

На правах рукописи

СЕВЕРОВА

Елена Анатольевна

**АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА
В НОРМЕ И ПРИ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА**

03.00.13 – физиология

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Томск - 2002

Работа выполнена в научно-исследовательском институте кардиологии и внутренних болезней МЗ Республики Казахстан и научно-исследовательском институте кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Научные руководители: доктор медицинских наук
Абдикалиев Н.А.
доктор медицинских наук
Маслов Л.Н.

Официальные оппоненты: доктор биологических наук,
профессор Васильев В.Н.
доктор биологических наук,
профессор Плотников М.Б.

Ведущая организация: Томский Государственный Университет

Защита состоится " ____ " _____ 2002 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г.Томск, Московский тракт,2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке СГМУ (634050, г.Томск, пр.Ленина,2)

Автореферат разослан " ____ " _____ 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Бражникова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Изучение механизмов адаптации организма в условиях покоя и при экстремальных воздействиях является актуальной проблемой современной физиологии. Обеспечение важнейшего свойства организма – способности адекватно реагировать на изменение условий окружающей среды происходит через сложную систему регуляторных механизмов, в первую очередь нейрогуморальной природы (Levy M.N.,1990, Reichlin S.,1997). В норме они обеспечивают экстренную и долговременную перестройку функции миокарда в соответствии с метаболическими потребностями организма (Katz A.M.,1992, Меерсон Ф.З.,1993). Изменения функционирования нейрогуморальных систем, с одной стороны, способствуют включению и активации адаптивных реакций (Литвицкий П.Ф.,1986, Гаркави Л.Х.,1990, Чазов Е.И.,1999, Chrousos G.P.,1998), с другой, если механизмы регуляции неадекватны силе и характеру раздражителя, вызывают так называемые "болезни адаптации" (Селье Г, 1971).

В настоящее время поддержание адекватной адаптивной реакции организма на раздражитель считают одним из наиболее оптимальных способов повышения резистентности сердца к экстремальным воздействиям (Kedes L.,1994, Меерсон Ф.З.,1994, Оганов Р.Г.,1997). Следует учесть и тот общеизвестный факт, что терапевтические и токсические эффекты лекарственных препаратов также во многом зависят и от исходного состояния регуляторных систем организма (Scholz H.,1980, Opie L.H.,1984).

Одним из важнейших звеньев в реализации адаптации является симпатoadреналовая система (САС) и её конечные продукты – катехоламины (Пшеникова М.Г.,2000). Традиционное представление о механизме действия катехоламинов на функцию миокарда (Shingo T.,1995, Mohrman D.E., 2000) предполагает обязательное участие вторичных мессенджеров, наиболее важным из которых является цАМФ (Федоров Н.А.,1990, Krause E.G.et al,1997) Поскольку повышение концентрации цАМФ, с одной стороны, опосредствует положительное инотропное действие катехоламинов (Goldstein D.S.,1995, Berne R.M.et al.2001,), а с другой стороны, может быть одной из причин развития повреждений сердца (Podzuweit T., 1989, Lubbe W.F.,1992), изучение динамики уровня цАМФ под влиянием различных физиологических факторов и фармакологических агентов представляет интерес для понимания регуляторных и адаптационных процессов сердечно-сосудистой системы (Бернштейн

Л.М.,1984, Гишинский М.А.,1998). Однако, при огромном количестве работ, посвященных изучению катехоламинов и цАМФ, до сих пор никем не проводилось комплексной оценки состояния адренергической регуляции миокарда в норме, в условиях стресса и ограничения коронарного кровообращения (Демуров Е.А.,1985, Rup H.,1986, Goldstein D.S.,1995). В частности, несмотря на всю очевидность значения временного фактора в изменении функциональной активности миокарда после стрессовых воздействий, исследований, посвященных этой проблеме явно недостаточно, а представленные в них данные чрезвычайно противоречивы (Schollberg K.,1983, Gottlieb S.,1996, Goldstain D.S. et al.,1998).

Создание и изучение кардиотропных препаратов с большей селективностью и меньшей токсичностью по-прежнему является актуальной задачей фармакологии (Мазур Н.А. и др.,1995). Особую важность в последнее время приобрели исследования направленные на поиск и изучение препаратов, влияющих на нейрогуморальные, в том числе и адренергические, механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы (Беленков Ю.Н. и др.,1997). В этом аспекте большой интерес представляют производные пиперидина (Scheffer G. et al., 1986, Пралиев К.Д.,1981,1994). Исследования производных пиперидина показали их высокую анальгетическую, антиаритмическую, стресс-лимитирующую активность (Рубцов М.В.,1971, Tam S.V.,1992, Метелица В.И.,1994, Маслов Л.Н.,2000). Эти работы стали основой целенаправленного синтеза учеными института химических наук Республики Казахстан нового ряда соединений - производных хлористо-водородных солей N-замещенных 4R-пиперидина (Пралиев К.Д.,1989).

Цель исследования - изучить адренергическую регуляцию электромеханической активности сердца в норме, в условиях стресса и коронарной недостаточности на фоне действия производных пиперидина в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Исследовать динамику изменения содержания катехоламинов в крови и ткани миокарда в норме, после стресса и острого нарушения коронарного кровообращения в реальном масштабе времени.

2. Изучить динамику уровня цАМФ в крови и сердечной мышце в условиях функционального покоя, стресса и ограничения коронарного кровообращения в реальном масштабе времени.

3. Оценить влияние производных пиперидина на уровень катехоламинов и цАМФ в крови и миокарде в норме, в условиях стресса и острого нарушения коронарного кровообращения.

4. Изучить возможность предупреждения ишемических и реперфузионных аритмий новыми производными пиперидина.

5. Изучить влияние новых производных пиперидина на сократительную функцию миокарда в условиях *in vivo* и *in vitro*.

6. Изучить влияние новых соединений пиперидина на электрофизиологические показатели при стимуляции блуждающего нерва.

Научная новизна Впервые проведено комплексное изучение адренергической регуляции функционального состояния миокарда в норме и при действии экстремальных факторов у крыс. Установлено, что от 12 до 18 ч статистически значимых колебаний уровня катехоламинов и цАМФ у интактных не наблюдается. Показано, что операционный стресс и ограничение коронарного кровотока вызывают различные по интенсивности колебания уровня адреналина, норадреналина и цАМФ в плазме периферической крови и ткани миокарда через 2-24 ч от начала воздействия.

Впервые изучено влияние производных хлористоводородных солей N-замещенных 4R-пиперидинов (ССВ-30,34,42) на адренергическую регуляцию функции сердца у интактных особей и при действии экстремальных факторов. Установлено, что производные пиперидина уменьшают концентрацию катехоламинов и цАМФ в плазме периферической крови и ткани миокарда у животных после операционного стресса и ограничения коронарного кровотока. Впервые установлено, что новые производные пиперидина повышают устойчивость сердца к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии. Показано, что из всех изученных препаратов наибольшую антиаритмическую активность проявляет препарат ССВ-42. Установлено, что ССВ-42 оказывает отрицательный инотропный эффект на миокард в условиях *in vivo* и *in vitro* и увеличивает резистентность синусного узла к отрицательному хронотропному эффекту вагуса.

Научно-практическая значимость Результаты исследования дополнили современные представления об особенностях адренергической регуляции электромеханической активности сердца в норме, после операционного стресса и ограничения коронарного кровообращения.

В результате работы получены приоритетные данные о том, что производные хлористоводородных солей пиперидина обладают выраженным антиаритмическим действием. Приоритет подтвержден тремя авторскими свидетельствами Республики Казахстан, полученных совместно с Институтом химических наук им. А.Б. Бектурова МН и ВО РК. Результаты исследований послужат основанием для проведения доклинических и клинических испытаний производных пиперидина как антиаритмических средств.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Периоды колебаний уровней катехоламинов в крови и ткани миокарда зависят от характера воздействия на организм и времени от начала воздействия.

2. Стресс и коронарная недостаточность индуцировали достоверное увеличение концентрации цАМФ в ткани миокарда и крови на всех сроках наблюдения в разной степени выраженности по сравнению с интактными животными. В миокарде интенсивность подъема концентрации цАМФ выше, чем в крови.

3. Производные пиперидина (ССВ-30,34,42) уменьшают концентрацию катехоламинов и цАМФ в крови и ткани миокарда экспериментальных животных после ложной операции и ограничения коронарного кровотока.

4. Производные пиперидина повышают устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Препарат ССВ-42 оказывает отрицательный инотропный эффект на миокард и ограничивает отрицательный хронотропный эффект вагуса.

Апробация работы Основные положения диссертационной работы доложены на I и II Конгрессах кардиологов Центральной Азии (Бишкек,1993, Алматы,1995), на II Конгрессе ассоциации кардиологов Казахстана (Алматы, 1998), на II и III Конгрессе ассоциации кардиологов стран СНГ (Бишкек, 1999, Алматы,2001), на II и III съездах кардиологов Кыргызстана (Бишкек,1996,2001), на II Конгрессе кардиологов Тюркоязычных стран (Turkey-Antalya, 2000), на научно-практической конференции «Технология возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства» (Алматы, 1997), на научной конференции сотрудников НИИ кардиологии и внутренних болезней Республики Казахстан (Алматы,2001).

Публикации По материалам исследований опубликована 22 работы, из них 3 патента (предварительных) Республики Казахстан.

Объем и структура диссертации Работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка литературы и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу, 6 рисунков и 270 литературных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все эксперименты выполнены на неинбредных крысах-самцах с массой тела 170-270 грамм.

Стресс моделировали с помощью торакотомии («ложная операция»), коронарную недостаточность вызывали окклюзией коронарной артерии по методу Н.Selye (1960). В плазме периферической крови и ткани миокарда через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч у животных после стресса и окклюзии, а также у интактных животных в условиях функционального покоя в 12, 15 и 18 часов дня определяли содержание катехоламинов и цАМФ. Катехоламины определяли флюориметрическим методом* (Резников А.Г.,1980). Содержание цАМФ определяли радиоиммунным методом с помощью тест-набор Cyclic AMP RIA kit фирмы «Immunotech» (France). Радиометрию проб и математическую обработку информации проводили на гамма-счетчике «Wallac» (Финляндия), снабженного пакетом специальных программ компьютерной обработки данных**.

Для изучения возможности предупреждения аритмий новыми производными пиперидина использовали модель острой транзиторной ишемии/реперфузии по П.Ф. Литвицкому (1986). Эксперименты проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг, в/б) при открытой грудной клетке и искусственной вентиляции легких атмосферным воздухом (аппарат «Вита-1»). Электрокардиограмму регистрировали на электрокардиографе ЭК1Т-03М2 во II стандартном отведении на протяжении всего опыта (ишемия –15 мин, реперфузия – 5 мин). Определяли частоту возникновения и длительность нарушений ритма. При оценке нарушений сердечного ритма принимали во внимание только желудочковые формы аритмий (экстрасистолия, тахикардия, фибрилляция).

* Данные фрагменты работы выполнялись совместно со ст. науч. сотрудниками НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК *к.б.н. Поминовой Н.М. и **к.м.н. Шлыгиной О.Е..

Сократительная функция сердца в организме крыс изучалась в остром опыте под калипсоловым наркозом (50 мг/кг, в/б) на основании записи давления в полости левого желудочка*. Запись и цифровая обработка этих данных производилась на IBM-286 с помощью специально созданной программы. Изучали следующие показатели: систолическое и диастолическое давление, максимальную скорость повышения и падения давления, длительность сокращения (систолы) и расслабления (диастолы) сердца. Разница между систолическим и конечным диастолическим давлением представляла величину развиваемого давления и служила показателем силы сокращения желудочка.

Сократительная функция изолированного сердца изучалась по методу Лангедорфа в модификации А. Fallen (1967)*. Сердца животных перфузировали через аорту оксигенированным раствором Кребса-Хензelayта при 37°C, содержащим глюкозу (5,56 мМ). Для снижения спонтанной частоты сокращений сердца удаляли правое предсердие с ушком и на межпредсердную перегородку накладывали лигатуру, создавая, таким образом, атриовентрикулярную блокаду. На протяжении опыта сердце сокращалось под влиянием электрической стимуляции (электростимулятор «ЭСУ-2»), осуществляемой при помощи платиновых электродов, подсоединенных к миокарду желудочков. Исходная частота импульсов составляла 120 ударов в минуту, длительность импульса – 5-7 мсек, амплитуда на 10-20% выше пороговой. Нагрузку на изолированном сердце создавали навязывая повышенную частоту сокращений: 180, 240, 300, 360, 420 и 480 ударов в минуту (Меерсон Ф.З. и др., 1975). Рассчитывали те же параметры, что и в опытах на целом организме.

Ваготропное действие ССВ-42 оценивали в условиях стимуляции блуждающего нерва. Опыты проводили под нембуталовым наркозом (50,0 мг/кг, в/б), при искусственном дыхании («Вита-1»). Выделяли справа на шее крысы блуждающий нерв, и через 10 минут после его перерезки начинали раздражать периферический конец нерва платиновыми электродами с помощью электростимулятора ЭСЛ-2 (длительность импульса - 4 мс, задержка - 5 мс, частота - 40 Hz). После определения силы порогового раздражения последовательно, с интервалом в 5 минут, оценивали ответ на раздражение величиной в 2, 3 и 4 порога. При этом регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении.

* Данный фрагмент работы выполнялся совместно со ст. науч. сотрудником ЦНИЛ Казахского национального медицинского университета к.б.н. Т.А. Рябцевой.

Хронотропный эффект блуждающего нерва оценивали по степени изменения частоты сердечных сокращений (Δ ЧСС).

В работе использованы производные пиперидина, под кодовым обозначением ССВ: гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-фенилэтинил-4-пропионилоксипиперидина, ССВ-30; гидрохлорид 1,4-ди(2-фенилэтил)-4-бензоилоксипиперидина, ССВ-34; гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-бутил-4-ацетокси пиперидина, ССВ-42. Препараты были синтезированы в лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова МН и ВО Республики Казахстан под руководством член-корреспондента НАН Республики Казахстан К.Д. Пралиева.

Статистическая обработка Все величины представлены как средние арифметическое \pm стандартная ошибка среднего. Достоверность различий в выборках оценивали используя параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические методы (метод χ^2 для качественных признаков). Анализ данных проводили с помощью статистических пакетов программ для Windows (Excel-V.8.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение динамики уровня катехоламинов и цАМФ в плазме крови и миокарде. Результаты исследования на интактных животных, приведенные в таблице 1, показали, что уровни адреналина, норадреналина и цАМФ определяемые в 12, 15 и 18 ч дня достоверно не отличаются между собой. Это дало нам основание полагать, что у интактных животных в течение светового дня существенных колебаний уровня катехоламинов и цАМФ не отмечается.

Изучение динамики адренергической регуляции после однократного стрессового воздействия обуславливало окончание экспериментов в разное время суток - от 12 до 18 ч. Отсутствие циркадных изменений уровня гормонов дало нам основание для сравнения результатов исследования полученных в течение светового дня у животных после однократного стрессового воздействия.

Таблица 1

Уровень катехоламинов и цАМФ в крови и ткани миокарда в условиях функционального покоя в течение светового дня

Содержание	Время суток			Норма, n-15
	12 ч, n-5	15 ч, n-5	18 ч, n-5	
плазма периферической крови				
А, мкг/100мл	5,14 ± 0,26	6,01 ± 0,34	6,32 ± 0,29	6,17 ± 0,30
НА, мкг/100мл	2,06 ± 0,30	2,28 ± 0,47	2,19 ± 0,56	2,91 ± 0,10
цАМФ, pmol/ml	84,86 ± 1,15	86,36 ± 1,65	86,08 ± 1,24	85,8 ± 3,61
ткань миокарда				
А, мкг/г ткани	3,11 ± 0,27	2,95 ± 0,41	3,45 ± 0,34	3,3±0,12
НА, мкг/г ткани	2,16 ± 0,16	2,03 ± 0,10	2,36 ± 0,12	2,2±0,22
цАМФ, pmol/g	246,72 ± 4,32	248,43 ± 9,26	249,54 ± 9,0	248,2 ± 7,30

Примечания: n - количество животных, А- адреналин, НА - норадреналин.

Как видно из рис.1, динамика изменений содержания адреналина в крови и ткани миокарда после стресса, вызванного «ложной операцией» или наложением лигатуры на коронарную артерию по отношению к исходному состоянию значительно отличалась. Содержание адреналина в крови и сердцах у животных после окклюзии было выше, чем после «ложной операции» на всех сроках наблюдения. Так, увеличение уровня адреналина в крови у животных с коронарной недостаточностью по сравнению со стрессированными составляло через 2 часа – 114%, через 4 часа – 123%, через 6 часов – 98%, через 8 часов – 48%, через 12 часов – 9%, через 24 часа – 101% (рис.1).

После ложной операции наблюдали следующие изменения уровня адреналина в крови и ткани миокарда: истощение запасов через 2 и 4 ч, затем, начиная с 6 ч наблюдения, происходило повышение, и после 12 ч от начала стресса постепенное снижение до исходного уровня; максимальной концентрации гормон достигал через 8 часов. У животных после окклюзии при сравнении с исходным состоянием, во-первых, не наблюдалось истощения запасов адреналина на начальных сроках наблюдения, и, во-вторых, значительное повышение его содержания регистрировали через 6, 8 и 24 ч после окклюзии. Следует отметить, что через 24 часа окклюзия вызывает повторное увеличение адреналина в крови по сравнению со стрессом.

В ходе проведенных экспериментов было показано, что операционный стресс и ограничение кровотока вызывают значительный подъем уровня норадреналина в крови и ткани миокарда по сравнению с исходным уровнем (рис.1). При этом содержание норадреналина в крови через 6, 8, 12 и 24 ч после коронароокклюзии значительно выше, чем после операционного стресса. Максимальный подъем уровня норадреналина у животных после стресса наблюдаем через 8 ч, у животных после нарушения коронарного кровообращения – через 6 ч. Таким образом, можно говорить, что коронарная недостаточность вызывает более ранние и значительные изменения содержания норадреналина в крови, чем ложная операция.

Сопоставляя между собой динамику колебаний норадреналина в крови и ткани миокарда, видим, что в миокарде стресс вызывает более выраженные изменения, чем нарушение кровообращения. Через 2 и 4 ч у животных с коронароокклюзией по отношению к стрессированным зарегистрировали значительное снижение количества норадреналина в миокарде. Так, через 2 ч этот показатель в группе особей с коронарной недостаточностью по сравнению с группой стрессированных уменьшался на 72 %, через 4 ч – на 52%, через 8 ч – на 38 % и через 12 ч – на 60%. То есть, окклюзия вызывала меньший подъем норадреналина в миокарде через 2, 4, 8 и 12 часов после операции, чем стресс, вызванный ложной операцией в эти же сроки. Но через 6 и 24 ч наблюдали достоверное повышение концентрации норадреналина у животных с коронарной недостаточностью по сравнению с ложнооперированными (степень увеличения составляла через 6 ч – 38%, через 24 ч – 31%). Следует обратить внимание, что в эти же сроки наблюдения "всплеск" концентрации НА в миокарде наблюдался и при сравнении с интактными животными, его уровень увеличивался через 6 часов – в 9 раз и через 24 часа - в 2 раза.

Традиционное представление о механизме действия КА на функцию и метаболизм сердца предполагает обязательное участие вторичных мессенджеров, наиболее важным из которых является цАМФ (Sutherland E.W.,1971, Ткачук В.А.,1983,1988, Gorelick F.S.,1987, Katz A.M.,1992). В миокарде цАМФ участвует в регуляции цикла сокращение-расслабление и метаболизме углеводов (Sutherland E.W.,1971, Katz A.M.,1992).

В ходе проведенных исследований нами было обнаружено, что стресс и коронарная недостаточность индуцировали достоверное увеличение концентрации цАМФ в миокарде и крови на всех сроках наблюдения, по

сравнению с нормой (рис.2). В миокарде интенсивность подъема концентрации цАМФ более чем в 2 раза выше, чем в крови. Операционный стресс вызывал достоверно меньший подъем содержания цАМФ в миокарде и крови на всех сроках наблюдения, чем ограничение кровотока (рис.2). На всех этапах эксперимента отмечали статистически значимые колебания концентрации цАМФ между сроками наблюдения. Как следует из данных наших экспериментов, изменения концентрации цАМФ в крови и миокарде крыс после торакотомии и лигирования коронарной артерии повторяют характер периодических колебаний адреналина и согласованы с ними по времени от начала воздействия.

Рис.2. Уровень цАМФ в плазме крови и ткани миокарда в условиях стресса и коронарной недостаточности. Ось абсцисс – изменения уровня цАМФ в % по отношению к норме, ось ординат - часы после воздействия. Обозначения кривых: о - норма; -Δ- - коронарная недостаточность; -□- - стресс. Достоверные отличия по отношению к норме: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; по отношению к стрессированным животным: • - $p < 0,05$, •• - $p < 0,01$.

Как известно, для того, что бы вещество могло играть роль в сложной регуляции гомеостаза, прежде всего, необходимо, чтобы менялась его концентрация в тех условиях внешней среды, при которых стимуляция регулируемых им биохимических реакций создавала бы преимущество для организма (Felig Ph. et al, 1985). Полагают, что, однажды сформировавшись, реакция закреплялась в ходе эволюции только в том случае, если давала значительное преимущество в выживании (Baxter J.D., 1987). Только при нарушении «динамического равновесия» регуляторных систем появляется "пере-

кос" функции в ту или иную сторону с соответствующими клинико-анатомическими проявлениями (Росин Я.Ф., 1984, Саркисов Д.С.,1987, Пшеникова М.Г.,2000). По мнению Федорова Н.А. (1990), циклический АМФ «можно квалифицировать как сигнал тревоги на клеточном уровне, в то время как на уровне организма, по Г.Селье, таковыми являются гормоны системы гипофиз-надпочечники», поскольку он оказывает системное действие на физиологические и метаболические процессы, стимулируя их к повышенным нагрузкам. Учитывая роль цАМФ в стимуляции гликогенолиза, гликолиза и сократительной активности миокарда (Sutherland E.W.,1971, Ткачук В.А.,1987, Watanabe A.M.,1988, Matsumoto Y.,1999, Riddell D.R.,1999), наблюдаемый нами значительный подъем цАМФ после торакотомии и ограничения кровотока имеет адаптивное значение. Однако, увеличение содержания цАМФ в миокарде имеет не только адаптивное, но и как показано в работах L.H. Оrie и соавт. (1980), Lubbe W.F. и соавт. (1987,1992) неблагоприятное воздействие, создавая условия для возникновений нарушений ритма и увеличивая потребность миокарда в кислороде (Podzuweit T.,1980). Поэтому относительное снижение активности цАМФ через 2, 4 и 12 часов после стресса и ограничения кровотока тоже можно рассматривать как адаптивную реакцию. Известно, что снижение активности цАМФ стимулирует альтернативные пути получения энергии, требующие меньшего потребления кислорода и снижает вероятность развития тяжелых нарушений ритма (Оrie L.H. et al,1992, Шабалин Ф.В.,1999). Результаты проведенных экспериментов позволяют сделать следующие заключение – периодичность функционирования регуляторных систем, после однократного стрессового воздействия, позволяет предотвращать "перекос" функции как в сторону её чрезмерного повышения, так и чрезмерного понижения. По всей видимости, периодические колебания адренергической регуляции электромеханической активности миокарда после однократного стрессового воздействия отражают активность стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма. Кроме того, проведенные исследования показывают, что оценка кардиотропной активности лекарственных препаратов должна проводиться с учетом особенностей адренергической регуляции на разных моделях стресса в реальном масштабе времени.

Поддержание и стимуляцию адаптивных реакций, в том числе и фармакологическими средствами, по мнению ряда исследователей, можно рассматривать как основной принцип повышения устойчивости организма к

экстремальным воздействия (Kedes L.,1994, Меерсон Ф.З.,1994, Оганов Р.Г., 1997). Исходя из этого, следующим этапом исследования было изучение особенностей адренергической регуляции электромеханической активности сердца на фоне новых производных пиперидина.

Данные наших экспериментов показали, что введение* производных пиперидина снижало уровень катехоламинов в крови и ткани миокарда после стресса и ограничения коронарного кровотока, но в разной степени выраженности. Препараты ССВ-30 и ССВ-34 не влияли на уровень катехоламинов у интактных животных, ССВ-42 незначительно его уменьшал ($p < 0,05$). После стрессовых воздействий наибольшую эффективность в отношении катехоламинов проявил препарат ССВ-42 ($p < 0,01$).

После «ложной операции» и ограничения кровотока ССВ-42 достоверно снижал концентрацию катехоламинов в крови и миокарде на всех сроках наблюдения, не вызывая истощения функциональных резервов САС (табл.2). При этом, чем больше уровень катехоламинов отклонялся от фоновых значений, тем сильнее проявлялось действие препарата. Полученные данные утвердили нас в мысли, что ССВ-42 способен активно включаться в механизмы формирования и регуляции ответа организма на экстремальные воздействия. В частности, под влиянием препарата увеличивается отношение норадреналина к адреналину (индекс НА/А), то есть усиливается активность медиаторного звена симпатoadреналовой системы. (рис.4). Так как большинство исследователей (Литвицкий П.Ф.,1986, Кисилева З.М., 1992, Липовецкий Б. М., 1997, Eisenhofer G.,1998) считают, что изменение физиологических пределов индекса в сторону преобладания адреналина приведет к нарушению работы сердца, то повышение активности медиаторного звена под влиянием препарата можно считать компенсаторной реакцией, усиливающей адаптацию организма. Это вполне обосновано, поскольку в поддержании динамического равновесия биохимических процессов, лежащих в основе работы миокарда, ведущая роль принадлежит норадреналину (Paton D.M.,1986, Филаретов А.А.,1994,Watanabe A.M.,1995).

* Дозы производных пиперидина устанавливали экспериментально в результате скрининга. Препараты вводили внутривенно, за час до операции в дозах: ССВ-30 - 10,0 мг/кг, ССВ-34 – 49,0 мг/кг, ССВ-42 – 5,0 мг/кг.

Таблица 2

Влияние ССВ-42 на уровень катехоламинов в условиях ложной операции и коронарной недостаточности

Часы от начала воздействия	Интактные+ ССВ-42, n-5	ЛО, n-10	ЛО+ССВ-42, n-10	КН, n-10	КН+ССВ-42, n-10
	К Р О В Ь				
	Адреналин (мкг/100 мл) (норма – 6,17 ± 0,3)				
2 ч	3,8 ± 0,2	2,8 ± 0,1 ^{□□}	1,1 ± 0,1 ^{□□●}	6,0 ± 0,2	2,4 ± 0,1 ^{□□*}
4 ч	4,1 ± 0,1 [□]	3,0 ± 0,2 ^{□□}	1,8 ± 0,1 ^{□□●}	6,7 ± 0,3	2,6 ± 0,1 ^{□□**}
6 ч	2,6 ± 0,1 ^{□□}	8,2 ± 0,3 ^{□□}	4,1 ± 0,1 ^{□□●●}	16,2 ± 0,5 ^{□□}	9,2 ± 0,4 ^{□□**}
8 ч	2,8 ± 0,1 [□]	10,8 ± 0,6 ^{□□}	3,9 ± 0,1 ^{□□●●}	16,0 ± 0,1 ^{□□}	4,8 ± 0,3 ^{□□**}
12 ч	3,4 ± 0,2 [□]	7,9 ± 0,2 ^{□□}	5,3 ± 0,2 ^{□□●}	8,6 ± 0,3 ^{□□}	3,5 ± 0,1 ^{□□**}
24 ч	4,4 ± 0,2	6,6 ± 0,4	3,9 ± 0,2 ^{□□●}	13,2 ± 0,3 ^{□□}	6,3 ± 0,2 ^{**}
Норадреналин (мкг/100 мл) (норма - 2,91 ± 0,1)					
2 ч	2,0 ± 0,2	17,1 ± 0,2 ^{□□}	8,6 ± 0,5 ^{□●}	19,0 ± 0,2 ^{□□}	13,2 ± 0,1 ^{□□*}
4 ч	2,0 ± 0,1 [□]	19,2 ± 0,3 ^{□□}	9,4 ± 0,7 ^{□□●}	20,2 ± 0,1 ^{□□}	15,7 ± 0,1 ^{□□*}
6 ч	1,8 ± 0,1 [□]	19,3 ± 0,1 ^{□□}	11,2 ± 0,1 ^{□□●●}	56,9 ± 0,1 ^{□□□}	34,2 ± 0,6 ^{□□□**}
8 ч	1,9 ± 0,2 [□]	32,8 ± 0,1 ^{□□□}	20,1 ± 0,2 ^{□□●}	47,0 ± 0,4 ^{□□□}	14,9 ± 0,8 ^{□□**}
12 ч	2,1 ± 0,1 [□]	9,4 ± 0,3 ^{□□}	7,2 ± 0,3 ^{□□●}	18,0 ± 0,1 ^{□□}	10,6 ± 0,4 ^{□□**}
24 ч	2,4 ± 0,2	4,7 ± 0,3 [□]	3,4 ± 0,3 [●]	19,1 ± 0,1 ^{□□}	13,5 ± 0,1 ^{□□**}
Т К А Н Ь М И О К А Р Д А					
Адреналин (мг/г ткани) (норма - 3,3 ± 0,1)					
2 ч	2,3 ± 0,1 [□]	2,0 ± 0,2 [□]	1,3 ± 0,2 ^{□□}	3,6 ± 0,4	1,9 ± 0,1 ^{□*}
4 ч	2,0 ± 0,2 [□]	2,6 ± 0,1 [□]	1,8 ± 0,3 [□]	3,8 ± 0,1	2,1 ± 0,1 [*]
6 ч	1,7 ± 0,1 ^{□□}	4,3 ± 0,1 [□]	2,4 ± 0,4 [●]	10,5 ± 0,2 ^{□□}	3,8 ± 0,2 ^{**}
8 ч	2,0 ± 0,1 [□]	8,1 ± 0,2 ^{□□}	3,8 ± 0,1 ^{□□●}	5,7 ± 0,2 [□]	2,2 ± 0,1 ^{□□**}
12 ч	2,1 ± 0,3 [□]	5,8 ± 0,3 ^{□□}	3,5 ± 0,1 [●]	2,1 ± 0,3	1,0 ± 0,1 ^{**}
24 ч	2,9 ± 0,2	2,5 ± 0,1 [□]	2,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1 [□]	2,4 ± 0,1 ^{□□**}
Норадреналин (мг/г ткани) (норма - 2,2 ± 0,4)					
2 ч	1,8 ± 0,1 [□]	9,4 ± 0,2 ^{□□}	4,9 ± 0,4 ^{□●}	2,6 ± 0,3	1,8 ± 0,1 ^{□**}
4 ч	1,6 ± 0,2	10,7 ± 0,6 ^{□□}	7,3 ± 0,2 ^{□●}	5,6 ± 0,2 [□]	4,2 ± 0,1 ^{□*}
6 ч	1,2 ± 0,1 ^{□□}	12,4 ± 0,3 ^{□□}	7,4 ± 0,1 ^{□□●}	19,9 ± 0,3 ^{□□}	11,7 ± 0,2 ^{□□*}
8 ч	1,5 ± 0,1 [□]	20,0 ± 0,8 ^{□□}	10,1 ± 0,2 ^{□□●}	12,5 ± 0,9 ^{□□}	5,3 ± 0,1 ^{□□*}
12 ч	1,7 ± 0,2 [□]	10,3 ± 0,1 ^{□□}	6,8 ± 0,1 ^{□□●}	4,1 ± 0,2 [□]	2,4 ± 0,1 ^{□□**}
24 ч	2,0 ± 0,1	3,5 ± 0,1 [□]	2,0 ± 0,2 [□]	5,1 ± 0,3 [□]	4,7 ± 0,2 ^{□*}

Примечание: n – количество животных на каждый срок наблюдения. Достоверность по отношению к норме: □- p < 0,05; □□- p < 0,001; к животным с коронарной недостаточностью (КН): *- p < 0,05; ** - p < 0,001; к животным после ложной операции (ЛО): ● - p < 0,05; ●● - p < 0,001;.

Как известно, от состояния аденилатциклазной системы в существенной мере зависит конечный результат воздействия регуляторных нервных стимулов (Ткачук В.А.,1988, Gorelick F.S.,1987, Katz A.M.,1992). Изменение уровня цАМФ сопровождает действие большинства кардиотропных веществ (Amer M. S., 1979, Лоуренс Д.Р. и др, 1993). Выше представленные данные о способности производных пиперидина на уровень катехоламинов позволяют предположить, что препараты будут снижать и концентрацию циклического нуклеотида после стрессового воздействия. Проведенные нами исследования подтвердили это предположение. Результаты экспериментов показали, что препарат ССВ-42 достоверно уменьшал концентрацию цАМФ в крови и миокарде на всех сроках наблюдения у животных с операционным стрессом и коронарной недостаточностью, приближая ее к фоновым значениям (рис.3). Препараты ССВ-30 и 34 так же предупреждали, хоть и незначительно, увеличение концентрации цАМФ после стрессовых воздействий .

Рис.3. Влияние ССВ-42 на уровень цАМФ в крови и ткани миокарда в условиях ложной операции и коронарной недостаточности. Ось абсцисс – изменения уровня цАМФ в % по отношению к норме, ось ординат - часы после воздействия. Обозначения кривых: о - норма; -Δ- - КН; -□- - стресс, -Δ- - КН+ССВ-42; -□- - стресс+ССВ-42. Достоверность по отношению к норме: ◻ - $p < 0,05$, ◻◻ - $p < 0,01$; к животным с КН: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; по отношению к стрессированным животным: ● - $p < 0,05$; ●● - $p < 0,01$.

Снижение содержания цАМФ под влиянием производных пиперидина позволяет предположить, что препараты будут повышать устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям, поскольку избыточный уровень цАМФ в условиях нарушения коронарного кровообращения способствует появлению фибрилляции желудочков (Podzuweit T., 1989, Lubbe W.F., 1992). Результаты наших исследований подтвердили эту гипотезу - производные пиперидина повышают устойчивость сердца к аритмогенному действию острой ишемии и реперфузии. Антиаритмическая активность препаратов ССВ* по степени уменьшения влияния распределяется следующим образом: уменьшение средней длительности желудочковой тахикардии при ишемии - 30<42<34, при реперфузии - 34<42<30; уменьшение средней длительности фибрилляции желудочков при ишемии - 42<30<34, при реперфузии - 42<30<34 (рис.4). В целом, наибольшую антифибрилляторную активность проявляет ССВ-42 ($p<0,01$), особенно при реперфузии.

При сравнении антиаритмического действия лидокаина*, этацизина, этмозина и финоптина с производными пиперидина, последние показали более высокую активность при реперфузионных аритмиях (рис.6). Следует отметить, что ССВ-42 проявлял выраженное антифибрилляторное действие, полностью предупреждая появление фибрилляции желудочков при ишемии и реперфузии, чего не делал ни один из эталонных препаратов.

Известно, что в патогенезе реперфузионного повреждения сердца ключевая роль принадлежит перегрузке кардиомиоцитов Ca^{+2} и усиленному образованию свободных радикалов кислорода (Биленко М.В.1989, Kriklr D.M.et al,1996, Podrid Ph.et al,1996). Следовательно, препарат оказывающий защитный эффект при реперфузии, должен супрессировать один или оба из вышеуказанных факторов. Учитывая антиадренергическое действие производных пиперидина, мы имеем основания полагать, что уменьшение реперфузионных аритмий под их влиянием происходило за счет уменьшения перегрузки кардиомиоцитов Ca^{+2} , о чем косвенно должен свидетельствовать отрицательный инотропный эффект препаратов.

* При выборе дозы соединений руководствовались литературными данными (Мазур Н.А.,1995), дозы производных пиперидина устанавливали в результате скрининга. Препараты вводили в/б, за час до операции в дозах: 30 -10,0 мг/кг, 34 – 49,0 мг/кг, 42 – 5,0 мг/кг, лидокаин – 5,0 мг/кг, этмозин – 6,0 мг/кг, этацизин – 0,25 мг/кг, финоптин – 0,5мг/кг.

Рис.6 Влияние производных пиперидина на ишемические и реперфузионные аритмии. Ось абсцисс – средняя длительность аритмий в сек. Достоверное отличие * - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к группе с введением лидокаина – л, этмозина – эм, этацизина – эт, финоптина –ф, ССВ-30 –30, ССВ-34 –34, ССВ-42 –42.

Следующим этапом работы было определение влияния ССВ-42 на сократительную функцию сердца в условиях in vivo и in vitro.

Как известно, в условиях изоляции сердца исключаются действие экстракардиальных нейрогуморальных регуляторных факторов целого организма, что позволяет идентифицировать прямое действие фармакологического агента на миокард (Wilson J.D., et al., 1997). Исходя из этого, для определения механизма действия ССВ-42* на регуляторные системы организма сравнили результаты экспериментов по изучению сократительной функции сердца в условиях in vivo (табл.3) и in vitro (табл.4).

Проведенные эксперименты показали, что в опытах in vivo ССВ-42 оказывал более выраженный отрицательный инотропный эффект, чем в экспериментах in vitro (табл.3,4).

* Инъекции ССВ-42 в дозе 5,0 мг/кг производили внутривенно, за час до взятия животных в опыт.

Таблица 3

Влияние ССВ-42 на сократительную функцию миокарда *in vitro*

Показатели	Контроль, n-10	ССВ- 42, n-10
Ps (мм рт.ст.)	109,9 ± 3,1	76,7 ± 6,1*
Pd (мм рт.ст.)	- 2,3 ± 0,4	3,3 ± 0,1**
Pp (мм рт.ст.)	112,2 ± 3,1	74,3 ± 5,1*
Vmax сокращения (мм рт.ст./с)	5833,3 ± 625,2	3125,0 ± 293,0**
Vmax расслабления (мм рт.ст./с)	2509,0 ± 529,0	1875,0 ± 588,0
Ts, сек	51,5 ± 3,1	38,0 ± 3,7 *
Td, сек	68,5 ± 5,4	80,8 ± 5,7*
ЧСС, уд/мин	420,0 ± 16,1	375,5 ± 18,3

Примечание: n – количество использованных животных. Степень достоверной разницы по отношению к контрольной группе: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$.

В группах с введением ССВ-42 показатель силы сокращения желудочка - развиваемое давление, в условиях *in vitro* снижался на 34%, в условиях *in vivo* – на 28%. Под влиянием ССВ-42 максимальная скорость сокращения в условиях *in vitro* уменьшается на 35%, в условиях целого организма - на 46%; максимальная скорость расслабления на изолированном сердце уменьшалась на 51%, в опытах на целом организме – на 25%, по сравнению с соответствующими контрольными группами (табл.3,4). Таким образом, ССВ-42 снижает скоростные параметры сократительной функции сердца в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, в сравнении с соответствующими контрольными группами.

Как следует из данных таблиц 3 и 4 препарат ССВ-42 уменьшал время систолы и увеличивал время диастолы как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*, по сравнению с контролем. Препарат оказывал более выраженное влияние на время сокращения в экспериментах на целом организме, а на время расслабления - на изолированном сердце.

Таким образом, в условиях *in vivo* и *in vitro* ССВ-42 проявлял отрицательное инотропное действие и увеличивал время расслабления миокарда. Из этого можно сделать вывод, что механизм действия препарата имеет две составляющие: прямое действие на сердце и действие, опосредованное через нейрогуморальную систему регуляции.

Оценить действие препаратов на регуляцию насосной функции миокарда позволяет тест с поэтапным увеличением частоты сердечных сокращений (Капелько В.И.,1970, Каверина Н.В.,1986).

Согласно данным таблицы 4, при увеличении нагрузки введение ССВ-42 удлиняет время расслабления миокарда. Как установлено в ряде работ (Brutsaert D.L.,1989, Kedes L.,1994), одним из компенсаторных механизмов при усиленной работе сердца, адаптирующих деятельность сердца к воздействиям, является удлинение фазы диастолы. Под влиянием ССВ-42 систолическое давление при навязывании высокой частоты сокращений постепенно увеличивалось, но было достоверно ниже соответствующих значений контроля (табл.4). Снижение диастолического давления в условиях нагрузки под влиянием ССВ-42 было меньше, чем у интактных животных.

По мнению ряда авторов (Покровский В.М.,1982, Меерсон Ф.З,1970,1994), способность сердца к увеличению скорости расслабления является одним из звеньев механизма адаптации сердца к повышенной нагрузке. Как следует из данных таблицы 4, в группе ССВ-42 значительно увеличиваются максимальные скорости повышения и понижения давления, по сравнению с исходными значениями.

Данные наших экспериментов дают основания для следующего вывода: ССВ-42 при нагрузочном тесте усиливает компенсаторные процессы в миокарде, направленные на уменьшение работы сердца.

Известно, что многие производные пиперидина модулируют тоническую активность *n.vagus* (Stanley T.H. et al.,1983, Hoogen R.H. et al.,1987, Угдыжекова Д.С. и др.,1998), поэтому следующий фрагмент работы мы посвятили определению действия ССВ-42 на устойчивость синусного узла к тормозному влиянию блуждающего нерва.

Рядом авторов показано, что под влиянием антиаритмических препаратов, обладающих антихолинергическим действием, на фоне повышения тонуса вагуса замедление синусового ритма не происходит или ослаблено (Zaza A.,1995, Розенштраух Л.В.,1995,2000). Следовательно, если при стимуляции *n.vagus* препарат ССВ-42 будет полностью предупреждать развитие брадикардии или ослаблять ее, то можно предполагать, что в механизме действия препарата присутствует антихолинергический компонент. Проведенные нами эксперименты показали, что после введения ССВ-42 (2,5 мг/кг, в/в) замедление синусового ритма при стимуляции *n.vagus* ослабляется,

то есть он увеличивает устойчивость синусного узла к отрицательному хронотропному влиянию вагуса (табл.5, рис.5). Повышение устойчивости автоматизма сердца к влиянию вагуса при действии препарата проявлялось, во-первых, в повышении в 2 раза пороговой величины тока, которая при стимуляции n.vagus вызывала брадикардию (табл.5); во-вторых, в уменьшении выраженности синусовой брадикардии (рис.5). Уменьшение ЧСС при раздражении током, равным 3 порогам, у животных после введения ССВ-42 составляло 44%, у интактных – 70%.

Таблица 5

Пороговая сила тока вызывающая брадикардию при стимуляции n.vagus под влиянием ССВ-42

Показатели	Контроль, n - 8	ССВ-42, n - 7	Налоксон, n - 7	Налоксон+ССВ-42, n - 7
Исходная ЧСС, (уд/мин)	405,0 ± 11,3	380,6 ± 23,3	398,6 ± 14,0	374,0 ± 10,1*
Пороговая сила тока, v	1,25 ± 0,1	2,5 ± 0,3*	3,5 ± 0,36**	1,43 ± 0,21

Примечания: n- количество использованных животных. Достоверность по отношению к контролю (χ^2): * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Рис.5. Влияние ССВ-42 на степень изменения частоты сердечных сокращения при стимуляции n.vagus. Ось абсцисс – изменения частоты сердечных сокращений, ось ординат - пороги. Обозначения кривых: контроль, ССВ-42, налоксон, налоксон+ССВ-42. Достоверность по отношению к контролю (χ^2): * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Таким образом, под влиянием ССВ-42 наблюдалась определенная тенденция к ограничению отрицательного хронотропного, холинергического

эффекта *n.vagus* на сердце интактных животных. По данным литературы, антиаритмические препараты, проявляющие антихолинергические свойства, подавляют выходящий активируемый ацетилхолином калиевый ток $I_{K,ACH}$ через блокаду M_2 -холинорецепторов или непосредственно K^+ -канала (Mori K.,1995, Podrid Ph.,1996). Мы предположили, что влияние ССВ-42 на эффекты *n.vagus*, вероятнее всего, объясняется конкуренцией препарата с ацетилхолином за связывание с M -холинорецепторами. Если это предположение правильно, то любой антагонист M -холинорецепторов, например атропин, должен блокировать эффекты ССВ-42. Действительно, в наших экспериментах предварительная блокада M -холинорецепторов атропином (атропина сульфат, 1,0 мг/кг) отменяла антиаритмический эффект ССВ-42 при стимуляции блуждающего нерва, так как после введения атропина все изучаемые параметры оставались на уровне контрольных значений. Однако, атропин полностью устраняет антиаритмическое действие и μ -агонистов опиатных рецепторов, повышающих тонус *n.vagus* (Izquierdo I.,1985, Угдыжекова Д.С., 1994, Houdi G,1996). Кроме того, многие производные пиперидина являются агонистами опиатных рецепторов (Shiller P.W.,1990,Tam S.W.,1992, Laurence D.R. et al,1993, Маслов Л.Н. и др.,1997). Сопоставление этих фактов позволило нам предположить, что действие ССВ-42 на вагусную брадикардию может быть обусловлено его влиянием на опиатные рецепторы. В таком случае эффекты препарата должен устранять налоксон (Pfeiffer A.,1983, Liorens-Cortes C.,1984). Результаты экспериментов показали, что под влиянием налоксона (1,0 мг/кг) у интактных животных повышалась чувствительность синусного водителя ритма к тормозному действию блуждающего нерва (табл.5, рис.5). Рисунок 5 наглядно показывает, что антихолинергический эффект препарата на фоне введения налоксона и стимуляции *n.vagus* сохраняется. Более того, блокада опиатных рецепторов усиливает влияние ССВ-42 на чувствительность синусного узла к тормозному действию блуждающего нерва. Следовательно, активность изучаемого производного пиперидина не связана с активацией опиатных рецепторов. Однако для окончательного решения вопроса о рецепторной природе действия изучаемого фармакологического агента необходимы дальнейшие исследования с использованием методов радиорецепторного связывания, что не входило в задачи данной работы.

Таким образом, проведенный комплекс экспериментов дает основания считать, что кардиотропное действие ССВ-42 обусловлено, в определенной

степени, его влиянием на парасимпатическую нервную систему и, вероятнее всего, осуществляется через М-холинорецепторы.

В целом, действие производного пиперидина ССВ-42 на функциональную активность сердца способствует активации адаптивных реакций, повышающих резистентность организма к экстремальным воздействиям.

ВЫВОДЫ

1. В условиях функционального покоя уровень катехоламинов и цАМФ в крови и в ткани сердца в течение светового дня достоверно не изменялся.

2. Операционный стресс и острая коронарная недостаточность вызывают отличающиеся по интенсивности и времени от начала воздействия колебания уровня катехоламинов в плазме крови и ткани миокарда.

3. Ложная операция и острая коронарная недостаточность индуцируют подъем уровня цАМФ в крови и миокарде по сравнению с интактными животными. У животных после ложной операции интенсивность увеличения уровня цАМФ меньше, чем после ограничения коронарного кровотока. Изменения содержания цАМФ в миокарде после стрессовых воздействий повторяют характер колебаний адреналина и согласованы с ними в реальном масштабе времени.

3. Производные пиперидина (ССВ-30,34,42) снижают уровень катехоламинов и цАМФ в крови и миокарде у животных после торакотомии и окклюзии коронарной артерии. Препарат ССВ-42 проявляет наибольшую антиадренергическую активность.

4. Соединения ацетоксипиперидина уменьшают частоту возникновения и длительность ишемических и реперфузионных аритмий. Препарат ССВ-42 проявляет наиболее выраженный антифибрилляторный эффект, особенно при реперфузии.

5. Препарат ССВ-42 проявляет отрицательное инотропное действие и удлиняет время диастолы, как в условиях целого организма, так и в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце.

6. Препарат ССВ-42 ослабляет брадикардию, вызванную стимуляцией вагуса. В этих условиях атропин полностью устраняет влияние ССВ-42 на частоту сердечных сокращений, что свидетельствует о влиянии препарата на состояние парасимпатической нервной системы.

Перечень работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние нового производного пиперидина на нарушения ритма сердца в эксперименте // Тезисы I Конгресса кардиологов Центральной Азии.-Бишкек, 1993.- С.258.- соавт: Абдикалиев Н.А.

2. Антиаритмическое действие препарата ССВ-34 при острой ишемии и реперфузии // Вопросы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний/Сб. тр. КазНИИ кардиологии.- Алма-Ата, 1993.-Т.VI.- С.176-178.- соавт: Абдикалиев Н.А., Омарова Г.Т., Пралиев К.Д.

3. Предварительный патент Республики Казахстан № 758 (авторское свидетельство №2052). Гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-фенилэтил-4-пропионилоксипиперидина, обладающий противоаритмической активностью, и 1-(2-фенилэтил)-4-фенилэтинил-4-гидрокси-пиперидин в качестве промежуточного соединения в синтезе гидрохлорида 1-(2-фенилэтил)-4-фенилэтинил-4-пропионилоксипиперидина// Бюллетень изобретений Республики Казахстан.-1994.-№2.-соавт: Ахметова Г.С., Пралиев К.Д., Есеналиева М.З., Ю В.К., Абдикалиев Н.А.

4. Предварительный патент Республики Казахстан № 759 (авторское свидетельство № 2011) Гидрохлорид 1,4-ди(2-фенилэтил)-4-бензоилоксипиперидина, обладающий противоаритмической активностью и 1,4-ди(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин в качестве промежуточного соединения в синтезе гидрохлорида 1,4-ди(2-фенилэтил)-4-бензоилоксипиперидина// Бюллетень изобретений Республики Казахстан -1994.- № 2.- Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Есеналиева М.З.,Ю В.К., Абдикалиев Н.А.

5. Антиаритмические свойства новых производных пиперидина //Тезисы докладов III Республиканского съезда кардиологов Беларуси совместно с Ассоциацией кардиологов СНГ «Актуальные вопросы кардиологии».- Минск,1994.-Ч.2.- С.342.-соавт: Абдикалиев Н.А., Пралиев К.Д.

6. Изучение кардиотропных свойств нового производного пиперидина в эксперименте // Центально-Азиатский мед. журн.- 1995.- № 1.- С.70-74.-соавт: Абдикалиев Н.А., Поминова Н.М., Пралиев К.Д., Ващенко В.И.

7. Влияние препарата ССВ-42 на ишемические и реперфузионные аритмии // Материалы II Конгресса кардиологов Центральной Азии.-Алматы,1995.- С.209-210.-соавт: Абдикалиев Н.А.

8. Новые производные 1-(2-фенилэтил)-4-кетопиперидина - потенциальные антиаритмические средства // Тезисы докладов конференции «Технология

возделывания, переработка лекарственного сырья и производство фитопрепаратов для медицины и сельского хозяйства».- Алматы, 1997.- С.215.- соавт: Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Ю В.К., Абдикалиев Н.А., Поминова Н.М.

9. Анализ антиаритмического действия новых производных пиперидина и традиционных антиаритмиков // Тезисы докладов на II конгрессе ассоциации кардиологов Казахстана.- Алматы, 1998.- С.75.

10. Влияние ССВ-42 на ишемические и реперфузионные аритмии при внутривенном введении // Тезисы докладов на II конгрессе ассоциации кардиологов Казахстана.- Алматы, 1998.- С.11.

11. Синтез и некоторые свойства сложных эфиров 1-(2-фенилэтил)-4-(винилэтинил-,бутил) пиперидилов-4 // Известия корейского научно-технического общества «Кахак».-1999.- № 2.- С.56-61.- соавт: Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Ю В.К., Поминова Н.М., Абдикалиев Н.А.

12. Динамика сократительной функции миокарда крыс под влиянием ССВ-42 // Тезисы докладов на II конгрессе ассоциации кардиологов СНГ, Центрально-Азиатский мед.журн.-1999.-Т.V.-Приложение.-С.134.- соавт: Абдикалиев Н.А., Рябцева Т.А., Ю.В.К., Ахметова Г.С., Пралиев К.Д.

13. Acetooxipiperidine derivative as a perspective cardiac drug // 2nd International Congress of Cardiologists of Turkish-Speaking Countries.- Antalya.- 2000.- P.27.- Pominova N.M.

14. Effect of SSV-42 on the cAMP concentration during development of experimental myocardial infarction. // 2nd International Congress of Cardiologists of Turkish-Speaking Countries.- Antalya.- 2000.- P.9.- Pominova N.M.

15. Effect of acetooxipiperidine on catecholamine secretion in experimental myocardial infarction. // 2nd International Congress of Cardiologists of Turkish-Speaking Countries.- Antalya.- 2000.- P.27.- Pominova N.M.,

16. Предварительный патент Республики Казахстан № 8409 (авторское свидетельство № 24276) Гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-бутил-4-ацетокси-пиперидина, обладающий противоаритмической активностью, и промежуточные соединения // Бюллетень Республики Казахстан.- 2000.- № 1.- С.45.-соавт: Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Поминова Н.М.

17. Методические рекомендации по доклиническому (экспериментальному) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве антиаритмических средств.- Алматы, 2000.- 45с.- соавт: Джусипов А.К., Абдикалиев Н.А., Рахимов К.Д., Поминова Н.М.

18. Динамика изменений концентрации катехоламинов после окклюзии коронарной артерии у животных //Тезисы докладов Российского Национального Конгресса кардиологов «Кардиология, основанная на доказательствах».-Москва,2000.-С.265.-соавт:Поминова Н.М., Абдикалиев Н.А.

19. Синтез и фармакологическая активность некоторых N-арилэтил-4,4-дизамещенных пиперидинов // Известия Министерства образования и науки и Национальной академии наук Республики Казахстан, сер. Химическая.-2001.- №3.-С53-65.-соавт: Ахметова Г.С., Пралиев К.Д., Ю В.К., Поминова Н.М.

20. Изменения активности симпатoadреналовой системы в процессе развития экспериментального инфаркта миокарда // Тезисы докладов III съезда кардиологов Кыргызской Республики, Центрально-Азиатский мед. журн.-2001.- Т.VII.- Приложение 2.- С.30.

21. Некоторые особенности процесса адаптации в остром периоде экспериментального инфаркта миокарда // Центрально-Азиатский мед. журн.- 2001.- №2-3.- С.149-154.-соавт: Абдикалиев Н.А.

22. Влияние нового производного ацетоксипиперидина на аритмии сердца при раздражении блуждающего нерва. // Центрально-Азиатский мед. журн.- 2001.- №4-5.- С.247-251.-соавт: Абдикалиев Н.А., Поминова Н.М.

Список использованных сокращений

А	–	адреналин
V_{max}	–	максимальная скорость
ЖТ	–	желудочковая тахикардия
КН	–	коронарная недостаточность
ЛО	–	ложная операция
НА	–	норадреналин
Ps	–	систолическое давление
Pd	–	диастолическое давление
Pp	-	развиваемое давление
САС	–	симпатoadреналовая система
Ts	–	длительность систолы
Td	–	длительность диастолы
ФЖ	–	фибрилляция желудочков
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
ЧСС	–	частота сердечных сокращений