DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10146

Студнева И. М., Лакомкин В. Л., Веселова О. М., Просвирнин А. В., Абрамов А. А., Павлович Е. Р., Любимов Р. О., Грамович В. В., Выборов О. Н., Писаренко О. И., Капелько В. И.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Улучшение функции сердца у кроликов с хронической сердечной недостаточностью под действием метилина

Ключевые слова: метилин, хроническая сердечная недостаточность, доксорубицин, функция сердца, кролики.

Ссылка для цитирования: Студнева И. М., Лакомкин В. Л., Веселова О. М., Просвирнин А. В., Абрамов А. А., Павлович Е. Р., Любимов Р. О., Грамович В. В., Выборов О. Н., Писаренко О. И., Капелько В. И. Улучшение функции сердца у кроликов с хронической сердечной недостаточностью под действием метилина. Кардиология. 2018;58(7):66–74.

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние внутривенной инфузии инновационного препарата метилин, разработанного в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, обладающего антиишемическими и антиоксидантными свойствами на показатели функции сердца кроликов *in vivo*, поврежденных длительным введением доксорубицина. *Материалы и методы.* Животным опытной группы внутривенно вводили доксорубицин (2 мг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю) в течение 8 нед, животным контрольной группы – изотонический раствор натрия хлорида. Повреждение миокарда оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), тропонина I (TnI), фракции МВ креатинкиназы (КК-МВ) в венозной крови и по изменениям структуры левого желудочка (ЛЖ) сердца при морфологическом исследовании. Влияние метилина на функцию сердца оценивали с помощью эхокардиографии и катетеризациии ЛЖ Милларовским катетером. *Результаты.* Введение доксорубицина сопровождалось снижением массы тела животных, увеличением содержания маркеров повреждения сарколеммы КК-МВ и тропонина, продукта перекисного окисления липидов МДА в венозной крови и нарушениям структуры мышечных волокон и микрососудов ЛЖ. Одновременно снижались показатели сократимости миокарда – увеличивались конечные диастолический и систолический размеры и уменьшались фракции укорочения и выброса по сравнению с исходными значениями. Эти изменения указывали на развитие у животных хронической сердечной недостаточности (ХСН). На этом фоне внутривенная инфузия метилина достоверно увеличивала фракции укорочения и выброса. Положительное действие метилина на показатели сократимости и расслабимости сердца сохранялось в течение 30 мин после прекращения инфузии. Метилин оказывал большее влияние на показатели функции сердца кроликов с ХСН по сравнению с животными контрольной группы, не получавших доксорубицин. *Заключение.* Полученные результаты указывают на возможность использования метилина для снижения дисфункции ЛЖ при ХСН.

Studneva I. M., Lakomkin V. L., Veselova O. M., Prosvirnin A. V., Abramov A. A., Pavlovich E. R., Lubimov R. O., Gramovich V. V., Viborov O. N., Pisarenko O. I., Kapelko V. I.
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Metilin Improves Cardiac Function in Rabbits With Chronic Heart Failure

Keywords: metilin; CHF; doxorubicin; cardiac function; rabbits.

For citation: Studneva I. M., Lakomkin V. L., Veselova O. M., Prosvirnin A. V., Abramov A. A., Pavlovich E. R., Lubimov R. O., Gramovich V. V., Viborov O. N., Pisarenko O. I., Kapelko V. I. Metilin Improves Cardiac Function in Rabbits With Chronic Heart Failure. Kardiologiia. 2018;58(7):66–74.

Summary

Aim. To study effects of intravenous infusion of a cardioprotective drug metilin, developed at the "National Medical Research Center of Cardiology" on indices of cardiac function in rabbits *in vivo* after prolonged administration of doxorubicin. *Materials and Methods.* Animals of the experimental group were intravenously injected with doxorubicin (2 mg/kg once a week) for 8 weeks, animals of the control group received the same volume of saline. Myocardial damage was characterized by an increase in concentration of malondialdehyde (MDA), troponin (TnI) and MB-fraction of creatine kinase (CK-MB) in venous blood and by disturbances in the left ventricle (LV) structure at morphological examination. Metilin effects on cardiac function were assessed by echocardiography and LV catheterization by the Millar catheter tip pressure transducer. *Results.* Doxorubicin administration led to a decrease of the body mass of animals, an increase of the plasma concentration of cardiac markers CK-MB and TnI, lipid peroxidation (LPO) product MDA in venous blood, and pronounced disturbances in the structure of LV fibers and microvessels. At the same time, a significant decrease of myocardial contractility indices was observed. Manifestations of this decrease were increase of the end-diastolic and end-systolic dimensions (EDD and ESD, respectively), and decreases in the shortening fraction and ejection fraction (SF and EF, respectively) com-

pared to baseline values. These changes indicated development of chronic heart failure (CHF) in animals of the experimental group. Against this background, intravenous infusion of metilin significantly increased SF and EF, but did not affect the heart rate. Beneficial effects of metilin on the indices of cardiac contractility and relaxation were maintained after the infusion was stopped. Noteworthy, metilin exerted greater influence on cardiac function of rabbits with CHF compared to control animals that did not receive doxorubicin. *Conclusion*. The obtained results indicate the potential of metilin to reduce LV dysfunction during chemotherapy with doxorubicin.

Сердце часто подвергается воздействию ксенобиотиков и лекарственных средств, приводящих к развитию кардиотоксичности. В частности, препарат антрациклинового ряда доксорубицин до сих пор является одним из широко применяемых цитостатиков [1]. Противоопухолевое действие доксорубицина заключается в подавлении синтеза ДНК, формировании ее разрывов и ингибирования ключевого фермента репарации ДНК – топоизомеразы II с индукцией апоптоза [2]. Повреждения сердца, возникающие при терапии доксорубицином, являются препятствием эффективного применения этого противоопухолевого средства. Вероятные механизмы повреждения сердца антрациклинами разнообразны. Одним из них является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающаяся снижением активности антиоксидантных ферментов в миокарде [3]. Известно, что доксорубицин изменяет энергетику кардиомиоцитов (КМЦ), снижая способность митохондрий к окислительному фосфорилированию и нарушая перенос энергии из митохондрий к миофибриллам [4]. Это вызывает энергетический дефицит миокарда, приводя к значительному уменьшению содержания фосфокреатина и АТФ и снижению сократительной функции сердца. В генез антрациклиновых повреждений сердца вовлечены изменения гомеостаза Ca^{2+}, связанные с нарушением функций кальций-транспортирующих систем саркоплазматического ретикулума [5, 6]. Хроническое введение антрациклинов сопровождается увеличением плотности и расширением периваскулярной и интерстициальной коллагеновой сети, указывающими на развитие фиброза, а также дегенерацией и вакуолизацией КМЦ [7]. Имеются данные, что терапия антрациклинами сопровождается увеличением концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке, а также повышением атерогенного индекса липидов [8]. Установлено, что антрациклины повреждают не только сердечную мышцу, но и сосуды [9]. Токсическое действие этих цитостатиков на эндотелий сосудов связано с повышением уровня эндотелина-1 и снижением содержания оксида азота в плазме крови больных, получавших эти препараты [10]. Антрациклиновое поражение миокарда проявляется систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), характерными признаками которой являются снижение фракции выброса (ФВ), степени переднезаднего укорочения, изменение времени изоволюмического сокращения и изгнания, увеличение конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) сердца, определяемые с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [11]. Наибольшее опасение вызывает хроническая кардиотоксичность, проявляющаяся спустя годы после окончания терапии. Она сопровождается прогрессирующей систолической дисфункцией ЛЖ, приводящей к необратимой застойной сердечной недостаточности [12].

Любая из форм кардиотоксичности, вызываемая антрациклинами и, прежде всего, доксорубицином, представляет серьезную клиническую проблему. В последние годы активно изучаются возможности коррекции нарушений функции и метаболизма сердца с помощью соединений, способных хелатировать ионы железа, уменьшать образование активных форм кислорода (АФК), снижать дисфункцию митохондрий и улучшать энергетический обмен миокарда [13–16]. В настоящем исследовании в качестве кардиопротектора выбран метилин – структурный аналог природного пептида апелина-12 следующей формулы H-(N^{α}Me)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH, разработанный в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Основной фармакологический эффект этого пептида обусловлен антиишемическим и антиоксидантным действием – восстановлением энергетического состояния КМЦ, уменьшением продукции АФК и стабилизацией сарколеммы [17, 18]. Метилин оказывает положительный инотропный эффект на функцию сердца и улучшает гемодинамические показатели у животных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), вызванной введением изопротеренола [19], а также уменьшает повреждения сердца при окислительном стрессе *in vivo* [20]. Цель работы состояла в изучении влияния однократного введения метилина на показатели функции сердца кроликов, поврежденного хроническим введением доксорубицина.

Материал и методы

Метилин

Препарат получен путем автоматического твердофазного синтеза с использованием Fmoc-методологии. Очистка проведена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, химическая структура охарактеризована с помощью ядерно-магнитной резонансной спектроскопии и масс-спектрометрии.

Животные

Использованы самцы кроликов породы Шиншилла (возраст 6 мес; масса 3 кг). Животные содержались в индивидуальных клетках в виварии в условиях есте-

ственного освещения и свободного доступа к воде и корму. Исследование выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (1985).

Схема исследования

Кролики (n=18) произвольным образом были разбиты на контрольную (n=9) и опытную (n=9) группы. Животным опытной группы вводили внутривенно доксорубицин в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 1 раз в неделю в течение 8 нед. Животным контрольной группы внутривенно вводили эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида в течение такого же периода. В исходном состоянии и по истечении 8 нед введения доксорубицина у животных были измерены концентрации малонового диальдегида (МДА), тропонина I (TnI) и фракции МВ креатинкиназы (КК-МВ) в венозной крови и выполнена ЭхоКГ. Исходно и на 8-й неделе исследования всем животным проводили внутривенную инфузию метилина (в дозах 2, 10 и 50 мкг/кг/мин по 10 мин) под контролем ЭхоКГ. Через 20 мин после прекращения введения последней дозы метилина в течение 30 мин вводили изотонический раствор натрия хлорида в том же объеме и с той же скоростью, что и метилин, и спустя 30 мин с помощью ЭхоКГ оценивали функцию сердца (восстановление). Животным обеих групп исходно и после 8 нед введения доксорубицина выполняли инвазивное исследование сердца методом катетеризации аорты и ЛЖ с использованием тех же доз метилина. По окончании 8 нед исследования у животных забирали ткань миокарда для морфологического изучения.

ЭхоКГ

Трансторакальная ЭхоКГ выполнена на приборе Sonos 2500 с помощью линейного датчика (7,5 МГц). Для исследования использовали левый парастернальный доступ по короткой и длинной осям. В М-режиме определяли следующие параметры ЛЖ: конечные диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР), на основе которых рассчитывали КДО и КСО, а также фракцию укорочения (ФУ = [КДР – КСР]/КДР·100%) и фракцию выброса (ФВ = [КДО – КСО]/КДО·100%).

Группа животных, подвергнутых катетеризации для исследования действия метилина на сократительную функцию сердца, была дополнительно исследована с помощью прибора с использованием датчика S12–4 (4–12 МГц). КДР и КСР ЛЖ, а также толщину задней стенки ЛЖ измеряли в М-режиме из парастернального доступа в проекции длинной оси сердца. Объемы ЛЖ (КДО, КСО) и ФВ определяли с использованием модифицированного алгоритма Симпсона из апикального доступа в 3 проекциях (4- и 2-камерных и по длинной оси ЛЖ). Интеграл линейной скорости кровотока (VTI) – эквивалент ударного объема, а также ударный объем и сердечный выброс (МО) определяли с помощью допплеровского исследования в импульсном режиме на уровне выходного тракта ЛЖ.

Катетеризация ЛЖ

У наркотизированных золетилом (5 мг/кг) животных регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении, давление в аорте (АД) и в ЛЖ. Использовали Милларовский прецизионный микроманометр на конце тонкого (диаметр 0,53 мм) катетера, введенного через сонную артерию, и тензометрический усилитель Hugo Sachs Elektronik. Через катетер в бедренной артерии измеряли АД с помощью электроманометра Gould Statham P23 Db. Сигналы АД, давление в ЛЖ и ЭКГ подавали на «Biograph-4» (СПбГУАП). Измеряли максимальную скорость развития давления (dP/dtmax) и индекс сократимости (dP/dtmax)/P (где P – давление в момент достижения максимума dP/dt), максимальную скорость снижения давления (dP/dtmin) и индекс расслабимости (dP/dtmin)/P, а также вычисляли константу скорости снижения давления в изоволюмической фазе. Все сигналы оцифровывали с частотой 1 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя NI-USB-6210 и записывали на жесткий диск компьютера. Обработка физиологических сигналов выполнена с помощью программы, разработанной д. б. н. Е. В. Лукошковой.

Определение миокардиальных маркеров и ПОЛ

В плазме венозной крови животных концентрации TnI и КК-МВ определяли методом флюоресценции на иммунохимическом анализаторе AQT90 FLEX (Radiometer). Образование продуктов ПОЛ определяли по содержанию в плазме крови МДА [4].

Морфологическое исследование

Структуру миокарда ЛЖ оценивали с помощью полутонких срезов толщиной 1 мкм. Сердце кроликов фиксировали *in situ* в 4% параформальдегиде на 0,1 М фосфатном буфере при температуре 4°С. Последующую проводку материала, его обезвоживание в этиловом спирте возрастающей концентрации (от 70 до 100%) и окиси пропилена, заключение в эпоксидную смолу аралдит осуществляли как в работе [21]. Полутонкие срезы получали на ультратоме Ultratome III с использованием стеклянных ножей Латта и окрашивали их толуидиновым синим.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SigmaPlot 11.2. Значения представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения (M±m). Различия

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ в группе животных, получавших доксорубицин, и в группе контроля

Показатель	Исходно		Через 8 нед	
	доксорубицин	контроль	доксорубицин	контроль
Масса, кг	3,66±0,31	3,70±0,24	2,54±0,10*	4,24±0,25*,**
КДР, см	1,56±0,01	1,58±0,02	1,60±0,02	1,59±0,02
КСР, см	0,96±0,01	1,00±0,01	1,01±0,01*	1,01±0,02
ЧСС, уд/мин	255±5	270±6	252±7	266±5
ФУ, %	39,7±1,2	38,8±1,6	36,1±0,4*	39,9±1,0**
ФВ, %	79,0±1,6	77,9±1,7	68,7±0,6*	77,0±1,8**

Здесь и в табл. 2 данные представлены как M±m для групп из 9 животных. Различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с * – исходными значениями, ** – с группой доксорубицина. ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФУ – фракция укорочения; ФВ – фракция выброса.

между группами подтверждены статистически с применением дисперсионного анализа (ANOVA). При сравнении нескольких групп с контролем использован критерий t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Результаты

Изменение эхокардиографических показателей под влиянием доксорубицина

У животных контрольной группы спустя 8 нед наблюдения отмечено увеличение средней массы тела и не обнаружено изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей сократимости и ремоделирования ЛЖ по сравнению с исходным состоянием (табл. 1). У животных опытной группы, получавших доксорубицин 8 нед, отмечено достоверное снижение массы тела, вызванное дистрофией внутренних органов вследствие системного токсического действия препарата. Под влиянием доксорубицина наблюдалось снижение сократимости миокарда, которое проявлялось в увеличении КДР и КСР по сравнению с исходными значениями. Одновременно наблюдали достоверное уменьшение ФУ и снижение ФВ по сравнению с исходными.

Изменения структуры миокарда под действием доксорубицина

Морфологическое исследование образцов полутонких срезов сердца кроликов опытной группы после 8 нед введения доксорубицина выявило изменения структуры мышечных волокон и микрососудов сердца. В меньшей степени был изменен соединительнотканный каркас сердца. Во всех слоях свободной стенки ЛЖ наблюдали мозаичное изменение рабочих КМЦ и застойные явления в микрососудах сердца. Так, в слое, прилежащем к эпикарду, на поперечных срезах части КМЦ наблюдали деструкцию миофибрилл и митохондрий и скопление в клетках вакуолей, в то время как в других миоцитах этого слоя миокарда подобные изменения были выражены существенно слабее (рис. 1, А).

В среднем слое миокарда мозаичность подобных изменений была выражена в еще большей степени, и наряду с измененными КМЦ встречались сохранные клетки (рис. 1, Б). Во внутреннем слое рабочего миокарда (субэндокардиальном) также встречались как измененные, так и неповрежденные КМЦ (рис. 1, В). В микрососудах рабочего миокарда стенки ЛЖ сердца были видны скопления форменных элементов крови (в основном эритроцитов), не характерные для животных контрольной группы. В периартериальных областях свободной стенки ЛЖ обнаружено разрастание соединительной ткани.

Таблица 2. Содержание маркеров некроза и МДА в плазме крови кроликов опытной группы

Показатель	Исходно	Доксорубицин, 8 нед
Тропонин I, нг/мл	0,016±0,001	0,09±0,02*
КК-МВ, нг/мл	2,42±0,24	7,58±0,91*
МДА, мкмоль/мл	1,12±0,03	5,66±0,04*

КК-МВ – фракция МВ креатинкиназы; МДА – малоновый диальдегид.

Оценка повреждения клеточных мембран и интенсивности ПОЛ

Изменения структуры миокарда ЛЖ под действием введения доксорубицина в течение 8 нед сопровождались увеличением содержания маркеров некроза в плазме крови кроликов опытной группы (табл. 2). Отмечено достовер-

Таблица 3. Эхокардиографические параметры сердца кроликов через 8 нед после начала введения доксорубицина

Показатель	Контроль	Доксорубицин, 8 нед
ЧСС, уд/мин	259±17	241±13
КДО ЛЖ, мл	6,77±0,70	7,25±0,76
ЛЖ, мл	1,48±0,23	2,39±0,28
УО, мл	5,29±0,54	4,87±0,48
ФВ, %	78,2±1,9	67,5±0,5*
ТЗС в диастоле, мм	3,0±0,2	2,1±0,1*
ТЗС в систоле, мм	4,3±0,3	3,5±0,3
VTI, см	8,57±0,41	4,98±0,07*

* – p<0,05 при сравнении с контролем. КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ТЗС – толщина задней стенки; VTI – интеграл линейной скорости кровотока.

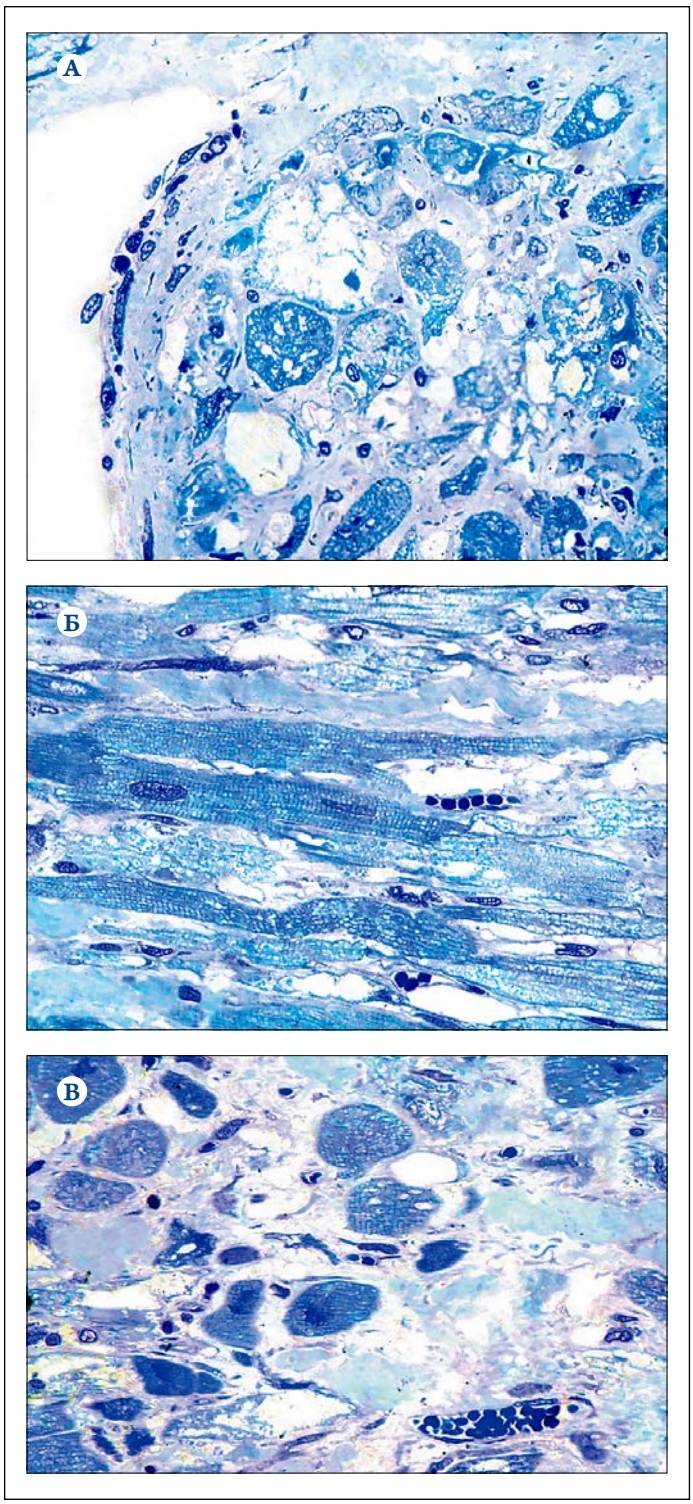

Рис. 1. Мозаичные деструктивные изменения миокарда 3 слоев свободной стенки ЛЖ сердца кролика при действии доксорубицина. Ув. ×1000.

А – поперечный срез деструктивно измененных КМЦ (миофибрилл и митохондрий) субэндокардиального миокарда; Б – сохранные и измененные КМЦ среднего слоя свободной стенки левого желудочка, продольно срезанные волокна циркулярного слоя миокарда, отечные митохондрии в виде многочисленных вакуолей; В – измененные и сохранные КМЦ субэпикардиального слоя свободной стенки ЛЖ, поперечные срезы, скопление форменных элементов крови в микрососудах миокарда, в интерстиции видны скопления большого количества клеток соединительной ткани. ЛЖ – левый желудочек; КМЦ – кардиомиоциты.

ное увеличение концентрации TnI и трехкратное увеличение содержания КК-МВ по сравнению с исходным состоянием. Эти данные свидетельствовали о повреждении сарколеммы КМЦ. Под действием доксорубицина концентрация МДА в плазме животных увеличивалась в 5 раз по сравнению с исходной, что указывало на активацию ПОЛ.

Влияние метилина на показатели сократимости сердца у животных, получавших доксорубицин, и животных контрольной группы

Инфузия возрастающих доз метилина (2, 10 и 50 мкг/кг/мин по 10 мин) после 8-недельного введения доксорубицина достоверно увеличивала ФУ и ФВ по сравнению с таковой до введения пептида (рис. 2, А, Б).

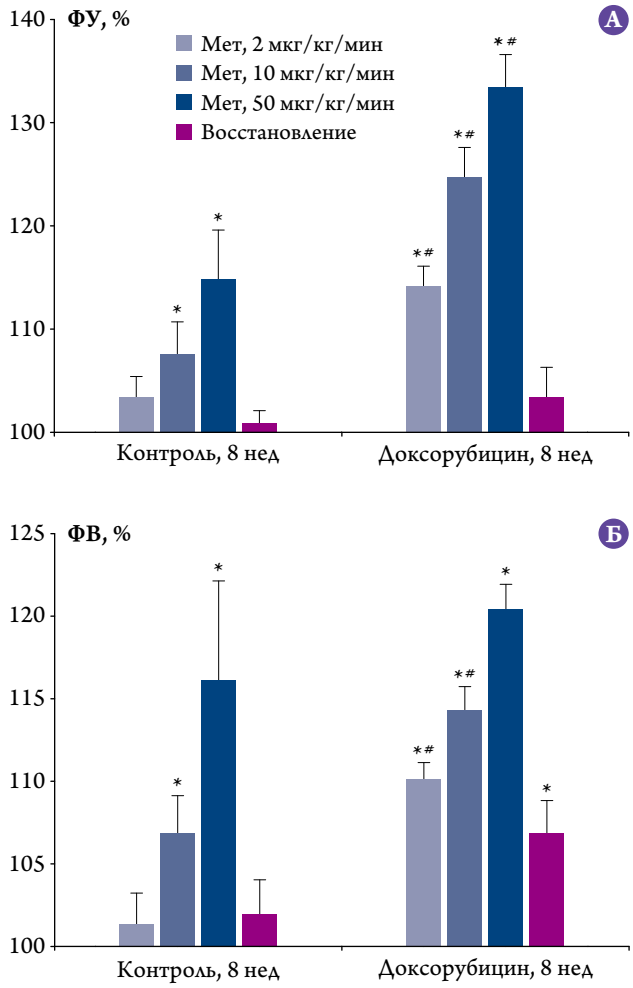

Рис. 2. Влияние инфузии метилина (Мет) в дозах 2, 10 и 50 мкг/кг/мин в течение 10 мин на увеличение показателей сократимости ЛЖ у кроликов контрольной и опытной группы.

А – ФУ; Б – ФВ. Данные представлены как M±m для групп из 9 животных. За 100% принята величина показателя до инфузии метилина. Восстановление – 30 мин после окончания инфузии. Различия статистически значимы ($p<0,05$) по сравнению с * – исходными значениями (до инфузии препарата), # – с контрольной группой. ЛЖ – левый желудочек; ФУ – фракция укорочения; ФВ – фракция выброса.

Таблица 4. Изменения показателей гемодинамики и функции сердца кроликов под действием доксорубицина

Показатель	Контроль (n=8)	Доксорубицин, 8 нед (n=5)
ЧСС, уд/мин	269±6	216±16
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	100±5	90±8
Систолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	109±3	98±6
Минимальное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	1,5±0,5	3,9±0,8*
Конечное диастолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	4,2±0,5	5,1±0,6
Максимальная скорость развития давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	6330±260	3690±390**
Максимальная скорость снижения давления в ЛЖ, мм рт. ст./с	5180±430	2790±443**
Индекс сократимости, $с^{-1}$	104±4	75±8*
Индекс расслабимости, $с^{-1}$	83±6	42±5**
Константа скорости снижения давления в ЛЖ, $с^{-1}$	85±8	36±8**

Статистически значимые отличия от контроля: * – p<0,05; ** – p<0,001. Здесь и в табл. 5: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛЖ – левый желудочек.

Градуальное увеличение ФУ и ФВ под действием метилина у кроликов опытной группы, получавших доксорубицин, было достоверно больше, чем у животных контрольной группы. Прекращение инфузии метилина через 30 мин приводило к снижению ФВ и ФУ, при этом оба показателя сохранялись выше исходных. В противоположность метилину инфузия такого же объема изотонического раствора натрия хлорида не увеличивала ФУ и ФВ у животных обеих групп. Введение метилина не влияло на ЧСС. В опытной и контрольной группе ЧСС составила 255±5 и 262±6 уд/мин соответственно, что не отличалось от исходной.

Инвазивное исследование влияния метилина на сократительную функцию сердца кроликов с доксорубициновым поражением миокарда

Перед проведением катетеризации аорты и ЛЖ было выполнено углубленное эхокардиографическое исследование параметров сердца у 5 контрольных животных и 5 кроликов, получавших доксорубицин в течение 8 нед (табл. 3). Под действием доксорубицина наблюдалась тенденция к увеличению объема ЛЖ, о чем свидетельствовала достоверно уменьшенная толщина задней стенки ЛЖ. У животных доксорубициновой группы был незначительно снижен ударный объем. Отмечено достоверное снижение ФВ и показателя VTI, характеризующего выброс из ЛЖ (на 14 и 42% по сравнению с контролем соответственно).

После 8-недельного введения доксорубицина обнаруживали снижение показателей сократимости и расслабимости миокарда по сравнению с контролем (табл. 4). Это выражалось в снижении максимальной скорости развития и снижения давления в ЛЖ, увеличении минимального диастолического давления в ЛЖ. Таким образом, сердца кроликов, получавших доксорубицин, характеризовались наличием систолической сердечной недостаточности. Однако глобальные показатели функции сердца оставались в пределах нормы за счет компенсаторных возможностей системы кровообращения.

При катетеризации сердец инфузия метилина не показала четкой дозозависимости, поэтому для сопоставления использованы данные, полученные через 30 мин после инфузии метилина (табл. 5). Введение метилина кроликам контрольной группы практически не влияло на параметры сократительной функции сердца. В отличие от этого, введение метилина кроликам из группы доксо-

Таблица 5. Изменения показателей сократительной функции сердца кроликов после инфузии метилина (в процентах от исходных величин)

Показатель	Контроль (n=8)	Доксорубицин 8 нед (n=5)
ЧСС	–4±3	8±4
Среднее артериальное давление	–8±5	–8±10
Систолическое давление в ЛЖ	–6±2	–6±4
Минимальное диастолическое давление в ЛЖ	–0,7±0,4	–1,1±0,2
Конечное диастолическое давление в ЛЖ	–1,0±0,4	–1,9±0,4
Максимальная скорость развития давления в ЛЖ	–6±2	2±6
Максимальная скорость снижения давления в ЛЖ	–1±7	3±12
Индекс сократимости	–3±6	13±3*
Индекс расслабимости	3±2	14±3*
Константа скорости снижения давления в ЛЖ	–3±0,5	23±13*

Животным проводили внутривенную инфузию метилина в дозах 2, 10 и 50 мкг/кг/мин по 10 мин. Изменения минимального и конечного диастолического давления представлены в мм рт. ст. * – p<0,05 от контроля.

рубицина оказало достоверное положительное влияние на показатели сократимости и расслабимости, что подтверждалось также снижением диастолического давления в этих сердцах. Эти данные свидетельствуют о том, что чувствительность к действию препарата возрастала при развитии сердечной недостаточности, что повышает его значение как кардиопротективного средства.

Обсуждение

Результаты ЭхоКГ и инвазивного исследования с помощью Милларовского катетера показали, что введение доксорубицина в течение 8 нед вызывает ХСН у кроликов. На этом фоне инфузия препарата метилин позволяет увеличить сократимость сердца, несмотря на нарушения метаболизма, вызванные ПОЛ, повреждения сарколеммы и изменения структуры мышечных волокон и микрососудов сердца. Улучшенные показатели функции сердца сохраняются в течение 30 мин после прекращения инфузии препарата. Доклиническое изучение фармакологического и токсикологического действия препарата метилин, проведенное в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, выявило полную безопасность препарата при введении животным доз, двадцатикратно превышающих терапевтическую дозу, рекомендованную для человека. Полученные результаты указывают на возможность использования метилина для коррекции нарушений сократимости сердца у больных с ХСН.

Механизмы кардиотоксичного действия доксорубицина широко дискутируются в литературе. Установлено, что этот препарат способствует образованию АФК, которое инициирует ПОЛ, повреждение мембран и гибель клеток [2, 3, 14]. Использованный в наших опытах метилин способен эффективно корректировать функциональные и метаболические нарушения, вызванные экспериментальным ишемическим и реперфузионным повреждением сердца и ХСН. Ранее на различных объектах, включая культуру КМЦ, изолированное перфузируемое сердце и лабораторных животных *in vivo*, нами было установлено, что метилин снижает образование короткоживущих АФК, а также липогидропероксидов и МДА, уменьшает гибель клеток от апоптоза и некроза и обеспечивает интегрированность сарколеммы при моделировании ишемии и реперфузии сердца [17, 18]. Уменьшение свободнорадикального повреждения под действием метилина тесно связано с увеличением активности антиоксидантных ферментов миокарда – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы и сопровождается улучшением энергетического состояния реперфузированного сердца [20, 21]. Известно положительное инотропное действие метилина и природного апелина на нормальное и ишемизированное сердце крысы, вызванное увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} под действием активации фосфолипазы С, протеинкиназы С и сарколеммальных Na^+/H^+ и Na^+/Ca^{2+} переносчиков [17, 22]. Метилин оказывает выраженный положительный эффект на показатели функции миокарда у животных с ХСН, причем в большей степени на показатели расслабления [19]. На изолированных КМЦ крыс с сердечной недостаточностью метилин в наномолярных концентрациях нормализовал динамику осцилляций саркоплазматического Ca^{2+} и сократимость КМЦ, восстанавливая эти показатели до нормы. Эти эффекты связаны с активацией внутриклеточных сигнальных механизмов, которые стимулируют захват свободного Ca^{2+} в саркоплазме КМЦ при ХСН. Они согласуются со способностью природного апелина регулировать Ca^{2+} гомеостаз при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца, благодаря сохранению функции Ca^{2+}-АТФазы и рианодинового рецептора саркоплазматического ретикулума [23]. Эти данные объясняют причины снижения нарушений функции сердца под действием метилина у кроликов с ХСН, получавших доксорубицин.

В современной онкологии ведется разработка новых препаратов группы антрациклинов с высоким терапевтическим эффектом и минимальной кардиотоксичностью [1]. Изучаются подходы к созданию менее токсичных липосомных форм антрациклинов [14]. Однако использование доз этих препаратов с эквивалентным противоопухолевым эффектом вызывает в КМЦ повреждающие процессы, сходные с таковыми для доксорубицина [1]. Это указывает на необходимость коррекции химиотерапевтического лечения для снижения повреждений сердечно-сосудистой системы. В связи с этим изучение возможностей кардиотропной терапии метилином на фоне применения доксорубицина представляется важным предметом для дальнейших исследований.

Заключение

Кардиотоксичное действие длительного введения доксорубицина кроликам проявлялось в активации перекисного окисления липидов, которое вызывало повреждение сарколеммы кардиомиоцитов, нарушение структуры мышечных волокон и микрососудов левого желудочка сердца. На этом фоне у животных развивалась хроническая сердечная недостаточность, которая проявлялась в достоверном снижении фракции выброса, фракции укорочения и показателей сократимости и расслабимости миокарда. Однократная внутривенная инфузия метилина кроликам с хронической сердечной недостаточностью, вызванной доксорубицином, увеличивала фракции укорочения и фракции выброса по сравнению со значениями этих показателей до введения препарата. Положительное действие метилина на показатели сократимости и расслабимости сердца сохранялось в течение

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(7).

30 мин после прекращения инфузии. Отмечено большее влияние метилина на показатели функции сердца кроликов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой животных, не получавших доксорубицин. Эти результаты свидетельствуют о перспективности использования метилина для снижения дисфункции левого желудочка, вызванной химиотерапией антрациклинами.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-015-00008 и № 15-04-06571).

Конфликт интересов.
Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Сведения об авторах:
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва
Институт экспериментальной кардиологии
Лаборатория метаболизма сердца
Студнева И. М. – к. биол. н., вед. н. с.
Веселова О. М. – к. биол. н., ст. н. с.
Павлович Е. Р. – д. м. н., вед. н. с.
Любимов Р. О. – лаборант-исследователь.
Писаренко О. И. – д. биол. н., руков.
Лаборатория экспериментальной патологии сердца
Лакомкин В. Л. – к. м. н., вед. н.с.
Абрамов А. А. – н. с.
Капелько В. И. – д. м. н., гл. научн. с.
Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова
Просвирнин А. В. – врач отдела ультразвукового исследования.
Отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца
Грамович В. В. – к. м. н., ст. н. с.
Выборов О. Н. – к. м. н., н. с.
E-mail: olpi@live.ru

Information about the author:
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia
Oleg I. Pisarenko – PhD, DSci.
E-mail: olpi@live.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Carvalho C., Santos R. X., Cardoso S. et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. Curr Med Chem 2009;16:3267–3285. DOI: 10.2174/092986709788803312
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev 2004;56:185–229. DOI: 10.1124/pr. 56.2.6.
3. Myers C. E., McGuire W. P., Liss R. H. et al. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. Science 1977;197:165–167. DOI: 10.1126/science. 877547
4. Tokarska-Schlattner M., Wallimann T., Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. C R Biol 2006;329:657–668. DOI:10.1016/j.crvi. 2005.08.007
5. Wang G. X., Wang Y. X., Zhou X. B. et al. Effects of doxorubicinol on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes. Eur J Pharmacol 2001;423:99–107. doi.org/10.1016/S0014–2999 (01) 01096–2
6. Kapelko V. I., Williams K., Morgan J. P. Concentration of Ca^{2+} in the myoplasm of cardiomyocytes and contractile function of the heart at an early stage of adriamycin cardiomyopathy. Kardiologiya 1996;12:57–61. Russian (Капелько В. И., Вилиамс К., Морган Дж. П. Концентрация Ca^{2+} в миоплазме кардиомиоцитов и сократительная функция сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии. Кардиология 1996;12:57–61.).
7. Bertinchant J. P., Polge A., Juan J. M. et al. Evaluation of cardiac troponin I and T levels as markers of myocardial damage in doxorubicin-induced cardiomyopathy rats, and their relationship with echocardiographic and histological findings. Clin Chim Acta 2003;329:39–51. doi.org/10.1016/S0009–8981 (03) 00013–5
8. Koutinos G., Stathopoulos G. P., Dontas I. et al. The effect of doxorubicin and its analogue mitoxantrone on cardiac muscle and on serum lipids: an experimental study. Anticancer Res 2002;22:815–820. PMID: 12014656
9. Wakabayashi I., Groschner K. Vascular actions of anthracycline antibiotics. Curr Med Chem 2003;10:427–436. DOI: 10.2174/0929867033368259
10. Vaidyanathan S., Boroujerdi M. Interaction of dexrazoxane with red blood cells and hemoglobin alters pharmacokinetics of doxo-

rubicin. Cancer Chemother Pharmacol 2000;46:93–100. DOI: 10.1007/s002800000122

11. Ocal B., Oguz D., Karademir S. et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. Pediatr Cardiol 2002;23:522–527. PMID: 12211201
12. Swain S., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869–2879. DOI: 10.1002/cncr.11407
13. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M. et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation J Clin Invest 2014;124:617–630. DOI: 10.1172/JCI72931
14. Salouege I., Ben A.R., Ben S.D. et al. Means of evaluation and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. J Cancer Res Ther 2014;10:274–278. DOI: 10.4103/0973–1482.136557
15. Greenlee H., Shaw J., Lau Y-K. et al. Effect of coenzyme Q_{10} on doxorubicin cytotoxicity in breast cancer cell cultures. Integr Cancer Ther 2012;11: DOI: 10.1177/1534735412439749.
16. Dong Q., Chen L., Lu Q. et al. Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating Bmi-1 expression. Br J Pharmacol 2014;171:4440–4454. DOI: 10.1111/bph. 12795
17. Pisarenko O.I., Shulzhenko V.S., Studneva I.M. et al. Signaling pathways of a structural analogue of apelin-12 involved in myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. Peptides 2015;73:67–76. Russian (Писаренко О.И., Шульженко В.С., Студнева И.М. и соавт. Сигнальные пути структурного аналога апелина-12, участвующие в механизмах защиты сердца от ишемического/реперфузионного повреждения. Пептиды 2015;73:67–76). DOI: 10.1016/j. peptides. 2015.09.001
18. Pisarenko O., Shulzhenko V., Studneva I. et al. Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Brit J Pharmacol 2015;172:2933–2945. Russian (Писаренко О.И., Шульженко В.С., Студнева И.М. и др. Структурные аналоги апелина: ингибирование генерации активных форм кислорода в митохондриях и кардиометаболическая защита при миокардиальном ишемическом/реперфузионном повреждении. Британский журнал фармакологии 2015;172:2933–2945). DOI: 10.1111/bph. 13038
19. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lykoshkova E.V. et al. The effect of the apelin-12 and its analogue on hemodynamics and the contractile function of the heart of rats with isoproterenol myocardial lesion. Cardioligya 2015;55:54–62. Russian (Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В. и др. Действие апелина-12 и его аналога на гемодинамику и сократительную функцию сердца крыс с изопротереноловым поражением миокарда. Кардиология 2015;55:54–62). DOI: https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.6.54–62
20. Pisarenko O.I., Lankin V.Z., Konovalova G.G. et al. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion. Mol Cell Biochem 2014;391:241–250. Russian (Писаренко О.И., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г. и соавт. Апелин-12 и его структурный аналог увеличивают антиоксидантную защиту миокарда при экспериментальной ишемии и реперфузии. Молекулярная и клеточная биохимия 2014;391:241–250.) DOI 10.1007/s11010-014-2008-4
21. Pelogeykina Yu.A., Shulzhenko V.S., Studneva I.M. et al. Therapeutic potential of structural analogues of peptide apelin-12 in intraoperative myocardial protection. Kardiologicheskii Vestnik 2015; X:16–26. Russian (Пелогейкина Ю.А., Шульженко В.С., Студнева И.М. и др. Терапевтический потенциал структурных аналогов пептида апелина-12 при интраоперационной защите миокарда. Кардиологический вестник 2015; X:16–26.)
22. Szokodi I., Tavi P., Földes G. et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. Circ Res 2002;91:434–440. doi.org/10.1161/01. RES.0000033522.37861.69
23. Wang C., Liu N., Luan R. et al. Apelin protects sarcoplasmic reticulum function and cardiac performance by attenuating oxidation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase and ryanodine receptor. Cardiovasc Res 2013;100:114–124. DOI:10.1093/cvr/cvt160

Поступила 12.11.17 (Received 12.11.17)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе России
Министерство здравоохранения Ставропольского края
Ставропольский государственный медицинский университет
Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Ассоциация кардиологов и терапевтов Кавказа
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

VIII НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ, ПОСВЯЩЕННЫЙ 80-ЛЕТИЮ СТАВРОПОЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

18–19 октября 2018 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в VIII научно-образовательном Конгрессе кардиологов и терапевтов Кавказа с международным участием, который состоится в г. Ставрополе по адресу ул. Мира, д. 310 (главный корпус Ставропольского государственного медицинского университета).

Тематика Конгресса

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача-терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.
Полная научная программа размещается на www.cardioprogress.ru за 15 дней до начала Конгресса.
Информация о VI и VII Научно-образовательых конференциях кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.roscardio.ru, www.rpcardio.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru.

Публикация материалов

В рамках Конгресса планируется выпуск сборника тезисов. Материалы Конгресса будут опубликованы в приложении к журналу, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).
Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.
От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов. ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ! Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов: Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213. ИНН/КПП 7715491092/771501001 ОГРН 1127799005179. Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225, к/с 30101810400000000225
Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И. И. в материалах VIII Конгресса кардиологов и терапевтов Кавказа.
ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 5 октября 2018 г. Тезисы, полученные позднее указанной даты, публиковаться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman– 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**.

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, в котором располагается место работы первого автора тезисов, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, фамилия имя отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

Тезисы направить в электронном виде в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**.

Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы)
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Магомедов И. Б., Сидоров С. С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261.
Мамедов Мехман Ниязиевич, д. м. н., профессор
Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903
E-mail: mmamedov@mail.ru
355017, г. Ставрополь, ул. Морозова дом 8, корпус 4,
директор института дополнительного профессионального образования
Ставропольского государственного медицинского университета
Сохач Александр Яковлевич, к. м. н., доцент

Адрес для переписки:

355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
Тел.: (8652) 37-06-91
E-mail: konf-geriatr@yandex.ru, k-polikl@yandex.ru, fpdo@stgmu.ru