

# АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 616.-009.81:612.3926(045)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТРОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

С.С. Маркиянова, А.А. Котляров, Л.В. Ванькова

ГОУ ВПО «Мордовский ГУ им. Н.П.Огарева»

*Изучена эффективность применения солей янтарной кислоты на течение экспериментального инфаркта миокарда и панкреатита. Показано, что у животных с повреждением миокарда и гиподинамией соли янтарной кислоты препятствуют увеличению активности ПОЛ и вызывают умеренную активацию факторов антиоксидантной защиты.*

**Ключевые слова:** соли янтарной кислоты, лечение, инфаркт миокарда, панкреатит.

## EFFICACY OF SICCINE ACID NITRATES AT ACUTE COMBINED PATHOLOGY

S.S. Markiyanova, A.A. Kotlyarov, L.V. Vankova

Mordvinian State University

*We've studied the efficacy of using siccine acid nitrates in clinical course of experimental myocardial infarction and pancreatitis. It was revealed that animals with myocardial injury and hypodynamia, siccine acid nitrates put obstacles in the way of increasing activity in the process of peroxide oxidation lipids, and cause moderate activation of anti-oxidant protection. **Key words:** siccine acid nitrates, treatment, myocardial infarction, pancreatitis.*

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти в развитых странах [4]. Как известно, развитие подавляющего большинства сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено системными метаболическими нарушениями, среди которых преобладают, прежде всего, изменения липидного и углеводного обменов [1, 3], поэтому в клинике внутренних болезней приобретает большое значение возможность эффективной коррекции метаболических нарушений. Одним из широко используемых метаболических средств является янтарная кислота. Однако ее применение увеличивает потребление кислорода тканями, что в условиях гипоксии может ускорять гибель клеток [2, 5], поэтому представляло интерес изучить фармакологические свойства солей янтарной кислоты.

**Цель.** Изучить влияние солей янтарной кислоты на метаболические и электрокардиографические параметры экспериментальных животных при острой комбинированной патологии.

**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на мышах массой 18-20 г. После опытов по изучению острой токсичности и скрининга соединений для дальнейшего исследования проведены следующие эксперименты:

1. **Инфаркт миокарда (ИМ) и гиподинамия.** Животным моделировали ИМ внутрибрюшинным введением

окситоцина в дозе 5МЕ\кг и адреналина – в дозе 1мг\кг, затем их ежедневно по 6 ч содержали в условиях гиподинамии на протяжении 14 дней (n=180).

2. **Инфаркт миокарда (ИМ) и сахарный диабет.** ИМ моделировали внутрибрюшинным введением окситоцина в дозе 5МЕ\кг, адреналина в дозе 1 мг\кг. Через сутки этой же группе животных (n=180) моделировали аллоксановую активацию перекисного окисления липидов (АПО) путем однократного введения внутрибрюшинно аллоксана в дозе 135 мг\кг и содержали в стандартных условиях вивария в течение 7 дней. Через неделю этим животным моделировали рецидив инфаркта миокарда внутрибрюшинным введением окситоцина в дозе 5МЕ\кг, адреналина в дозе 1 мг\кг и содержали еще 7 дней в стандартных условиях вивария.

В динамике определяли активность АЛТ, ПСТ, амилазы, каталазы, количество МДА, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, исследовали ЭКГ. Биохимические и электрокардиографические исследования в обеих группах выполняли через сутки после моделирования экспериментальной патологии и на 14-й день.

**Результаты.** Данные экспериментов по изучению острой токсичности представлены в таблице 1. Скрининг соединений для дальнейшего исследования был осуществлен на основании данных эксперимента о влиянии веществ на выживаемость животных с ад-

ренилин-окситоциновым повреждением миокарда и ежедневной 6-часовой гиподинамией на протяжении 14 суток. Исследуемые вещества вводили в следующие дозы: ЛОС 52-92 – 200 мг/кг, ЛОС 53-92 – 100 мг/кг, ЛОС 2-03 – 200 мг/кг, ЛОС 3-03 – 200 мг/кг, ЛОС 47-92 – 100 мг/кг, ЛОС 18-92 60 мг/кг, ЛОС 6-89 – 135 мг/кг. Ежедневно оценивали количество выживших мышей в каждой группе.

Достоверных различий в динамике смертности экспериментальных животных при введении исследуемых соединений не получено. Однако профилактическое введение ЛОС 52-92, ЛОС 47-92, ЛОС 2-03, ЛОС 18-92, ЛОС 6-89 предотвратило гибель животных через сутки после экспериментального ИМ. Кроме того, соединения с лабораторными шифрами ЛОС 52-92 и ЛОС 2-03 оказали заметное, хотя и не достоверное протективное действие. К окончанию эксперимента в группах животных, которым вводили эти вещества, дожило наибольшее количество животных (соответственно 13 и 12), поэтому для дальнейшего исследования были выбраны ЛОС 52-92 и ЛОС 2-03. Сукцинат использовался в качестве препарата сравнения, а соединение с лабораторным шифром ЛОС 6-89 как одно из «неактивных» солей янтарной кислоты. Соединения изучались в дозах составляющих 10% от  $LD_{50}$ : сукцинат в дозе 60 мг/кг, ЛОС 52-92 – в дозе 200 мг/кг, ЛОС 2-03 – в дозе 200 мг/кг, ЛОС 6-89 – в дозе 135 мг/кг.

Через сутки после фармакологического повреждения миокарда повышалась активность трансаминаз, что связано с повреждением миокарда и выходом дополнительного количества ферментов в кровоток. На 14-й день гиподинамии активность АЛТ и АСТ снижается по сравнению с аналогичными результатами в группе после фармакологического повреждения миокарда, но остается достаточно высокой по сравнению с активностью трансаминаз в интактной группе животных. Такая тенденция связана с отсутствием дальнейшего фармакологического повреждения миокарда и пребыванием в условиях гиподинамии в течение двух недель. Увеличение активности амилазы на 14-й день гиподинамии свидетельствует о повреждении поджелудочной железы на фоне иммобилизационного стресса в течение 14 дней.

Таким образом, во всех экспериментальных группах, через сутки после фармакологического повреждения миокарда, активность АЛТ составила 131% по сравнению с исходным уровнем в интактной группе животных, активность АСТ – 188%, амилазы – 104%.

Через 2 недели гиподинамии на фоне введения сукцината в дозе 60 мг/кг активность АЛТ снизилась до 122%. Такая динамика свидетельствует о повреждении клеток миокарда в 1-е сутки после ИМ и развитии защитного эффекта сукцината в последующем, при продолжающемся патологическом воздействии на сердечную мышцу гиподинамией. Через 2 недели гиподинамии на фоне введения препарата отмечается снижение активности АСТ до 71% по сравнению с интактной группой, что возможно ввиду отсутствия дальнейшего повреждающего действия, с одной стороны, и защитного действия препарата, с другой. Через 2 недели гиподинамии отмечается тенденция к снижению активности амилазы по сравнению с такими же показателями в контрольной группе и сравнению с результатами через сутки после ИМ. Такая динамика говорит о протекторном эффекте препарата

не только в отношении кардиомиоцитов, но и в отношении клеток поджелудочной железы.

На фоне введения ЛОС 2-03 в дозе 200 мг/кг активность аланиновой трансаминазы снижается со 131 до 111% по сравнению с интактной группой. На 14-й день иммобилизационного стресса отмечается повышение уровня аспарагиновой трансаминазы по сравнению с такими же показателями в контрольной группе и через 24 часа после ИМ, что свидетельствует о продолжающемся повреждении миокарда и недостаточном защитном действии препарата.

При использовании ЛОС 52-92 в дозе 200 мг/кг активность трансаминаз через сутки после повреждения миокарда была, как уже говорилось, для АЛТ – 131%, для АСТ – 188% от аналогичного уровня в интактной группе ( $p < 0,05$ ). Через две недели гиподинамии уровень активности трансаминаз снизился: АЛТ – до 111%, а АСТ – до 100% по сравнению с интактными животными, что меньше уровня трансаминаз в контрольной группе на 14-й день гиподинамии и через 24 часа после ИМ, и не отличается от уровня ферментов интактной группы. Активность амилазы через 2 недели иммобилизационного стресса не отличается от аналогичных значений в интактной и контрольной группах животных.

На фоне введения ЛОС 6-89 в дозе 135 мг/кг уровень активности трансаминаз снизился: АЛТ – со 131 до 67%, а АСТ – со 188 до 86% по сравнению с аналогичными значениями в интактной группе животных, что меньше уровня трансаминаз в контрольной группе на 14-й день гиподинамии ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа после ИМ ( $p < 0,05$ ) и не отличается от уровня активности ферментов в интактной группе. Активность амилазы через 14 дней гиподинамии составила 111% по сравнению аналогичным значением в контрольной группе и статистически достоверно не отличалась от интактных и контрольных значений. Таким образом, если ориентироваться на изменение уровня ферментов, наиболее выраженное органопротекторное действие продемонстрировали ЛОС 52-92 и ЛОС 6-89, превзошедшие эффект препарата сравнения – сукцината.

В контрольной группе животных, также как и в экспериментальных группах, через сутки после ИМ выявлено достоверное повышение уровня  $K^+$  и  $Na^+$  по сравнению с интактной группой; уровень  $Ca^{2+}$  вырос достоверно. 14-дневная гиподинамия сопровождалась дальнейшим достоверным нарастанием уровня  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ , содержание  $Na^+$  в плазме также увеличилось, но не достоверно.

При применении сукцината в дозе 60 мг/кг содержание  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  в плазме крови снизилось по сравнению с аналогичными данными в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), а концентрация  $Na^+$  осталась на таком же уровне. Такая динамика свидетельствует об органопротекторном действии препарата, препятствующем дестабилизации клеточных мембран.

На фоне введения ЛОС 2-03 в дозе 200 мг/кг уровень  $K^+$  уменьшился по сравнению с аналогичными данными через сутки после ИМ достоверно и достоверно по сравнению с показателями в контрольной группе. Концентрация  $Na^+$  не изменилась по сравнению с результатами через 24 часа после повреждения миокарда и стала меньше, чем аналогичные значения в группе контроля на 14-й день гиподинамии, а содержание  $Ca^{2+}$  возросло по сравнению с данными через сутки после ИМ и в контрольной группе через 2 недели гиподинамии.

При использовании ЛОС 52-92 в дозе 200 мг/кг содержание  $K^+$  и  $Na^+$  не изменилось. Содержание  $Ca^{2+}$  через 2 недели гиподинамии достоверно снизилось по сравнению с данными через сутки после ИМ и аналогичными данными в контрольной группе.

На фоне введения ЛОС 6-89 в дозе 135 мг/кг содержание  $K^+$  не изменилось и по сравнению с такими же данными через сутки после ИМ и было достоверно меньше аналогичных значений в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Концентрация  $Na^+$  не изменилась по сравнению с результатами через сутки после повреждения миокарда и не отличалась от аналогичных значений в контрольной группе. Концентрация  $Ca^{2+}$  достоверно уменьшилась по сравнению с результатами через сутки после повреждения миокарда и была достоверно меньше показателей в контрольной группе через 2 недели гиподинамии.

Таким образом, наиболее эффективно препятствуют развитию электролитных нарушений ЛОС 52-92 и ЛОС 6-89.

Через сутки после ИМ концентрация МДА и активность каталазы возросли по сравнению с такими же данными в интактной группе, что свидетельствует об активации ПОЛ и антиоксидантной защиты.

Во всех экспериментальных группах через 2 недели гиподинамии, на фоне введения препаратов, содержание МДА в плазме крови не отличается от аналогичных значений в контрольной группе и уровня МДА интактных животных. Вместе с тем выявлено недостоверное снижение МДА по сравнению с данными через 24 часа после ИМ.

Активность каталазы через 24 часа после ИМ в 3,5 раза превышает активность фермента в плазме крови интактных животных ( $p < 0,05$ ). Через 2 недели на фоне иммобилизационного стресса и введения исследуемых соединений активность каталазы снижается, но не нормализуется продолжая более чем в два раза ( $p < 0,05$ ) превышать аналогичные значения в группе интактных животных. Активность фермента на фоне введения ЛОС 6-89 превышает контрольные значения ( $p < 0,05$ ).

Высокая активность каталазы является одним из решающих факторов антиоксидантной защиты, препятствующих декомпенсированному росту ПОЛ. То, что активность каталазы на фоне введения исследуемых соединений остается высокой, объясняет нормализацию МДА через 14 дней экспериментального инфаркта миокарда, даже при дополнительном повреждающем воздействии иммобилизационного стресса.

Таким образом, через сутки после ИМ концентрация МДА не превысила значений интактных животных, вероятно, за счет активации антиоксидантной защиты. Через 14 суток гиподинамии показатели ПОЛ не отличались от значений интактных животных.

На фоне введения сукцината и ЛОС 2-03 через 2 недели гиподинамии отмечается снижение уровня МДА в миокарде по сравнению с такими же данными в контрольной группе, что говорит о компенсации антиоксидантной системы на фоне введения препаратов и уменьшении интенсивности ПОЛ на фоне их введения. При использовании ЛОС 52-92 уровень МДА не отличается от аналогичных значений в интактной группе, вероятно, за счет умеренной активации антиоксидантной системы.

На фоне введения ЛОС 6-89 через 2 недели гиподинамии отмечается повышение концентрации МДА

по сравнению с аналогичными результатами в контрольной группе на 14 день гиподинамии, а активность каталазы снижается, что свидетельствует о декомпенсации антиоксидантной защиты, и поэтому увеличивается интенсивность процессов ПОЛ.

Из вышесказанного следует, что сукцинат, ЛОС 2-03, ЛОС 52-92 препятствуют увеличению продуктов ПОЛ, вызывая умеренную активацию факторов антиоксидантной защиты.

Через неделю после фармакологического повреждения миокарда в сочетании с АП выявляется повышение активности трансаминаз. Через неделю после рецидива ИМ отмечается повышение активности АЛТ до 171%, а АСТ – до 154% по сравнению с показателями через 7 дней после АП, что свидетельствует о продолжающемся патологическом воздействии на внутренние органы и развитии цитолитического синдрома. Активность амилазы через 7 дней после АП не отличается от значений в интактной группе. Через неделю после рецидива ИМ уровень возрос до 167%, что свидетельствует о повреждении клеток поджелудочной железы.

При введении сукцината в дозе 60 мг/кг, через 7 дней после АП и фармакологического повреждения миокарда, активность АЛТ составила 160% по сравнению с интактными животными и снизилась до 92% через неделю после рецидива ИМ. Активность АСТ через неделю после АП составила по сравнению с интактными животными 144%. Через 7 дней после рецидива ИМ, на фоне введения препарата, отмечается снижение активности трансаминазы до 111%, возможно, за счет защитного действия препарата. Такая динамика трансаминаз свидетельствует о развитии цитолитического синдрома на 7-й день после АП и ИМ. Сукцинат оказывает цитопротекторное действие, предупреждая рост уровня ферментов после моделирования рецидива ИМ. Активность амилазы на 7-й день АП и ИМ составляет 93% от значений у интактных животных. Через неделю после рецидива ИМ отмечается тенденция к повышению активности, но не превышающая значений в интактной группе.

При введении ЛОС 2-03 в дозе 200 мг/кг, к 7 и 14-м дням эксперимента уровень аланиновой трансаминазы составил соответственно 160 и 170% от значений в интактной группе, что свидетельствует о недостаточном протекторном эффекте препарата. Уровень АСТ не изменился в ходе эксперимента. Уровень амилазы через неделю эксперимента составил 98% по сравнению с данными интактной группы, после рецидива ИМ снизился до 77%. Такая динамика ферментов свидетельствует об избирательном органопротекторном эффекте ЛОС 2-03.

На фоне введения ЛОС 52-92 в дозе 200 мг/кг активность трансаминаз через неделю после ИМ и АП составила по сравнению с интактными животными: АЛТ – 150%, АСТ - 133%; изменение было статистически недостоверно. Через 7 дней после рецидива ИМ уровень АЛТ снизился до 80%, а АСТ – до 89%, то есть стал достоверно ниже аналогичных значений в контрольной группе животных. Активность амилазы через неделю после моделирования комбинированной патологии составила 89% от интактных значений; к 7-м суткам после рецидива ИМ снизилась до 57%, то есть стала достоверно ниже значений через неделю после моделирования комбинированной патологии и значений в контрольной группе. Динамика уровня трансаминаз и активности амилазы может свиде-

тельствовать о системном органопротекторном действии соединения.

На фоне введения ЛОС 6-89 в дозе 135 мг/кг, уровни АЛТ и АСТ составили соответственно 130 и 189% от значений в интактной группе. Через неделю после рецидива ИМ уровень ферментов уменьшился: АЛТ – до 120% (достоверно меньше, чем в контрольной группе), а АСТ – до 178% (не достоверно больше значений интактных животных) комбинированной патологии.

Активность амилазы через 7 дней после комбинированной патологии составила 93% по сравнению с интактными животными. Через неделю после рецидива ИМ активность амилазы снизилась до 83%, не отличаясь от значений в интактной группе, но достоверно меньше, чем в контрольной группе.

Из проведенных экспериментов следует, что все исследуемые препараты в той или иной степени корректируют нарушения, вызванные рецидивирующим инфарктом миокарда и аллоксановым повреждением. Наиболее выраженный эффект выявлен при курсовом введении соединения с лабораторным шифром ЛОС 52-92.

На фоне введения сукцината в дозе 60 мг/кг содержание  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  составило соответственно 106, 117 и 153%. Через 7 дней после рецидива ИМ уровень  $K^+$  снизился до 85%, концентрация  $Ca^{2+}$  – до 122%, а содержание  $Na^+$  не изменилось. Перечисленные изменения концентраций электролитов не отличались от значений у интактных животных. Такая динамика свидетельствует о возможном кардиопротекторном действии соединения, препятствующем дестабилизации клеточных мембран и подавлению активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы.

При введении ЛОС 2-03 в дозе 200 мг/кг через неделю после АП содержание  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  составило соответственно 151 (отличие от интактных животных достоверно при  $p < 0,05$ ), 100 и 112%. На 14-е сутки эксперимента отмечается незначительное уменьшение концентрации электролитов:  $K^+$  до 142%,  $Na^+$  до 97%,  $Ca^{2+}$  до 89%. Полученная тенденция свидетельствует о незначительном цитопротекторном эффекте соединения.

На фоне введения ЛОС 52-92 в дозе 200 мг/кг содержание  $K^+$ ,  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  составило соответственно 115, 113 и 141%. Через неделю после рецидива ИМ отмечается тенденция к нормализации концентраций электролитов:  $K^+$  до 90%,  $Na^+$  до 97%,  $Ca^{2+}$  до 122%. Такая динамика свидетельствует о вероятном цитопротекторном действии ЛОС 52-92.

При введении ЛОС 6-89 в дозе 135 мг/кг через неделю после АП, содержание  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  составило соответственно 149, 259% (отличие от интактных животных достоверно при  $p < 0,05$ ) и 117%. К 14 суткам эксперимента содержание  $K^+$  составило 109%,  $Na^+$  – 103%,  $Ca^{2+}$  – 253%, что свидетельствует об отсутствии протекторного действия соединения.

Таким образом, изученные соединения в различной степени корректируют электролитные нарушения. Наиболее выражен эффект сукцината и ЛОС 52-92.

Во всех экспериментальных группах, через неделю после рецидива ИМ, на фоне введения препаратов, отмечается снижение МДА по сравнению с такими же данными в контрольной группе через 7 дней после рецидива ИМ. Полученные данные свидетельствуют о выраженном антиоксидантном эффекте соединений и предотвращении нарастания интенсивности ПОЛ на фоне их введения.

Активность каталазы через неделю после рецидива ИМ возрастает при использовании сукцината и ЛОС 52-92 по сравнению с такими же данными в контрольной группе на 7 день рецидива ИМ, что свидетельствует о выраженном антиоксидантном действии препаратов.

Из вышесказанного следует, что, несмотря на различное влияние на регистрируемые показатели ПОЛ плазмы крови все исследуемые препараты проявили антиоксидантные свойства.

Во всех экспериментальных группах через неделю после рецидива ИМ отмечается снижение уровня МДА в ткани миокарда по сравнению с такими же данными в контрольной группе через 7 дней после рецидива ИМ. Результаты экспериментов свидетельствуют о выраженном антиоксидантном эффекте изученных соединений и уменьшении интенсивности ПОЛ на фоне их введения.

Активность каталазы через неделю после АП и ИМ достоверно увеличивается по сравнению с аналогичными значениями у интактных животных в контрольной группе и на фоне введения сукцината и ЛОС 2-03.

После рецидива ИМ активность фермента в этих группах снижается, а на фоне введения ЛОС 2-03 статистически достоверно, что возможно в связи с истощением антиоксидантной защиты с одной стороны и недостаточном протекторном действии препаратов с другой. На фоне введения ЛОС 52-92 и ЛОС 6-89 активность фермента через 7 дней после АП и ИМ достоверно не отличается от таких же данных в интактной группе. После рецидива ИМ активность каталазы увеличивается при использовании ЛОС 52-92, по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе, что свидетельствует о его способности дольше поддерживать активность антиоксидантной системы.

Таким образом, все исследуемые соединения обладают антиоксидантными свойствами, уменьшая активность ПОЛ в тканях миокарда, но наиболее эффективно корректирует возникшие нарушения ЛОС 52-92.

Моделирование ИМ в сочетании с гиподинамией сопровождается снижением ЧСС у экспериментальных животных по сравнению с интактными. Время проведения волны возбуждения по АВ узлу, оцениваемое по продолжительности интервала PR, достоверно не отличается от значений в интактной группе. Проводимость по желудочкам через сутки после моделирования ИМ достоверно ускоряется, но к окончанию эксперимента длительность зубца R вновь увеличивается.

Во всех экспериментальных группах через сутки после моделирования ИМ, до начала курсового введения соединений, наблюдалось достоверное снижение ЧСС, замедление АВ проведения и ускорение проведения волны возбуждения по желудочкам. При введении исследуемых соединений сохраняется снижение ЧСС, замедление АВ проведения и увеличение желудочковой проводимости. Однако степень изменений на фоне введения некоторых соединений оказалась большей, чем в контрольной группе животных. Сукцинат оказал дополнительное дромotropное действие в АВ соединении, но улучшил проведение по желудочкам. ЛОС 52-92 проявил более выраженное, чем в контроле замедление проведения в АВ узле и улучшил проводимость в желудочках.

Моделирование ИМ и аллоксанового повреждения сопровождается достоверным снижением ЧСС, замедлением АВ проведения и улучшением желудочковой

проводимости. Эти изменения сохраняются и после моделирования рецидива ИМ через 7 суток, то есть к моменту окончания эксперимента, за исключением длительности интервала PR, которая к 14 суткам эксперимента не отличается от значений в интактной группе.

Исследуемые соединения, в основном, не предотвращают изменений регистрируемых параметров, вызываемых комбинированной патологией. Сукцинат и ЛОС 2-03 достоверно ослабляют отрицательный хронотропный эффект экспериментального повреждения. ЛОС 2-03 ослабляет также отрицательное дромotropное влияние патологии на АВ узел, сукцинат и ЛОС 6-89, напротив, потенцируют замедление АВ проведения. На проводимость по желудочкам соединения оказывают сходное влияние.

#### Выводы

1. Острая токсичность исследуемых соединений не превышает значение препарата сравнения - сукцината. Наибольшая токсичность установлена у ЛОС 18-92 ( $LD_{50}$  1250±120 мг/кг). Наименьшая токсичность у ЛОС 52-92, ЛОС 2-03, ЛОС 3-03 (более 4000 мг/кг).

2. У животных с адреналин-окситоциновым повреждением миокарда и 14-дневной гиподинамией ЛОС 52-92 и ЛОС 6-89 оказывают выраженное органопротекторное действие, выражающееся в предотвращении нарастания уровня ферментов и развития электролит-

ных нарушений, превзошедшее эффект препарата сравнения - сукцината. Сукцинат, ЛОС 2-03, ЛОС 52-92 одинаково препятствуют увеличению продуктов ПОЛ, вызывая умеренную активацию факторов антиоксидантной защиты в плазме крови и тканях миокарда.

3. У животных с рецидивирующим адреналин-окситоциновым повреждением миокарда и аллоксановым повреждением наиболее выраженный органопротекторный эффект из изученных соединений оказывает ЛОС 52-92. Все исследованные аддукты предотвращают нарастание интенсивности ПОЛ в плазме крови и в тканях миокарда, а на фоне введения ЛОС 52-92 установлено увеличение активности каталазы по сравнению с данными в контрольной группе.

4. При введении ЛОС 52-92 животным с адреналин-окситоциновым повреждением миокарда и 14-дневной гиподинамией соединение оказывает более выраженное, чем в контроле замедление проведения в АВ узле и улучшает проводимость в желудочках. У животных с рецидивирующим экспериментальным инфарктом миокарда и аллоксановым повреждением ЛОС 2-03 достоверно ослабляют отрицательный хронотропный эффект экспериментального повреждения и отрицательное дромotropное влияние патологии на АВ узел, ЛОС 6-89, напротив, потенцирует замедление АВ проведения.

Таблица 1

Острая токсичность соединений при внутрибрюшинном введении

№	Соединение	$LD_{50}$ , мг/кг
1	Сукцинат	1250±
2	ЛОС 18-92	1250±120
3	ЛОС 52-92	>4000
4	ЛОС 53-92	2180±180
5	ЛОС 47-92	>2000
6	ЛОС 6-89	2700±260
7	ЛОС 2-03	>4000
8	ЛОС 3-03	>4000

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Окислительный стресс при хронической сердечной недостаточности и сахарном диабете 2-го типа (по результатам программы РЭМБО) / Н.Е. Арзамасцева, В.З. Ланкин, Г.Г. Коновалова и др. // Сердце. – 2006. – Т.7. – №4. – С.194-199.
2. Афанасьев, В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей / В.В. Афанасьев. - СПб., 2005.-36с.
3. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. / В.С. Зодиоченко, Т.В. Адашева, О.Ю.

Демичева, О.Н. Порывкина // Consilium medicum. – 2005. – Т.7. – №9. – С.725-733.

4. Мазур, Н.А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактика) / Н.А. Мазур // Сердце. – 2006. – Т.5. – №1. – С.24-32.

5. Котляров, А.А. Метаболическая кардиопротекция – эффективный метод профилактики побочных эффектов противоритмических средств / А.А. Котляров. - Саранск: «Красный Октябрь», 2004.-160с.

УДК 617-089.5-032:611.83(045)

## МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ РАСТВОР ДЛЯ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КОНЕЧНОСТЯХ

**В.Ю. Шанин, А.А. Бегунов, В.И. Соболев**

Саратовский военно-медицинский институт

*Проведен анализ результатов регионарных анестезий (РА) у 89 больных 18-68 лет с травмами и заболеваниями конечностей. Оценивали эффективность введенного перинеурально многокомпонентного раствора, полученного дополнением клофелина к традиционному сочетанию лидокаина и фентанила.*