В., Середенин С.Б. К возможности использования эхокардиографии для оценки этапов формирования алкогольной кардиомиопатии. Физиология человека. 2014; 40: 1: 122–128.
6. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., Столярчук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О., Сорокина А.В., Мирошкина И.А., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. К возможности использования афобазола для лечения алкогольной кардиомиопатии и профилактики сопутствующих ей осложнений. Молекулярная медицина. 2015; 4: 35–42.
7. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г., Столярчук В.Н., Вититнова М.Б., Ионова Е.О., Сорокина А.В., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии. Молекулярная медицина. 2015; 3: 40–47.
8. Мирошкина И.А., Ионова Е.О., Надорова А.В., Столярчук В.Н., Вититнова М.Б., Сорокина А.В., Колик Л.Г., Дурнев А.Д., Цорин И.Б., Крыжановский С.А. Кардиопротекторное действие триметазидина у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией в период абстиненции. Молекулярная медицина, 2016. в печати
9. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России 1980–90 гг. М.: Nalex, 2001.
10. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России. М.: Nalex, 2003.
11. Никитина С.Ю., Козеева Г.М. Совершенствование статистики смертности от алкоголизма. Вопросы статистики. 2006; 11: 21–23.
12. Рябенко Д.В., Корниенко Т.М. Алкогольная кардиомиопатия. Украинський кардіологічний журнал. 2010; 4: 91–97.
13. Семенова В.Г., Антонова О.И., Евдокушкина Г.Н., Гаврилова Н.С. Потери населения России в 2000–2008 г. г., обусловленные алкоголем: масштабы, структура, тенденции. Социальные аспекты здоровья населения. 2010; 2: 34–37.
14. Середенин С.Б., Вититнова М.Б., Столярчук В.Н., Цорин И.Б., Чичканов Г.Г., Крыжановский С.А. К механизму противошокового действия препарата «Афобазол». Бюлл. эксп. биол. и мед. 2013; 155: 6: 723–727.
15. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. // Эксперим. и клин. фармакол. 2009; 72: 1: 3–11.
16. Piano M.R., Phillips Sh.A. Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiologic insight. Cardiovasc. Toxicol. 2014; 14: 4: 291–308.
17. Wannamethee G., Shaper A.G. Alcohol and sudden cardiac death. Br. Heart J. 1992; 68: 5: 443–448.