

**ПРОТИФІБРИЛЯТОРНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ СОЛЕЙ МАГНІЮ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПІСЛЯШІМІЧНОМУ РЕПЕРФУЗІЙНОМУ
СИНДРОМІ**

Долгов О.М., к.б.н., доцент.

E-mail: sanjusha@i.ua

Досліджувалась протифібриляторна активність деяких солей магнію (магнію аспарагіату, магнію L-глутамату тетрагідрату, три-магнію дицитрату нонагідрату) та їх комбінацій з іншими лікарськими препаратами (аспаркаму) на моделі післяішемічного реперфузійного синдрому. Магнію аспарагіат запобігав розвитку реперфузійноіндукованих фібриляцій шлуночків серця у 75 % випадків, гемімагнію L-глутамат тетрагідрат – у 79, а аспаркам – у 80. Три-магнію дицитрат нонагідрат протифібриляторних властивостей не виявив. Протифібриляторна активність солей магнію визначається наявністю іону Mg^{2+} , а ступінь прояву протифібриляторного ефекту рівнем метаболічної активності аніону.

Ключеві слова: ішемія міокарду, реперфузійний синдром, протифібриляторна активність, солі магнію.

Вступ. Серед найбільш актуальних задач практичної охорони здоров'я на сучасному етапі питання своєчасної діагностики і адекватного лікування коронарної недостатності залишаються першочерговими. Це пояснюється не лише значною захворюваністю і смертністю в зв'язку з цим патологічним станом, але й складністю його виявлення, необхідного для превентивного лікування [21].

При виникненні ішемії міокарду як еквіваленту невідповідності можливостей постачання кисню міокарду і потреб у ньому завжди виникає цілий комплекс метаболічних і структурно-функціональних змін. При тривалій і глибокій ішемії міокарду зміни клітин незворотні і закінчуються загибеллю кардіоміоцитів [22].

Раннє відновлення коронарного кровотоку в інфарктозалежній артерії при гострому інфаркті міокарду сприяє зменшенню зони некрозу міокарду, попередженню дилатації порожнини лівого шлуночка, зниженню частоти виникнення небезпечних для життя аритмій та ризику смерті. Повне або часткове відновлення кровотоку в ішемізованій зоні міокарду відбувається спонтанно або штучним шляхом. Спонтанна реперфузія виникає внаслідок лізису або реканалізації тромбу, припинення спазму вінцевої артерії, посилення колатерального кровотоку в ділянці ішемії. Штучна реперфузія досягається за допомогою внутрішньокоронарного або внутрішньовенного введення тромболітичних препаратів, а також хірургічних методів. Однак у численних дослідженнях встановлено, що при відновленні кровотоку в оклюзованій артерії виникають процеси, об'єднані у термін "реперфузійне пошкодження міокарду", які несприятливо впливають на відновлення функції ішемізованого міокарду [4, 5, 6].

Реперфузійне пошкодження міокарду виявляється у вигляді:

- реперфузійних аритмій, в тому числі, шлуночкової екстрасистол-лії, прискореного ідіовентрикулярного ритму, шлуночкової тахікардії та фібриляції

шлуночків [4, 31];

- феномена “оглушення” міокарду (*stunning myocardium*), тобто його оберненої післяішемічної дисфункції [4, 22];

- пошкодження судин мікроциркуляторного русла та відсутності відновлення коронарного кровотоку на тканинному рівні (феномен “*no reflow*”) [4, 39, 50];

- прискороного некрозу кардіоміоцитів, функція яких порушена попередньою ішемією [4].

Найбільшу проблему представляють реперфузійні аритмії, оскільки далеко не повністю вивчені механізми їхнього виникнення та цілком не обґрунтована необхідність їх лікування. Реперфузійні аритмії виникають одразу після реоклюзії коронарної артерії як наслідок гострих клітинних, метаболічних і локальних електрофізіологічних змін в міокарді [4, 5, 6, 56].

В основі реперфузійного синдрому, а як наслідок і реперфузійних аритмій лежать наступні взаємопов’язані механізми, які доповнюють один одного [4, 18, 29]:

- несприятливі ефекти реоксигенації ішемізованої тканини з утво-ренням вільних радикалів кисню (т. зв. “кисневий парадокс”);

- надлишкове надходження йонів кальцію (Ca^{2+}) з екстрацелюлярного простору всередину кардіоміоцитів з наступним порушенням функції мітохондрій, зменшенням продукції АТФ, утворенням контрактури кардіоміоцитів і, в подальшому, їхньою загибеллю (“кальцієвий парадокс”) [4, 35, 56];

- механічне пошкодження кардіоміоцитів при відновленні крово-току [4, 18].

Таким чином, гостра оборотна ішемія міокарду характеризується істотним порушенням ритму і скоротливої функції серця як при ішемії, так і на початковому етапі періоду відновлення перфузії міокарду. Звідси випливає, що коронарна недостатність нерідко є сукупністю двох синдромів – ішемічного і реперфузійного, а не лише самого ішемічного, як вважалось раніше [21]. Враховуючи це положення, постішемічну реперфузію слід розглядати не лише як відновний період після ішемії міокарду, але й як фактор його додаткового, реперфузійного ушкодження. Тому стає зрозумілою необхідність розробки методів діагностики, терапії і профілактики ішемічних і реперфузійних пошкоджень серця.

Нині дедалі очевидним стає значення фундаментальних досліджень як для пошуку лікарських засобів, так і для найбільш ефективного їх використання з лікувальною і профілактичною метою. Успіхи фармакології в вишукуванні і впровадженні в клінічну практику ефективних протиаритмічних засобів значні. Однак наявні на клінічному озброєнні протиаритмічні препарати не завжди мають бажаний ефект, а при деяких порушеннях ритму, наприклад, фібриляції шлуночків, виявляються неефективними. Тому пошук нових протифібриляторних засобів і виявлення протифібриляторних властивостей у відомих є цілком актуальними задачами. Найбільш перспективним напрямком лікування реперфузійного пошкодження і реперфузійних аритмій є розробка системи патогенетично обґрунтованих методів корекції патологічних процесів при гострому інфаркті міокарду на всіх етапах лікування: від моменту виникнення больового синдрому до

вибору терапії в період після реваскуляризації міокарду [4].

Оскільки одним із факторів розвитку реперфузійних аритмій є порушення в міокарді іонної рівноваги, останнім часом вивченню механізмів трансмембранного переносу та внутрішньоклітинного розподілу йонів і рідини в міокарді при гострій коронарній недостатності приділяється пильна увага [1, 2]. Це пов'язане з тим, що порушення електролітного балансу в міокарді можуть призводити до розвитку фатальних аритмій, а корекція цих порушень відкриває можливості для патогенетичної терапії гострої коронарної недостатності. Збільшення концентрації кальцію і зменшення концентрації магнію в міокарді при гострій коронарній недостатності – факти відомі [21]. Але лише в поодиноких працях були відомості про одночасне визначення концентрацій кальцію та магнію в міокарді при гострій коронарній недостатності, однак висновку щодо можливості застосування солей магнію в якості протифібриляторних засобів зроблено не було. У наших попередніх роботах було зіставлено факти зниження концентрації магнію і підвищення концентрацію кальцію в міокарді при гострій коронарній недостатності та зроблено висновок про те, що деякі солі магнію, застосовані з метою корекції порушення магній-кальцієвих співвідношень в міокарді при гострій коронарній недостатності, виявляють протифібриляторні властивості і як в якості коректорів порушення магній-кальцієвих співвідношень і як антагоністи кальцію.

Патофізіологічні основи фібриляції шлуночків серця. Найнебезпечнішим порушенням збудливості серця є миготлива аритмія (фібриляція). За даної патології міокардіальні волокна збуджуються і скорочуються хаотично, асинхронно. Така асинхронна активність серця може бути виявлена як в хворому, так і в нормальному міокардові. При цьому втрачається послідовність залучення міокардіальних волокон в скорочення, субординація з водієм ритму і зв'язок один з одним. Цей стан порушує роботу серця, міокард перестає працювати як єдина система, повністю втрачається функція відділів, що фібрилюють. Розрізняють дві форми миготливої аритмії: миготіння передсердь і фібриляцію шлуночків. З миготінням передсердь люди можуть жити роками, бо цей процес не призводить до глибоких розладів кровообігу. В той же час фібриляція шлуночків призводить до негайної загибелі, оскільки цілковито і миттєво втрачається насосна функція серця.

Найчастіше причиною фібриляції шлуночків є гостра коронарна недостатність, інфаркт міокарду. Переважна більшість випадків раптової смерті при ішемічній хворобі серця обумовлена розвитком цієї фатальної форми аритмії. Фібриляція шлуночків – термінальний прояв багатьох тяжких уражень серця і захворювань інших органів (вади серця, кардіоміопатії, ниркова, печінкова і легенева недостатність, тяжкі шоківі стани різної етіології, злоякісні новоутворення) [19].

Особливості порушень електрофізіологічних властивостей міокарду, результатом яких є фібриляція шлуночків, вивчалися багатьма дослідниками. Хоча цілковито вирішеною цю проблему вважати не можна, на цей момент склалися загальноприйняті уявлення про патогенез фібриляції шлуночків серця.

В патогенезі фібриляції шлуночків лежать наступні механізми: різке вкорочення рефракторного періоду кардіоміоцитів і, як наслідок цього, підвищення їхньої збудливості, уповільнення проведення збудження в серці і різке зростання ступеня функціональної гетерогенності міокарду [10].

Існує декілька теорій патогенезу фібриляції шлуночків. Згідно з теорією політопної автоматії, для виникнення фібриляції необхідне одночасне існування у серці декількох осередків ектопічної активності. Вкорочення періодів рефрактерності кардіоміоцитів і уповільнена швидкість проведення забезпечує готовність серцевих волокон до збудження у кожний наступний момент формування хвилі самозбудження в гетеротопних осередках активності. Різних ділянок міокарду хвиля збудження досягає в різні інтервали часу, що й призводить до невідповідного десинхронізованого скорочення серцевого м'яза [10, 19, 24].

Цій теорії суперечать факти виникнення фібриляції шлуночків після поодиноких екстрасистол. Нині, пояснюючи механізм виникнення фібриляції шлуночків, перевагу надають теорії рі-ентрі чи комбінації рі-ентрі і монофокусного утворення ектопічних імпульсів. Висловлюють припущення, що механізм виникнення і підтримання фібриляції шлуночків неоднаковий. Останнє, найбільш ймовірно, зумовлене існуванням механізму мікрорі-ентрі [19].

Теорія кругового ритму дещо інакше подає механізм розвитку фібриляції. З розвитком збудження в одному ектопічному осередкові вкорочений рефрактерний період волокон серця і повільна швидкість проведення можуть сприяти поширенню процесу збудження від гетеротопного осередку в різних напрямках і утворенню циркуляції хвиль збудження, що повертаються до вихідної точки. Для позначення хвилі збудження, що виникає з великою частотою і повертається до місця старту з можливим відбиттям від певної області, і було застосовано термін „рі-ентрі”. Утворення циркуляції хвиль збудження в серці визначається тривалістю періоду незбудливості, а для повного обороту рі-ентрі рефрактерність повинна бути меншою за час поширення хвилі по замкнутому шляху. За умови виникнення відмінностей в тривалості періодів рефрактерності сусідніх кардіоміоцитів виникає своєрідна ревербація поширення хвиль збудження від ектопічного осередку – поява хвилі збудження з меншою швидкістю поширення порівняно з вихідною. Хвилі збудження можуть розходитись, огинаючи чи відбиваючись від цієї своєрідної перешкоди (ділянка фібрил з більшим періодом рефрактерності), утворюючи кругові вихори. Ділянка міокарду, від якої відбилася хвиля збудження, називається ревербатором. Тривалість життя ревербатора змінна і визначається ступенем гетерогенності міокарду. Ця залежність виражається рівнянням:

$$n = L + T / R,$$

де n – число оборотів рі-ентрі, T – тривалість періоду збуджуваності трансмембранного потенціалу, R – неоднорідність рефрактерностей, L – довжина замкнутої хвилі збудження. Чим вища неоднорідність рефрактерностей, тим менш виражена ревербація, але чим триваліший період збудливості мембран кардіоміоцитів, тим вища ймовірність поширення незатухаючих хвиль збудження.

Вкорочення періоду рефрактерності призводить до збільшення зони уразливості в міокарді [24, 45].

Якщо хвиля збудження досягла кардіоміоцита у фазу наднормальної збудливості, то розвинеться повноцінна електрична і механічна відповідь клітини. Цю реакцію не можна розглядати ізольовано від решти ділянок міокарду. Наявність функціональної гетерогенності передбачає певні відмінності в тривалості фаз реполяризації сусідніх ділянок міокарду. Після номотопного збудження шлуночків відбувається відновлення збудливості, що відрізняється за часом у різних кардіоміоцитах. В нормі це не має істотного значення, оскільки на момент приходу чергової хвилі збудження від номотопного водія ритму всі клітини будуть у стані нормальної збудливості. При ушкодженні серця зростає гетерогенність його ділянок, виникають гетеротопні осередки активності і збудження, що виникає передчасно (у фазу наднормальної збудливості для даної групи клітин), ще більш посилюючи гетерогенність міокарду, призводить до розвитку хвилі збудження, яке поширюється у напрямку груп збудливих клітин [24]. Якщо навіть у нормі почати подразнювати серце у фазі наднормальної збудливості, це різко збільшить гетерогенність міокарду за рахунок зміни тривалості фази реполяризації в області подразнення і за певної інтенсивності та тривалості стимуляції призведе до фібриляції. Так, в експерименті легко відтворюється фібриляція шлуночків, а зона серцевого циклу між фазою відносної рефрактерності та нормальної збудливості вважається уразливою [25, 26].

Хоча реперфузійноіндуковані аритмії були вперше описані більше 80 років тому [54], цьому феномену приділялось відносно мало уваги аж до кінця 1970-х років [45]. Однак за останні 25-30 років визнання того факту, що міокардіальна реперфузія відбувається спонтанно після спазму артерії і тромбозу разом зі все більш частим застосуванням оперативної реканалізації при гострому інфаркті міокарду відродило інтерес до реперфузійноіндукованих порушень ритму. Зокрема, було припущено, що раптове відновлення коронарного кровотоку може викликати розвиток шлуночкових тахікардій та фібриляцій і що реперфузійні аритмії можуть бути причиною раптової серцевої смерті [21, 25, 45, 55].

Незважаючи на те, що реперфузійноіндуковані порушення ритму спостерігались як в експерименті, так і в клініці, їх виникнення є високоваріабельним і фактори, що визначають цю варіабельність, зрозумілі не до кінця. Аналіз порушень ритму, безпосередньо передуючих фібриляції, та запис трансмембранних потенціалів дії з фібрилюючого серця не здійснює відчутного внеску в розуміння цього процесу. Механізми, які викликають реперфузійну фібриляцію шлуночків, ідентифікувати важко, тому що 1) при експериментальній реперфузійній фібриляції неможливо локалізувати одне або групу волокон, в яких починається перша хвиля р-ентрі або дезорганізуюча активність, 2) початок дезорганізуючої активності викликається швидше комбінацією, ніж будь-яким одним фактором і 3) дослідження всіх екстра- та інтракардіальних факторів, здатних призвести до розвитку фібриляції шлуночків навряд чи можливе в межах одного експерименту [53].

Види коронарної недостатності, що найчастіше зустрічаються у людини, –

стенокардія стабільного та нестабільного перебігу, а також передінфарктний стан – характеризуються зміною ішемії міокарду періодом відновлення коронарного кровообігу в раніше ішемізованій зоні серця.

Як вже зазначалось, постішемичне відновлення коронарного кровотоку може бути зумовлене спонтанним або медикаментозним припиненням коронароспазму, лізисом тромбу чи дезагрегацією формених елементів крові, хірургічною реваскуляризацією раніше ішемізованої зони серця в гострому періоді інфаркту міокарду або нестабільною стенокардією, яка трансформується в інфаркт. За вказаних станів ранній етап періоду реперфузії супроводжується істотним розладом серцевої діяльності, дестабілізацією системної гемодинаміки, мікрогемоциркуляції і досить часто порушенням функції інших фізіологічних систем [21, 42, 55].

Післяішемичне відновлення коронарного кровотоку поряд зі сприятливим ефектом постачання поживних речовин до пошкодженого міокарду здійснює додаткову ушкоджуючу дію, що виявляється інтерстиціальним набряком, руйнуванням клітинних мембран, надходженням у кардіоміоцити і виходом з них йонів з вивільненням інтрацелюлярних ферментів і розширенням зони необоротно пошкоджених кардіоміоцитів. Ці процеси отримали назву реперфузійного пошкодження міокарду (D.Hearse, 1979). Реперфузійне пошкодження обумовлює зниження скоротливості кардіоміоцитів первинно ішемізованої зони, що посилює порушення внутрішньо серцевої геодинаміки при гострому інфаркті міокарду. Дисфункція лівого шлуночка внаслідок ішемії спочатку є оборотною, і при ранній реперфузії відновлюється нормальний метаболізм і скоротливість міокарду. При пізній реперфузії відновлення скоротливості в ішемізованій зоні виявляють, як правило, через певний час. Стан уповільненого відновлення функціональної здатності серцевого м'яза, що називається “оглушенням міокарду”, визначається дефіцитом АТФ і перевантаженням кальцієм, які виникають під час ішемії і посилюються при реперфузії [22, 37].

При пошкодженні мембран виникає не тільки порушення транспорту Ca^{2+} і Mg^{2+} , але й депресія K^+ - Na^+ -АТФ-ази сарколеми і, як наслідок, втрата йонів калію та надлишок інтрацелюлярного натрію. Через надмірне накопичення натрію, кальцію і гідрофільних молекул органічних сполук, зокрема, продуктів порушеного метаболізму, підвищується внутрішньоклітинний осмотичний і онкотичний тиск, що зумовлює гіпергідратацію кардіоміоцитів. Набухання клітин та їх органел викликає перерозтяг і розрив сарколеми та мембран органел, порушення міжклітинних контактів [8, 22, 40].

Пошкодження мембран кардіоміоцитів внаслідок руйнування найбільш лабільного ліпідного компоненту мембран сарколеми, саркоплазми і мітохондрій викликає надмірна активація деяких метаболічних процесів, інтенсивність яких в нормальних умовах досить низька. Це пов'язані між собою процеси, що становлять “ліпідну тріаду”: активація ліпаз і фосфоліпаз, перекисне окислення ліпідів, дія надлишку жирних кислот та лізофосфоліпідів. Надмірна активація ліпаз і фосфоліпаз сприяє руйнуванню мембранних білків, що виконують ферментну та структурну

функцію і, головним чином, мембранних фосфоліпідів з утворенням лізофосфатидів, які, в свою чергу, також пошкоджують мембрани з порушенням їхньої проникності та “жорсткості”. При включенні в ліпідний бішар надлишкової кількості жирних кислот і лізофосфатидів змінюється ліпідне оточення та, як наслідок, активність інтегральних мембранних білків – ферментів, рецепторів і йонних каналів. Жирні кислоти сприяють збільшенню концентрації йонів кальцію в саркоплазмі, порушують функціонування мітохондрій та системи гліколізу, збільшуючи дефіцит енергії. Накопичення токсичних лізолецитинів сприяє виникненню кальцій-зумовлених аритмій шляхом індукції аритмогенної затриманої постдеполяризації [18, 22].

Активація перекисного окислення ліпідів зумовлює накопичення гідро перекисів ліпідів і зменшення вмісту ненасичених жирних кислот в ліпідному бішарі мембран. При цьому в ліпідній фазі біологічних мембран підвищуються в'язкість і впорядкованість мембранного бішару, що також обмежує рухливість інтегральних білків, змінюються фазові властивості мембран, знижується їхній електричний опір. Крім того, продукти гідроперекисів фосфоліпідів взаємодіють з вільними аміногрупами мембранних білків, утворюючи “поперечні зшивки”, і, тим самим, інактивують ці білки, змінюючи кінетичні властивості білкових молекул шляхом окислення, відновлення, дезамінування та інших модифікацій. Окислені фосфоліпідиди, що накопичуються при інтенсифікації перекисного окислення ліпідів, утворюють “перекисні кластери”, які являють собою канали проникності. У зв'язку з цим порушуються регульований транспорт субстратів в клітину і метаболітів з неї, формування потенціалів спокою і дії, поверхневого заряду мембрани, погіршується міжклітинна взаємодія. Подальше накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів і кластерів може стати основою фрагментації і руйнування мембран сарколеми та саркоплазматичного ретикулама. Таким чином, процеси перекисного окислення ліпідів відіграють важливу роль в накопиченні надлишку йонів, зокрема, Ca^{2+} в кардіоміоцитах, а перевантаження кальцієм, в свою чергу, активує деякі фосфоліпази, що сприяє руйнуванню клітинної мембрани. Внаслідок цього замикається порочне коло, яке відіграє важливу роль у пошкодженні клітинних мембран [18, 22, 44].

Пошкодження клітини при активації процесів перекисного окислення ліпідів, на відміну від інших компонентів „ліпідної тріади”, є необоротним, оскільки в клітині немає будь-яких механізмів, здатних утилізувати кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів. Процеси перекисного окислення ліпідів стимулюються надлишком вільних радикалів, які утворюються в умовах ішемії та реперфузії [22, 34].

Позитивний вплив кисню на функціональний стан серця в ранньому періоді гострого інфаркту міокарду багато в чому зумовлений зменшенням розміру зони ішемії та збереженням більшої кількості кардіоміоцитів, здатних до ефективного скорочення. З іншого боку, реоксигенація є важливим фактором, який сприяє виникненню аритмій [4, 5, 16, 22, 50].

В організмі існує два шляхи утилізації кисню. Перший – оксидазний – шлях перетворення кисню цитохромоксидазою мітохондрій через тетравалентну редукцію без утворення проміжних продуктів. В нормальних умовах він спряжений з

утворенням АТФ і є основним джерелом енергії. Другий шлях – оксигеназний, при якому кисень піддається одновалентній редукції з утворенням активних форм: перекису водню (H_2O_2), аніону супероксиду (O_2^-) та гідроксильного радикалу (OH^\cdot) [4, 22, 29].

H_2O_2 має токсичну дію, каналізуючи окислення сульфгідрильних і металевих груп білків. Однак, основний ушкоджуючий ефект цієї сполуки зумовлений тим, що при її розкладанні в реакції з металами, що мають змінну валентність, утворюється гідроксильний радикал, сильний окислювач, який запускає процеси перекисного окислення ліпідів в біомембранах кардіоміоцитів. При дії H_2O_2 можливою причиною виникнення брадиаритмій і подальшої зупинки серця є не пошкодження скоротливого міокарду і асистолія, а пошкодження клітин пейсмейкерного вузла та депресія генерації у ньому імпульсів, тобто порушення функції автоматизму [7, 8, 40, 49].

Вільні радикали (супероксидний аніон і гідроксильний радикал) – молекули з високою реакційною здатністю, що містять непарний електрон, наявність якого зумовлює виражену здатність викликати неспецифічні пошкодження майже всіх компонентів клітини. Особливо схильні до такого пошкодження поліненасичені жирні кислоти, що сприяє активації перекисного окислення ліпідів, яке значно змінює властивості мембран [4, 29, 30].

Важливу роль у виникненні реперфузійного пошкодження міокарду відіграють активовані поліморфноядерні лейкоцити, здатні продукувати велику кількість супероксидазних аніонів і слугувати джерелом протеїназ, зокрема, еластази, колагенази та ліпооксигенази, які секретуються у екстрацелюлярне середовище і мають потужну альтеративну дію на клітинні мембрани. Вони сприяють також вивільненню біологічно активних речовин (тромбоксану, лейкотрієнів, активізуючого тромбоцитарного фактору), які беруть участь у локальній реакції запалення [4, 33]. Крім того, значення нейтрофільних гранулоцитів у патогенезі реперфузійного пошкодження міокарду зумовлене їхньою здатністю закупорювати капіляри в зоні ішемії/реперфузії з виникненням феномену “no reflow” [4, 18, 22, 39].

Не менш значимим механізмом реперфузійного пошкодження міокарду є ранне перевантаження клітин кальцієм [7, 116]. Вміст кальцію в цитоплазмі кардіоміоцитів збільшується ще в період ішемії внаслідок порушення функції $\text{K}^+/\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ насосів та $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмінного механізму в умовах дефіциту АТФ. Одразу ж після реперфузії відбувається ре синтез АТФ, що забезпечує можливість відновлення зворотного захоплення Ca^{2+} саркоплазматичним ретикуломом та його “перекачування” у екстрацелюлярний простір. Оскільки на цей момент концентрація Ca^{2+} в цитоплазмі кардіоміоцитів значно підвищена, амплітуда кальцієвих токів різко збільшується, що створює умови для виникнення реперфузійних аритмій [4, 22, 31, 56].

Вказані зміни поряд з ішемією та некрозом кардіоміоцитів зумовлюють формування аритмогенного субстрату, який є зоною електричної нестабільності і характеризується порушенням фізіологічних співвідношень між швидкістю проведення імпульсу та тривалістю рефракторного періоду в сусідніх кардіоміоцитах. Це зумовлює локальні порушення провідності, рефрактерності й автоматизму, що

призводить до формування електричної негомогенності міокарду шлуночків [4, 6, 12, 31].

Протікання гострого інфаркту міокарду супроводжується значною активацією симпатoadреналової системи та викидом катехоламінів, які беруть участь у процесах ішемії/ реперфузії. Вони сприяють дестабілізації ліпідного обміну в кардіоміоцитах, активуючи процеси перекисного окислення ліпідів, порушенню регуляції тону судин, змінюючи мікро циркуляцію міокарду і тим самим беручи участь у виникненні феномену “no reflow”. Крім того, катехоламіни безпосередньо впливають на електрофізіологічні параметри міокарду, активізуючи ектопічний автоматизм та тригерний механізм ініціювання шлуночкових аритмій, а також сприяють формуванню петлі “re-entry” і запусковішлуночкових тахікардій та фібриляцій шлуночків. Це обґрунтовує необхідність застосування блокаторів адренергічних структур для запобігання реперфузійним ускладненням [4, 6, 12, 29].

Встановлено зв'язок між швидкістю реперфузії, тривалістю попередньої ішемії та виникненням реперфузійних аритмій. При раптовому відновленні кровотоку відбуваються реоксигенація та вимивання токсичних метаболітів; тканини стають гетерогенними і електрично нестабільними, що, в свою чергу, сприяє виникненню аритмій. Тривалість ішемії впливає на вираженість метаболічного пошкодження в реперфузійний період: чим триваліший період ішемії міокарду, тим більш виражене ішемічне/реперфузійне пошкодження і вища частота виникнення реперфузійних аритмій [4, 6, 22, 31, 50].

Виявлено зв'язок між розвитком реперфузійних аритмій та ступенем зворотності ішемії: в некротизованих клітинах реперфузійні аритмії не виникають. Це положення пояснює той факт, що для виникнення деяких реперфузійних аритмій необхідна енергія (у вигляді АТФ). Пік виникнення реперфузійних аритмій спостерігають в період між 5-ю та 20-ю хвилинами після відновлення кровотоку, а зниження частоти їхньої появи прямо пропорційне виснаженню запасів АТФ [18].

Дані експериментальних і клінічних досліджень свідчать про можливість попередження реперфузійного пошкодження кардіоміоцитів при використанні лікарських препаратів, які виявляють мембранопротекторні властивості (триметазидин, магнію сульфат, кверцетин), що сприяє обмеженню зони некрозу, попередженню дилатації порожнини лівого шлуночка, підвищенню електричної стабільності міокарду та, отже, зменшенню частоти виникнення реперфузійних аритмій [5, 22].

Таким чином, виникнення реперфузійних аритмій при реперфузійному пошкодженні міокарду має глибоку біохімічну та нейрогуморальну основу. Вивчення тонких електрофізіологічних, метаболічних механізмів виникнення реперфузійних аритмій необхідно як для оптимізації термінів і способів відновлення коронарного кровотоку, попередження розвитку фатальних аритмій, так і для впливу на ключові патогенетичні ланки реперфузійного пошкодження міокарду [4].

Локальна ішемія міокарду супроводжується закономірними змінами вмісту іонів та води як в ішемічному (більшою мірою), так і в періішемічних (меншою

мірою) ділянках серця. Дослідження багатьох авторів показали, що при локальній ішемії міокарду вміст іонів Na^+ та Ca^{2+} в міокарді збільшується, а K^+ і Mg^{2+} – знижується [21, 33].

Постішемична реперфузія характеризується істотною зміною як загального вмісту іонів в міокарді, так і їхньої внутрішньо- та позаклітинної концентрації. Причому відбувається це в короткий проміжок часу [21].

Зазначені при локальній ішемії міокарду порушення йонної рівноваги в період реперфузії різко підсилюються, що пов'язане із зумовленими перекисним окисленням ліпідів руйнуванням сарколеми кардіоміоцитів, а також мембран клітинних органел.

Відновлення коронарної перфузії у раніше ішемізованій ділянці серця характеризується на початковому етапі періоду реперфузії значною втратою кардіоміоцитами йонів калію, накопиченням в них натрію, кальцію та води, причому величина накопичення йонів Ca^{2+} в пошкодженому міокарді при реперфузії може бути одним з показових критеріїв його пошкодження. Значна частина кальцію фіксується в мітохондріях, що має низку патогенних наслідків. До числа головних слід віднести роз'єднання окислювального фосфорилування та дихання, що знижує аеробний вихід АТФ і перешкоджає відновленню адекватного енергозабезпечення реперфузованого міокарду; тік рідини в мітохондрії (слідом за Ca^{2+} за градієнтом осмотичного тиску); набухання і досить часто осмотичний розрив органел. Крім того масоване захоплення Ca^{2+} мітохондріями супроводжується виходом з них іонів K^+ , що призводить до розвитку аритмій, у тому числі фібриляції шлуночків.

Значимість дисбалансу іонів та рідини прямо корелює з тривалістю попереднього періоду ішемії міокарду і є одним з важливих критеріїв масштабу та ступеня ушкодження серця [2, 21, 27, 51, 52].

В низці робіт зазначені також зміни концентрацій магнію. Концентрація магнію в кардіоміоцитах знижується при ішемії міокарду і особливо при постішемичній реперфузії. Оскільки йон магнію стає до конкурентних відносин з іоном кальцію у кардіоміоцитах, зниження його концентрації викликає низку негативних наслідків, а саме: 1) зменшення сили серцевих скорочень, тому що АТФ-азна активність міозину виявляється тільки в присутності іону магнію; 2) посилення ектопічної активності, що може призвести до розвитку політопних екстрасистолій типу “пірует” – провісників фібриляції шлуночків [51, 52].

З цієї позиції застосування солей магнію для запобігання розвитку фатальних аритмій є цілком доцільним. В клініці є приклади застосування солей магнію для купірування нападів злоякісних аритмій. Так, D.Tzivoni et al. [55] купірували у 12 хворих пароксизм шлуночкової тахікардії типу “пірует” внутрішньовенним введенням магнію сульфату. У 9 хворих напади були купіровані однократним введенням магнію сульфату в дозі 2 г, у решти трьох – при повторному введенні через 5-15 хвилин.

Матеріали та методи дослідження. Досліджувались протифібриляторні властивості магнію аспарагінату (Харківський хіміко-фармацевтичний завод) та його комбінації з калію аспарагінатом – аспаркаму (“Галічфарм” м. Львів), гемімагнію L-

глутамату тетрагідрату (“Fluka Chemie GmbH”, Швейцарія) і три-магнію дицитрату нонагідрату (“Fluka Chemie GmbH”, Швейцарія).

Визначення гострої токсичності проводилось при внутрішньоочеревинному введенні білим нелінійним мишам водних розчинів магнію аспарагіату 3 %-вої концентрації, гемімагнію L-глутамату тетрагідрату 5 %-вої концентрації і три-магнію дицитрату нонагідрату 0,031 %-вої концентрації [3]. Гостра токсичність аспаркаму – дозволеного для використання препарату – не визначалась.

Магнію аспарагіат являє собою кристалічний порошок білого кольору з низьким рівнем розчинності у воді. Створення концентрації більше 3 % потребує нагрівання розчину вище 40° С, що може викликати зміну структури солі, тому ми зупинили свій вибір на 3 %-вій концентрації. Її достатньо, щоб викликати ефект при внутрішньоочеревинному введенні розчину солі білим мишам. Визначали ЛД₅₀, основні ознаки отруєння, час загибелі тварин.

Гемімагнію L-глутамат тетрагідрат – білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді. В дослідях застосовували розчин 5 %-вої концентрації.

Три-магнію дицитрат нонагідрат – білий дрібнодисперсний аморфний порошок з надзвичайно низькою розчинністю. Для дослідів застосовували розчин з максимальною розчинністю у 0,031 %.

При введенні в черевну порожнину розчину магнію аспарагіату і гемімагнію L-глутамату тетрагідрату ознаки отруєння починали виявлятися через 3-5 хвилин. Тварини ставали малорухомими і засинали. У подальший час вони поступово набували притаманних їм активності та зовнішнього вигляду. Через добу вони нічим не відрізнялись від тварин контрольної групи. Миші, яким вводились дози солі близькі до ЛД₅₀ і вище гинули від зупинки дихання протягом перших двох годин.

У магнію аспарагіату – $Mg[NH_2CHCH_2(COO)_2H]_2$ – ЛД₅₀ становила 1678,8 мг/кг маси. Обрана доза – 30 мг/кг маси – становила 1,8 % ЛД₅₀ і визначалась, виходячи із розчинності солі та зручності розрахунків для введення.

У гемімагнію L-глутамату тетрагідрату – $C_{10}H_{10}MgN_2O_8 \cdot 4H_2O$ – ЛД₅₀ становила 1668,4 мг/кг маси. Обрана доза – 50 мг/кг маси – становила 3 % ЛД₅₀.

Три-магнію дицитрат нонагідрат – $C_{12}H_{10}Mg_3O_{14} \cdot 9H_2O$ – у водному розчині 0,031 %-вої концентрації при внутрішньоочеревинному введенні у загальноприйнятих кількостях токсичних властивостей не виявляв, тому визначити його ЛД₅₀ не було можливості.

Аспаркам – комбінований препарат магнію та калію аспарагіату – містить в 1 мл розчину 40 мг (3,37 мг Mg) магнію аспарагіату (безводн.) і 45,2 мг (10,33 мг K) калію аспарагіату (безводн.)

Для визначення протифібриляторної активності досліджуваних препаратів їхні водні розчини вводились кішкам у стегнову вену: магнію аспарагіат в дозі 30 мг/кг маси, гемімагнію L-глутамат тетрагідрат - 50 мг/кг маси, три-магнію дицитрат нонагідрат – 0,31 мг/кг маси, аспаркам – в перерахунку на магній аспарагіат – у тричі меншій дозі – 10 мг/кг, або 0,25 мл/кг маси. Протифібриляторна активність препаратів щодо запобігання розвитку післяішемічних шлуночкових фібриляцій

вивчалась у гострих дослідах на 58 кішках обох статей масою 2,4-5,1 кг, наркотизованих тіопентал-натрієм (60 мг/кг маси, внутрішньоочеревинно) в умовах розкритої грудної клітки при штучній вентиляції легень атмосферним повітрям. Патологія моделювалась перев'язкою низхідної гілки лівої коронарної артерії на межі її верхньої і середньої третин з подальшим зняттям лігатури на 25-ій хвилині ішемії міокарду [9, 25, 26]. Для цього після розтину перикарду атравматичною голкою № 6 з ниткою № 4 прошивали міокард під низхідною гілкою лівої коронарної артерії. Затягуванням вузла викликали її оклюзію. Зняття лігатури досягалось перерізом нитки максимально близько до вузла (Рис. 1).

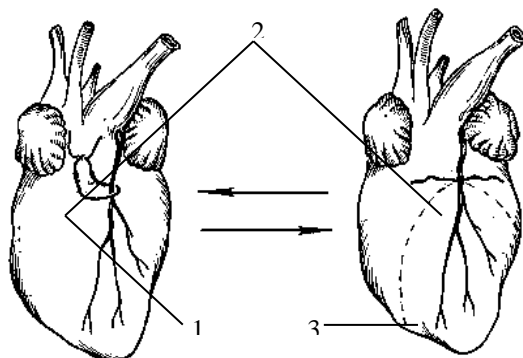


Рис. 1. Методика операції з моделювання гострої оборотної ішемії міокарду: 1 – низхідна гілка лівої коронарної артерії, 2 – петля лігатури, 3 – зона ішемії міокарду.

Досліджувані препарати вводили на 20-й хвилині ішемії міокарду.

Група тварин, яким не вводили препарати, слугувала контролем. Відсутність фібриляції шлуночків і відновлення нормального серцевого ритму протягом 5 хвилин після відновлення кровотоку вважалось позитивним ефектом. Розвиток ішемії міокарду та відновлення кровотоку реєструвались у другому стандартному відведенні на електрокардіографі ЕКІТ-03М (Рис. 2) і візуально.

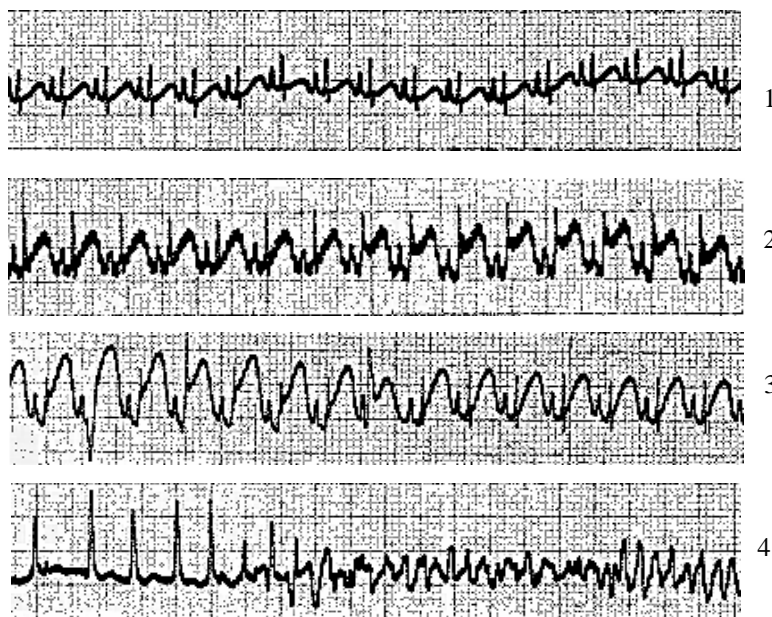


Рис. 2. Модель післяішемічного реперфузійного синдрому. ЕКГ кішки у II стандартному відведенні: 1 – вихідна, 2 – через 1 хвилину після оклюзії артерії, 3 – 25-а хвилинка ішемії міокарду, 4 – розвиток реперфузійноіндукованої фібриляції шлуночків.

Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою методів варіаційної статистики [3, 14].

Результати досліджень та їх обговорення. Раптова смерть внаслідок фібриляції шлуночків посідає одне з основних місць в структурі смертності від серцево-судинних захворювань. Важливе місце в реалізації програми по боротьбі з фатальними аритміями відводиться вивченню механізмів трансмембранного переносу та інтрацелюлярного розподілу йонів у міокарді при гострій коронарній недостатності, оскільки порушення електролітного балансу в серці можуть приводити до розвитку фатальних аритмій, а корекція цих порушень відкриває можливості для патогенетичної терапії ускладнень гострої коронарної недостатності.

Аналіз літературних даних показує, що солі магнію, застосовані з метою запобігання розвитку післяішемічних реперфузійних фібриляцій шлуночків серця, виявляють протифібриляторні властивості різною мірою: протифібриляторна спрямованість дії солей магнію зумовлена йоном магнію, а міра прояву протифібриляторного ефекту – їх складом. При цьому, солі магнію з більш метаболічно активним аніоном, виявляють протифібриляторних ефект сильніше.

За нашими даними (Табл. 1), раптове відновлення кровотоку в раніше ішемізованому міокарді в контрольній групі тварин викликало розвиток фібриляції шлуночків у 8 з 10 тварин, підданих випробуванню.

Таблиця 1

Протифібриляторний ефект солей магнію при реперфузійноіндукованому синдромі

№ п/п	Назва препарату	Доза, мг/кг, мл/кг*	К-ть спостережень	Позитивний ефект		Достовірність, P
				Абс./без аритмій	%	
1.	Контроль	-	10	2/0	20	
2.	Магнію аспарагінат $Mg[NH_2CHCH_2(COO)_2H]_2$	30	12	9/3	75	< 0,01
3.	Гемімагнію L-глутамат тетрагідрат $C_{10}H_{10}MgN_2O_8 \cdot 4H_2O$	50	14	11/4	79	< 0,01
4.	Три-магнію дицитрат нонагідрат $C_{12}H_{10}Mg_3O_{14} \cdot 9H_2O$	0,31	12	4/2	33	>0,05
5.	Аспаркам (калію-магнію аспарагінат)	0,25*	10	8/2	80	< 0,01

Введення кішкам на 20-й хвилині ішемії міокарду магнію аспарагінату запобігало розвитку післяішемічних реперфузійно-індукованих шлуночкових фібриляцій у 75 % випадків. При цьому із 9 тварин з позитивним результатом у 6 відновлення кровотоку супроводжувалось різними порушеннями ритму у вигляді поодиноких і групових політопних екстрасистол і шлуночкової тахікардії протягом 1-1,5 хвилин і у 3 тварин – без порушень ритму (Рис. 3).

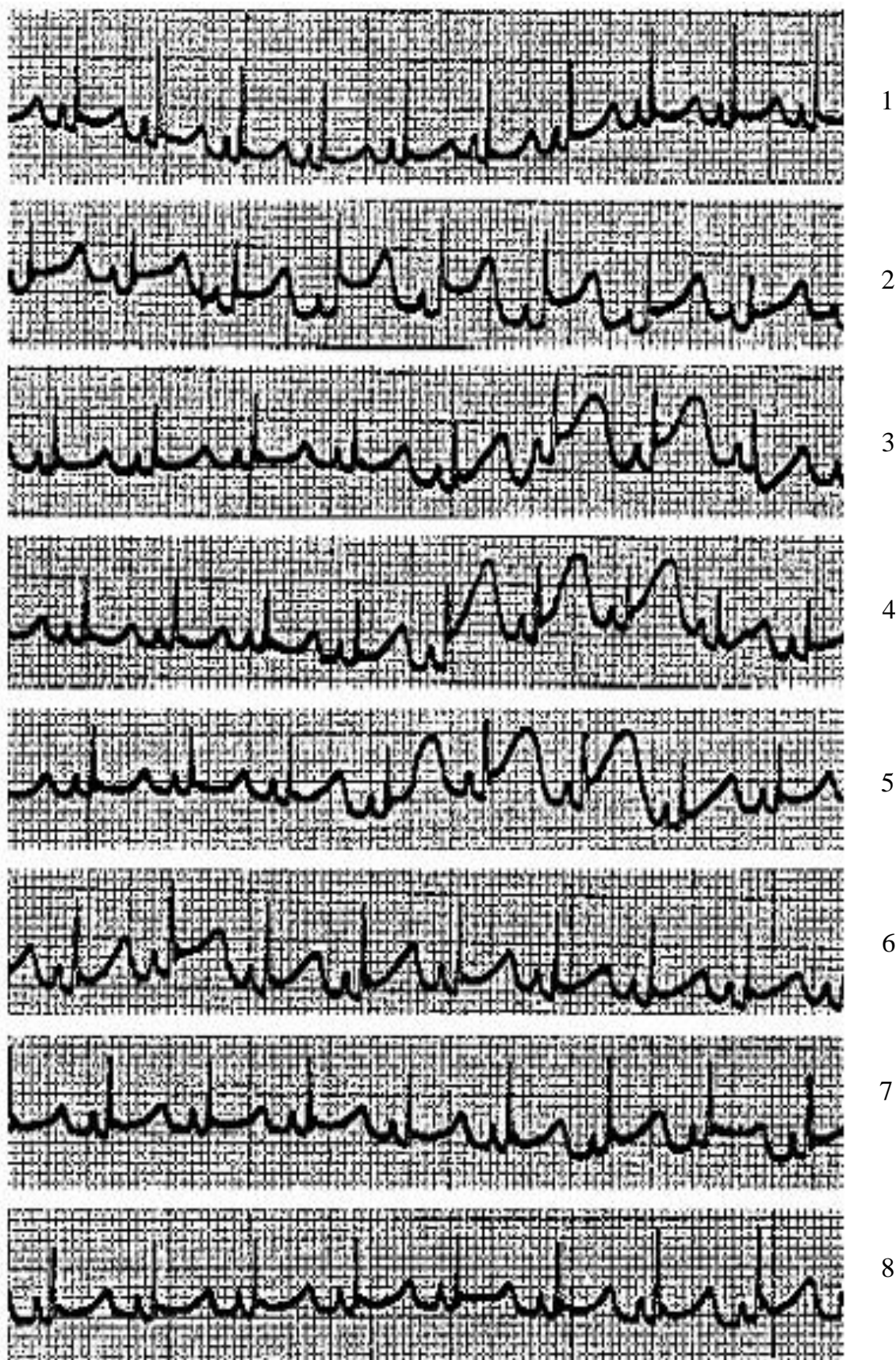


Рис. 3. Протифібриляторна дія магнію аспарагіату (30 мг/кг). ЕКГ кішки:

1 – вихідна, 2 – 1-а хвилина ішемії міокарду, 3 – 20-а хвилина ішемії міокарду, 4 – одразу після введення магнію аспарагіату, 5 – 25-а хвилина ішемії міокарду, 6 – одразу після реперфузії, 7 – 1-а хвилина після реперфузії, 8 – 5-а хвилина після реперфузії.

Гемімагнію L-глутамат тетрагідрат чинив превентивну протифібриляторну дію у 79 % випадків. При цьому із 11 тварин з позитивним виходом у 4 відновлення кровотоку не супроводжувалось порушеннями ритму (Рис. 4).

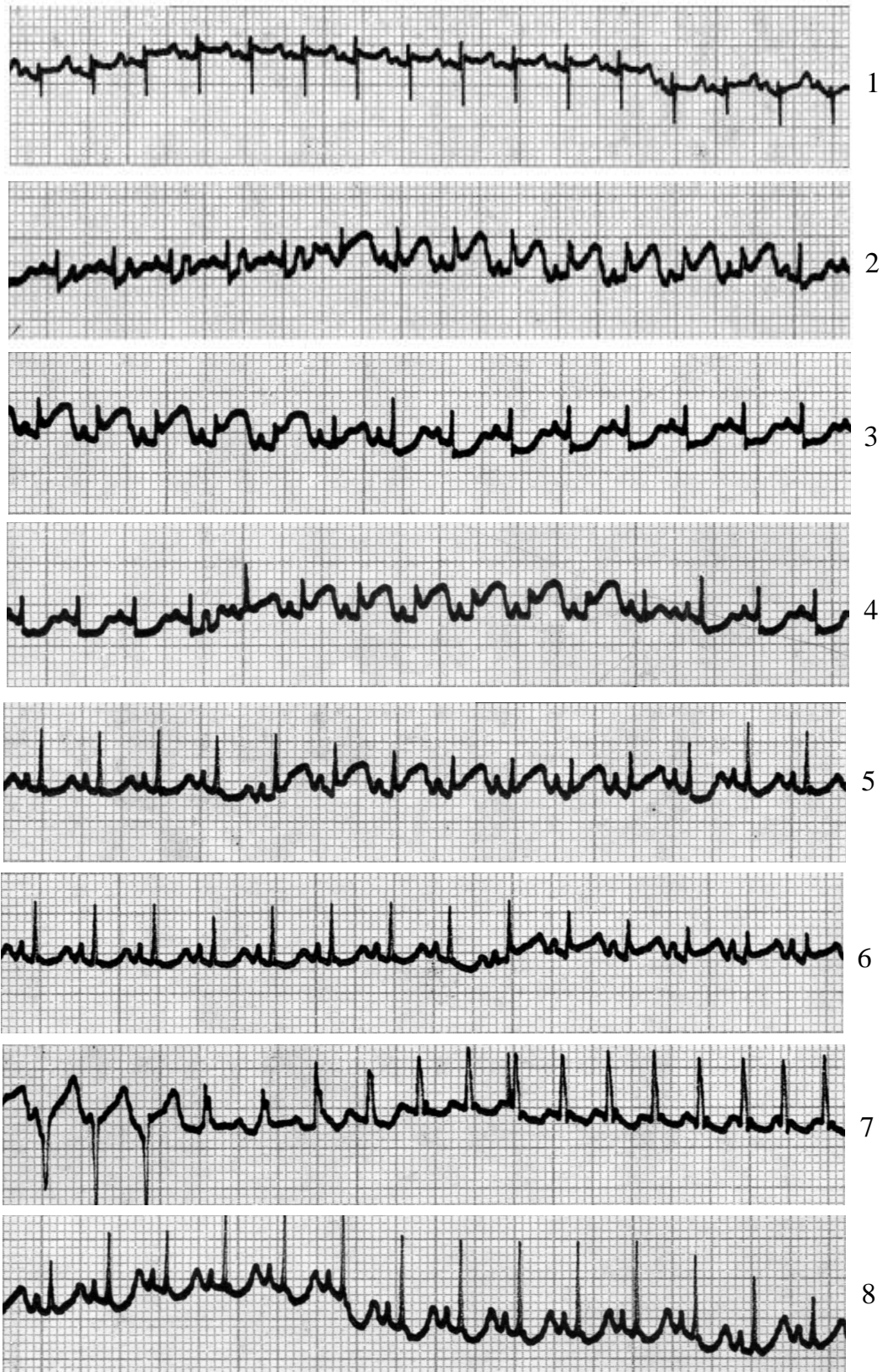


Рис. 4. Протифібриляторна дія гемімагнію L-глутамату тетрагідрату (50 мг/кг). ЕКГ кішки: 1- вихідна, 2 – 1-а хвилина ішемії міокарду, 3 – 20-а хвилина ішемії міокарду, 4 – одразу після введення препарату, 5 – 25-а хвилина ішемії міокарду, 6 – одразу після реперфузії, 7 – 1-а хвилина реперфузії, 8 – 5-а хвилина реперфузії.

Застосування три-магнію дицитрату нонагідрату з метою запобігання розвитку післяішемічних шлуночкових фібриляцій не виявило у препарату достовірно значимої протифібриляторної активності (Рис. 5).

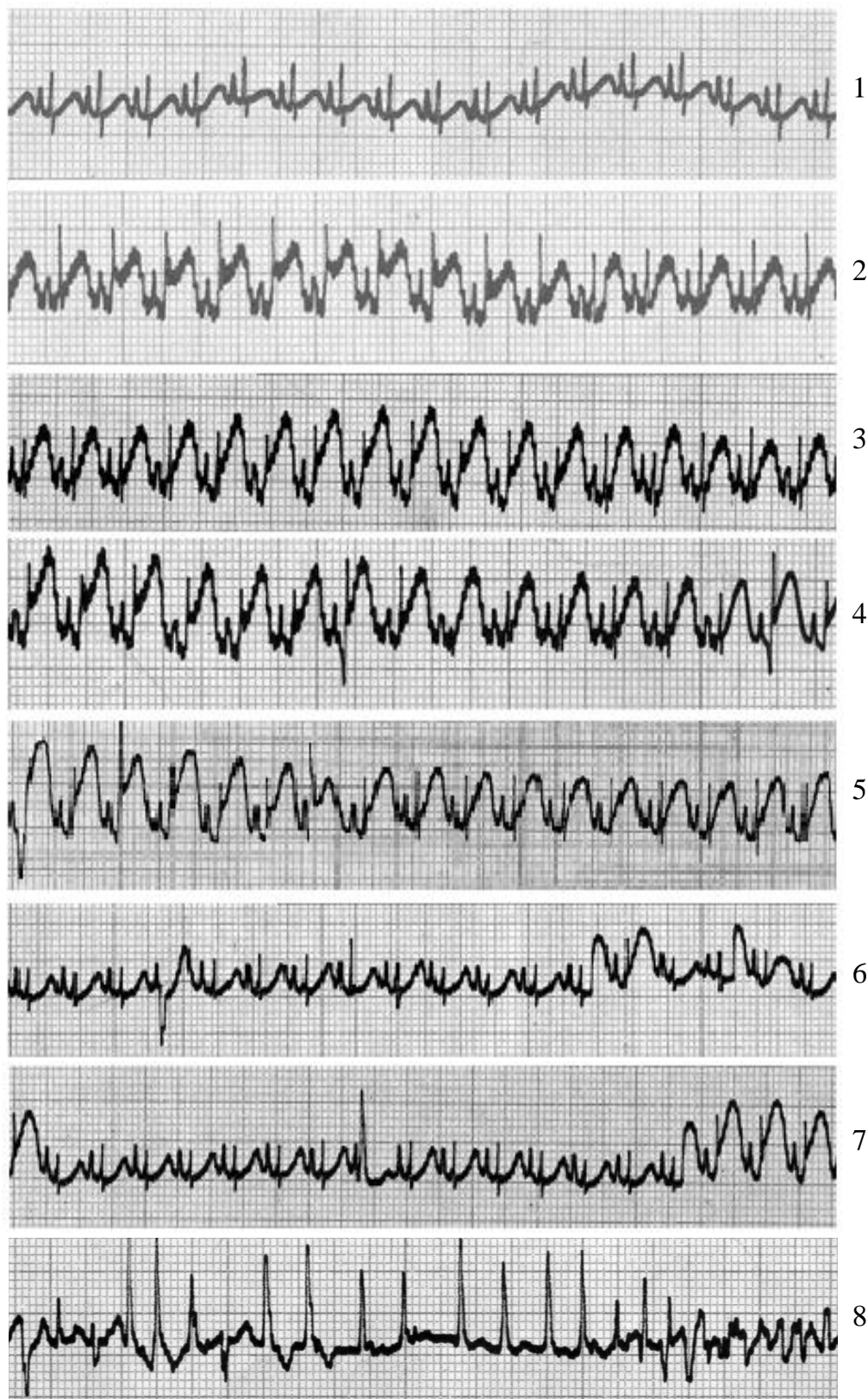


Рис. 5. Відсутність протифібриляторного ефекту три-магнію дицитрату нонагідрату (0,31 мг/кг). ЕКГ кішки: 1- вихідна, 2 – 1-а хвилина ішемії міокарду, 3 – 20-а хвилина ішемії міокарду, 4 – одразу після введення препарату, 5 – 25-а хвилина ішемії міокарду, 6 – одразу після реперфузії, 7 – 1-а хвилина реперфузії, 8 – 5-а хвилина реперфузії.

Аспаркам запобігав розвитку післяішемічних реперфузійних шлуночкових фібриляцій у 80% випадків, при цьому з 8 тварин з позитивним виходом у 6 реперфузія супроводжувалась порушеннями ритму різної складності протягом 1-2 хвилин, а у 2 тварин протікала без порушень ритму (Рис. 6).

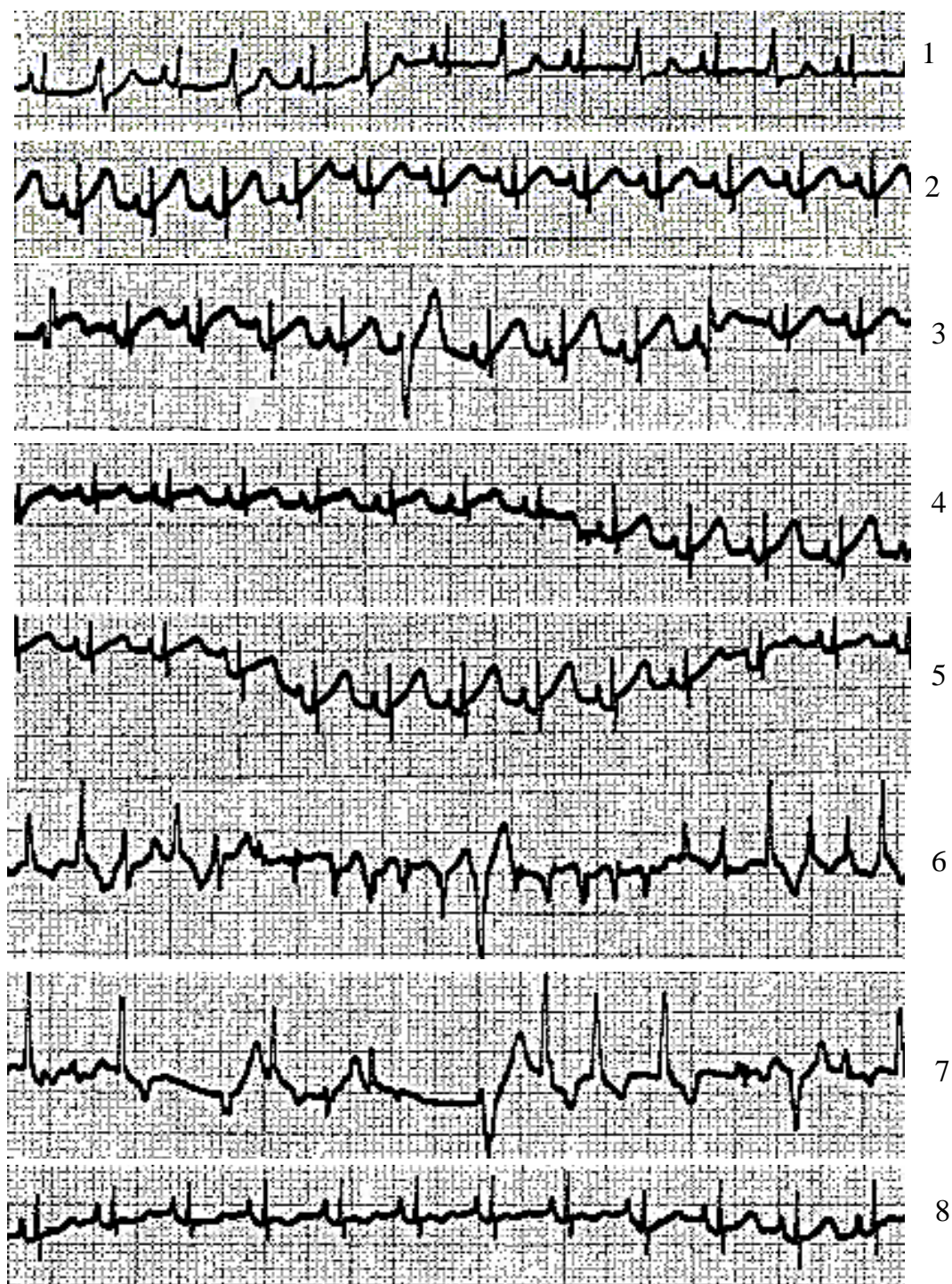


Рис. 6. Протифібриляторна дія аспаракаму (0,25 мл/кг). ЕКГ кішки: 1- вихідна, 2 – 1-а хвилина ішемії міокарду, 3 – 20-а хвилина ішемії міокарду, 4 – одразу після введення препарату, 5 – 25-а хвилина ішемії міокарду, 6 – одразу після реперфузії, 7 – 1-а хвилина реперфузії. 8 – 5-а хвилина реперфузії.

Більшість авторів вважають, що провідну роль у розладі ритму серця та його скоротливої функції відіграє дисбаланс йонів калію, натрію та кальцію, до того ж

загальний дисбаланс, вірогідно, починається з порушення концентрацію кальцію. Ішемія викликає посилене надходження кальцію у кардіоміоцити, рівень йонізованого кальцію може здолати певну межу [1, 2, 8, 22].

У цій ситуації зв'язування Ca^{2+} саркоплазматичним ретикуломом та інтенсивність його виведення Ca^{2+} -АТФ-азою плазматичної мембрани стають недостатніми і тому надлишок Ca^{2+} акумулюється мітохондріями. Поглинання надлишку кальцію мітохондріями супроводжується виходом із матриксу H^+ і K^+ , що підвищує концентрацію цих йонів у цитоплазмі кардіоміоцитів. Зміна концентраційного градієнту йонів K^+ на клітинній мембрані призводить до їхнього пересування у міжклітинний простір. Збільшення концентрації екстрацелюлярного K^+ знижує мембранний потенціал кардіоміоцитів з витікаючими звідси наслідками: знижується амплітуда потенціалу дії, зменшується трансмембранний струм йонів через мембрану під час збудження. Оскільки деполяризуючий струм є змішаним, то кількість Ca^{2+} , що входить в кардіоміоцит під час електрозбудження, зменшується [150]. Наведена схема являє спосіб саморегуляції концентрації інтрацелюлярного кальцію [3]. Однак при значному збільшенні концентрації кальцію ця злагоджена система починає хибити. Ішемія міокарду посилює процеси перекисного окислення ліпідів, підвищення концентрації ендогенних катехоламінів також каталізує цей процес, що тягне за собою пошкодження мембрани кардіоміоцитів [21]. За градієнтом концентрації кальцій прямує досередини клітин, а магній назовні. У нормальному міокарді йони магнію перешкоджають надлишковому накопиченню кальцію в мітохондріях, знижуючи спорідненість мітохондрій до йонів кальцію. Під час ішемії низька концентрація магнію приводить до руйнування мембран мітохондрій внаслідок їхнього набухання. З іншого боку, таке набухання може свідчити про роз'єднання в них процесів дихання і окислювального фосфорилування. Зазначено, що аноксичне пошкодження мітохондрій викликає Ca^{2+} -залежна фосфоліпаза A_2 [7]. Автори передбачають наступну послідовність аноксичного пошкодження мітохондрій: аноксія \rightarrow деенергізація \rightarrow вихід йонів Ca^{2+} з органел \rightarrow активація фосфоліпази A_2 \rightarrow гідроліз мембранних фосфоліпідів \rightarrow порушення енергозалежних функцій окислювального фосфорилування. Деякі факти [159] свідчать про те, що надлишок Ca^{2+} може здійснювати значимий прооксидантний ефект за рахунок збільшення утворення у клітині, з одного боку, ініціаторів перекисного окислення ліпідів – активних форм кисню, а, з іншого – субстратів цього процесу (фосфоліпідів, вільних жирних кислот та ін.).

Зниження концентрації магнію в кардіоміоцитах підвищує спорідненість мітохондрій до йонів Ca^{2+} , викликає падіння активності магній-залежної АТФ-ази саркоплазматичного ретикулуму (знижується інтенсивність “закачування” йонів Ca^{2+} в саркоплазматичну сітку), зменшення сили серцевих скорочень. Крім того, вже зазначене закислення цитоплазми викликає підвищення концентрації внутрішньоклітинного натрію, який обмінюється на H^+ , що призводить до масивного входу йонів Ca^{2+} за механізмом $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну, оскільки при ішемії активність Na^+/K^+ -насосу пригнічена [4, 8, 21, 22, 35]. Таким чином, можна зробити висновок, що

оскільки вміст йонів у міокарді підпорядковується законам динамічної рівноваги, то порушення рівноваги одного з них тягне за собою лавиноподібний дисбаланс усіх йонів, що призводить до різкого зростання збудливості клітин міокарду, уповільнення проведення збудження, підвищення неоднорідності рефрактерностей і, як наслідок, до розвитку фібриляції шлуночків.

Існуючі методи корекції трансмембранного переносу та внутрішньоклітинного розподілу йонів засновані на застосуванні регуляторів трансмембранного переносу йонів калію і натрію (лідокаїн, новокаїнамід, калієвмісні препарати), блокаторів Na^+/H^+ -обміну та антагоністів кальцію. Останні, однак, більш ефективні при надшлуночкових порушеннях ритму.

Солі магнію входять до складу деяких антиаритмічних препаратів (панангін, аспаркам) і поляризуючих сумішей. Однак автори відводять їм другі ролі. Так, іон магнію введено до складу поляризуючої суміші для підвищення осмотичного тиску, що сприяє проникненню її компонентів у кардіоміоцити. У складі аспаркаму й панангін у йон магнію начебто сприяє проникненню калію у кардіоміоцити.

Магній – природний і фізіологічний антагоніст кальцію, в кількісному відношенні є другим внутрішньоклітинним та четвертим катіоном цілісного організму. Розподіл магнію в організмі наступний: 60 % знаходиться у кістковій тканині, 20 % – в серцево-судинній системі і 20 % – у головному мозку. Той факт, що 1/5 всього магнію, що міститься в організмі людини, зосереджено в серцево-судинній системі, свідчить про надзвичайну значимість цього катіону для серцевої діяльності. Провідна роль магнію підтверджується його кофакторною участю в роботі більш, ніж 300 ферментних реакцій, які забезпечують енергетичні та інші потреби клітин [28].

Враховуючи викладене, ряд дослідників рекомендують застосовувати для запобігання реперфузійним аритміям природний антагоніст кальцію – магній [6, 38]. Показано, що панангін достовірно підвищує порогову потужність і підвищує толерантність серця до фізичного навантаження [11]. Відзначено також високу антиаритмічну активність магнію сульфату як при реперфузійному синдромі, так і при глікозидній інтоксикації, зумовлену електричною стабілізацією клітинної мембрани [20]. Припускають, що це може досягатись завдяки наступним механізмам: 1) реактивацією Na^+/K^+ -АТФ-ази і відновленням активності Na^+/K^+ -обміну; 2) частковою блокадою повільних Ca^{2+} -каналів та $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну, що сприяє зменшенню концентрації йонів кальцію в кардіоміоцитах; 3) пригніченням ранніх постдеполяризацій і запобіганням виникненню тахікардії типу “пірует” [41, 49, 55]; 4) відновленням концентрації йонів магнію при гіпомагніємії.

Позитивний ефект застосування препаратів магнію та їх комбінацій з іншими антиаритмічними препаратами показано і в інших роботах [13, 17, 23, 36].

Магнію аспарагінат виявляє значно більшу протифібриляторну активність, ніж магнію сульфат, який досить часто вживається в медичній практиці як антиаритмічний засіб. Ми пояснюємо цей факт тим, що аспарагінат є більш метаболічно активним йоном. Враховуючи, що ступінь дисоціації магнію аспарагінату значно нижчий порівняно з таким магнію сульфату, який дисоціює

повністю, можна припустити, що механізм його протифібриляторної дії має дещо інший характер. Якщо вільний Mg^{2+} -йон магнію сульфату виступає як антагоніст кальцію, подавляючи ранню та пізню постдеполяризацію, то магнію аспарагінат, вірогідно, виступає ще й як коректор магній-кальцієвого дисбалансу всередині кардіоміоцитів. Гемімагнію L-глутамат тетрагідрат мав досить високий рівень протифібриляторної активності. Слід вважати при цьому, що, швидше за все, він, як і магнію аспарагінат, коригує магній-кальцієвий дисбаланс всередині кардіоміоцитів. Тим більше, що в умовах недостатнього аеробного синтезу АТФ, він як субстрат циклу Кребса буде мати чітку інтрацелюлярну спрямованість транспорту.

Застосування три-магнію дицитрату нонагідрату виявилось неефективним. На нашу думку, це пояснюється низькою розчинністю препарату і, як наслідок, незначним збільшенням концентрації іонів магнію в міжклітинній рідині, адже відомо, що тільки гіпермагніємія чинить виражений дозозалежний протективний вплив на міокард [57].

Аспаркам, який виявляє найбільшу протифібриляторну активність, крім прямої антикальцієвої та коригуючої магній-кальцієві співвідношення дії проявляє себе ще й як коректор порушення концентрації калію, т.т. як прямий, а не опосередкований мембраностабілізатор.

Висновки: Підтверджено наявність протифібриляторної активності солей магнію при гострій оборотній ішемії міокарду:

- магнію аспарагінат при гострій оборотній ішемії міокарду запобігає розвитку фібриляції шлуночків у 75 % випадків, гемі- магнію L-глутамат тетрагідрат – у 79, а аспаркам – у 80;

- три-магнію дицитрат нонагідрат протифібриляторної активності не виявив. Протифібриляторна направленість дії солей магнію зумовлена іоном магнію, а міра прояву протифібриляторного ефекту – їхнім складом: сіль магнію, що містить більш метаболічно активний аніон, виявляє протифібриляторну дію більшою мірою. Протифібриляторна дія солей магнію при їх комбінації з іншими коректорами іонного дисбалансу при гострій оборотній ішемії міокарду посилюється.

Література:

1. Алабовский В.В. Участие митохондрий в регуляции трансмембранного тока Ca^{2+} внутрь клеток миокарда / Алабовский В.В., Кобрин В.И. // Успехи физиол. наук. – 1985. – Т. 16, № 1. – С. 3-20.
2. Алабовский В.В. Потеря K^+ митохондриями при фибрилляции, вызываемой усилением внутриклеточного входа Ca^{2+} / Алабовский В.В., Кужман М.И., Кошарко К.А. // Кардиология. – 1983. – № 3. – С. 60-63.
3. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л.Беленький – Л.: Наука, 1963. – 114 с.
4. Бобров В.А. Реперфузионные аритмии: механизмы формирования / Бобров В.А., Долженко М.Н., Довганич Н.В. // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 99-103.
5. Бобров В.А. Реперфузионные аритмии: теоретические предпосылки и клинические аспекты / Бобров В.А., Малиновская И.Э. // Врачебное дело. – 1993. – № 7. – С. 23-30.

6. Бобров В.А. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции / Бобров В.А., Симорот В.Н. // Терапевтический архив. – 1993. – Т. 65, № 9. – С. 56-62.
7. Брагин Е.О. Роль фосфолипазы А₂ в аноксическом повреждении энергетических функций митохондрий / Брагин Е.О., Дергунов А.Д., Неугодова Г.Л. // Вопр. мед. химии. – 1977. – Т. 23, № 5. – С. 673-677.
8. Василевская Т.А. Реперфузионные повреждения сердца при острой транзиторной коронарной недостаточности / Василевская Т.А., Литвицкий П.Ф. // Бюл. эксперим. биологии. – 1985. – № 7. – С. 97-100.
9. Васильева С.А. Зависимость толерантности желудочков сердца к фибрилляции от влияния веществ медиаторного типа действия и тонуса вегетативной нервной системы: Автореф. дис...канд. мед. наук / С.А.Васильева – Минск, 1988. – 19 с.
10. Гренадер А.К. Антиаритмики – блокаторы ионных каналов. Механизм действия и структура / Гренадер А.К.; под ред. В.И.Кринского. – Пушино, 1987. – 94 с.
11. Давидович И.М. Панангин и хлорид калия: сравнительная эффективность при проведении нагрузочных фармакологических проб у больных молодого возраста с миокардиодистрофией / Давидович И.М., Скидан В.И., Мостовский В.Ю. // Вестник аритмологии. – 2000. – № 16. – С. 50-53.
12. Желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда. Часть 2. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / Дядык А.И. [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 4. – С. 104-109.
13. Киякбаев Г.К. Возможности комбинации лактата магния и пиридоксина в повышении эффективности и безопасности терапии антиаритмическими препаратами III класса / Киякбаев Г.К., Курбанов Р.Д., Жалопов Б.З. // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 62-65.
14. Колодяжный В.И. Автоматизированные методы обработки экспериментальных и клинических данных: Метод. Рекомендации / Колодяжный В.И., Кондратюк В.И., Чубенко А.В.; под ред. Ф.П. Тринуса. – Киев, 1985. – 25 с.
15. Крижанівський В.О. Діагностика та лікування інфаркту міокарда / В.О.Крижанівський – К.: Фелікс, 2000. – 450 с.
16. Кулішов С.К. Діагностика проявів післяшемічної реперфузії / С.К.Кулішов // Український медичний часопис. – 2001. – № 3 (23). – С. 92-95.
17. Курбанов Р.Д. Зависимость некоторых показателей электрической нестабильности миокарда от уровня магния в плазме / Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К., Жалопов Б.З. // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 3. – С.72-74.
18. Литвицкий П.Ф. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда/ Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. - М.: Медицина, 1994. - 230 с.
19. Мазур Н.А. Пароксизмальные тахикардии / Н.А.Мазур – М.: Медицина, 1984. – 206 с.
20. Мороз В.М. Антиаритмический эффект магния при экспериментальной гликозидной интоксикации у морских свинок / Мороз В.М., Липницкий Ю.Т., Черешнюк Л.В. // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 91-94.
21. Ольбинская Л.И. Коронарная и миокардиальная недостаточность: (Патофизиология. Диагностика. Фармакотерапия) / Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
22. Пархоменко А.М. Патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях / Пархоменко А.М. // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 5-6. – С. 95-99.
23. Рогозина Н.П. Пероральные препараты магния при остром инфаркте миокарда: влияние на течение заболевания и развитие аритмии / Рогозина Н.П., Чуринов К.В., Чурина С.К. // Вестник аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 23-27.
24. Розенштраух Л.В. Механизм аритмий сердца // Руководство по кардиологии / Л.В.Розенштраух; под ред. Е.И.Чазова. – М.: Медицина, 1982. – Т. 1. – С. 350-362.
25. Сторожук Б.Г. Комплексная экспериментально-клиническая оценка основных противоаритмических средств в оптимизации лечебного процесса при остром инфаркте

- миокарда с помощью математических методов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.Г.Сторожук – Киев, 1986. – 31 с.
26. Сторожук Б.Г. Противофибрилляторная активность некоторых антиаритмических средств при максимально высокой перевязке коронарной артерии и ее реперфузии у кошек / Б.Г.Сторожук // Фармакология. – 1985. – № 3. – С. 47-49.
 27. Черпаченко Н.М. Об изменении содержания калия и натрия в миокарде вне зоны экспериментального инфаркта / Черпаченко Н.М. // Бюл. ВКНЦ АМН СССР. – 1979. – № 2. – С.60-63.
 28. Шилов А.М. Применение препаратов Mg для профилактики нарушений ритма сердца у больных с острым инфарктом миокарда / Шилов А.М., Святов И.С., Кравченко В.В. // Рос. кардиол. журн. – 2002. – № 1. – С. 16-19.
 29. Abuja P.M. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins / Abuja P.M., Albertini R. // Clin. Chim. Acta. – 2001. – V. 306. – P. 1-17.
 30. Aiello E. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia / Aiello E., Jabr R., Cole W. // Circul. Res. – 1995. – V. 77. – P. 153-162.
 31. Aufderheide T.P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis / Aufderheide T.P. // Emerg. Med. Clin. N. Amer. – 1998. – Vol. 16, № 3. – P. 583-600.
 32. Balke C.W. Reperfusion ventricular tachyarrhythmias: correlation with antecedent coronary artery occlusion tachyarrhythmias and duration of myocardial ischemia / Balke C.W., Kaplinsky E., Michelson E.L. // Am. Heart J. – 1981. – V. 101. – P. 449.
 33. Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research / Bolli R. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – V. 33. – P. 1897-1918.
 34. Bychkov R. Hydrogen peroxide, potassium potential in human endothelial cells / Bychkov R., Pieper K., Ried C. // Circul. – 1999. – V. 99. – P. 1719-1725.
 35. Carmeliet E. Cardiac ionic current and acute ischemia: from channels to arrhythmias / Carmeliet E. // Physiol. Res. – 1999. – V. 99, № 3. – P. 917-1017.
 36. Christensen C.W. Magnesium sulfate reduced MI size when administered prior but not after coronary reperfusion in a canine model / Christensen C.W., Reider M.A., Silverstein E.L. // Circulation. – 1995. – V. 92. – P. 2617-2621.
 37. Ferrari R. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance / Ferrari R., La Ganna G., Giubbini R. // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1992. – V. 6. – P. 287-293.
 38. Iseri L. Role magnesium in cardiac tachyarrhythmias / Iseri L. // Amer. J. Cardiol. – 1989. – V. 65, № 23. – P. 47-50.
 39. Ito H. Clinical implication of the “no-reflow” phenomenon. A predictor of complication and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction / Ito H., Maruyama A., Iwakura K. // Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 223-228.
 40. Jovanovi A. Recombinant cardiac ATP-sensitive K⁺-channels subunits confer resistance to chemical hypoxia-reoxygenation injury / Jovanovi A., Lorenz E. // Circul. – 1998. – V. 98. – P. 1548-1555.
 41. Kaseda S. Depressant effect of magnesium on early after depolarization and triggered activity induced by cesium / Kaseda S., Gilmour R.F., Zipes D.P. // Amer. Heart J. – 1989. – V. 113, № 3. – P. 458-466.
 42. Kloner R. Observation on experimental myocardial ischemia / Kloner R., Braunwald E. // Cardiovasc. Res. – 1980. – V. 14. – P. 371-395.
 43. Kraft Z.F. Attenuation by Magnesium of the electrophysiologic effects of hyperkalemia on human and canine heart cells / Kraft Z.F., Kathol R.E., Woods W. // Amer. J. Cardiol. – 1980. – V. 45, № 6. – P. 1189-1195.
 44. Luciani G.B. Effect of ischemia on sarcoplasmic reticulum and contractive myofilament activity in human myocardium / Luciani G.B., D’Agnolo A., Mazzucco A. // Amer. J. Physiol. – 1993. – V. 265. – P. 1334-1341.

45. Manning A. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanism and prevention / Manning A., Hearse D. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1984. – V. 16. – P. 497-518.
46. Murohara T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias / Murohara T., Kamijikkoku S., Honda T. // *Crit. Care Med.* – 2000. – V. 26, № 6. – P. 1861-1864.
47. Pabla R. Nitric oxide attenuated neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion / Pabla R., Buda A.J. // *Circ. Res.* – 1996. – V. 78. – P. 65-72.
48. Porter W.T. On the results of ligation of the coronary arteries / Porter W.T. // *J. Physiol. (London).* – 1994. – V. 15. – P. 121-138.
49. Roden D.M. Magnesium treatment of ventricular arrhythmias / Roden D.M. // *Amer. J. Cardiol.* – 1989. – V. 63, № 14. – P. 43G-46G.
50. Sadanahan S. Early reperfusion, late reperfusion and open artery hypothesis: an overview / Sadanahan S., Hochman J.S. // *Progress in Cardiovasc. Dis.* – 2000. – V. 42, № 6. – P. 397-404.
51. Shen A. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury / Shen A., Jennings R. // *Amer. J. Pathol.* – 1972. – V. 67. – P. 441-452.
52. Shen A. Myocardium calcium and magnesium in acute ischemic injury / Shen A., Jennings R. // *Amer. J. Pathol.* – 1972. – V. 67. – P. 417-440.
53. Surawicz B. Ventricular fibrillation / Surawicz B. // *Amer. J. Cardiol.* – 1971. – V. 28. – P. 268-287.
54. Tennant R. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction / Tennant R., Wiggers C.J. // *Amer. J. Physiol.* – 1935. – V. 112. – P. 351.
55. Ventricular fibrillation caused by myocardial reperfusion in Prinzmetal' angina / Tzivoni D. [et al.] // *Amer. Heart J.* – 1983. – V. 105. – P. 323.
56. Van Wagoner D.R. Reperfusion arrhythmias: new insights into the role of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger / V. Wagoner D.R., Bond M. // *J. Moll. Cell. Cardiology.* – 2001. – V. 33. – P. 2071-2074.
57. Zofkova I. The relationship between magnesium and calciotropic hormones / Zofkova I. et Kancheva R.L. // *Magnes Res.* 1995. – V. 8. – P. 77-84.