

УДК 616.127-005.4-085:615.22:612.816]-092.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-6-15>

Для цитирования: Вайкшнорайте М.А., Витязев В.А., Вахнина Н.А., Шадрин В.Д., Торлопов М.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Влияние диборнола-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 6–15.

Влияние диборнола-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика

Вайкшнорайте М.А.¹, Витязев В.А.¹, Вахнина Н.А.¹, Шадрин В.Д.¹,
Торлопов М.А.², Чукичева И.Ю.², Кучин А.В.²

¹ Институт физиологии (ИФ) Коми научного центра (НЦ) Уральского отделения (УрО) Российской академии наук (РАН)

Республика Коми, 167982, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50

² Институт химии (ИХ) Коми научного центра (НЦ) Уральского отделения (УрО) Российской академии наук (РАН)

Республика Коми, 167982, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 48

РЕЗЮМЕ

Введение. Диборнол-ГЭК, водорастворимый лекарственный препарат на основе производного 2,6-диизоборнил-4-метилфенола диборнола, конъюгированного гидроксипроцетилкрахмалом, способен снижать возникновение и тяжесть аритмий при превентивном внутривенном введении. Однако о данных, способен ли препарат снижать аритмогенность миокарда при его введении в момент уже развившейся ишемии, не известно.

Цель работы – исследование влияния препарата диборнола-ГЭК на электрофизиологические показатели сердца кролика в период восстановления кровотока в миокарде.

Материалы и методы. В модели острой ишемии (реперфузии) сердца кролика изучено действие диборнола-ГЭК (80 мг/кг массы тела животного) на электрофизиологические показатели, характеризующие аритмогенность миокарда (глобальная и пограничная дисперсии реполяризации, длительность интервала «активация–восстановление») в период восстановления кровотока. У нативных кроликов (контрольная группа, $n = 9$) и кроликов, получавших внутривенно диборнол-ГЭК (на 25-й мин окклюзии, опытная группа, $n = 6$), в модели острой ишемии (реперфузии) в 64 униполярных эпикардальных отведениях измерены интервалы «активация – восстановление», величина глобальной и пограничной дисперсии.

Результаты. Введение диборнола-ГЭК не приводило к изменению электрокардиографических параметров кроликов. К 30-й мин коронарной окклюзии на электрокардиограмме у животных контрольной и опытной групп выявлено укорочение интервалов RR, QT, QTc ($p < 0,05$). У животных обеих групп к 30-й мин ишемии глобальная дисперсия реполяризации увеличилась ($p < 0,05$), пограничная дисперсия реполяризации также увеличилась ($p < 0,05$) за счет уменьшения длительности интервалов «активация – восстановление» в ишемизированной зоне ($p < 0,05$). В период 30-минутной реперфузии величина глобальной дисперсии реполяризации не изменялась у животных обеих групп, а величина пограничной дисперсии реполяризации у контрольных кроликов уменьшилась ($p < 0,05$), в то время как у кроликов, которым вводили диборнол-ГЭК, нет.

✉ Вайкшнорайте Марина Альвифасовна, e-mail: m.vaykshnorayte@mail.ru.

Заключение. Значения глобальных и пограничных дисперсий реполяризации у кроликов экспериментальной группы не отличались от значений животных в контрольной группе. Поэтому введение диборнола-ГЭК непосредственно перед реперфузией не приводит к уменьшению дисперсии реполяризации, увеличенной в результате острого ишемического повреждения миокарда.

Ключевые слова: острая ишемия, реперфузия миокарда, электрокардиографические параметры, дисперсия реполяризации.

ВВЕДЕНИЕ

Возобновление кровотока в окклюзированной артерии вызывает ряд процессов, объединенных в термин «реперфузионное повреждение миокарда», которые негативно влияют на восстановление функции ишемизированного миокарда [1, 2]. Одним из реперфузионных повреждений миокарда является неблагоприятный эффект реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс») [3, 4].

Одним из электрокардиографических параметров, который может охарактеризовать появление аритмий, является реполяризация миокарда, в частности ее дисперсия. Установлено, что при ишемии миокарда рост дисперсии реполяризации является одним из условий возникновения аритмий [5, 6]. Однако введение антиоксидантов (эхинохрома) за несколько минут до коронарной окклюзии способно уменьшать величину дисперсии реполяризации, а также выраженность ишемического повреждения [7]. Перспективными фармацевтическими субстанциями, прошедшими доклинические исследования, являются 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (диборнол) – эффективный антиоксидант с широким спектром фармакологической активности [8–12], и его водорастворимая форма полимер-конъюгат О-(4-гидрокси-3,5-ди(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бензил)оксиэтил)-О-(2-гидроксиэтил)-(1→4)- α -D-глюкан (диборнол-ГЭК), обладающий гемореологической, антиоксидантной и антирадикальной активностью [13–16]. В опытах *in vitro* продемонстрирована антирадикальная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола к диеновым и триеновым конъюгатам и основаниям Шиффа [16].

Установлено, что при моделировании у крыс острой ишемии (реперфузии) миокарда введение диборнола-ГЭК за 24 и 3 ч до коронарной окклюзии статистически значимо снижает частоту возникновения и тяжесть аритмий в реперфузионный период, а также уменьшает смертность животных, обусловленную фатальными аритмиями [17]. В связи с этим представляет интерес исследование влияния диборнола-ГЭК на электрофи-

зиологию сердца, в частности на реполяризацию миокарда в период реперфузии (восстановления кровотока). Установлено, что при внутривенном введении полупериод распределения диборнола по интенсивно перфузируемым тканям и органам составляет 0,4 мин [18].

Можно предположить, что при моделировании ишемии (реперфузии) введение диборнола-ГЭК непосредственно за 5 мин перед восстановлением кровотока будет уменьшать дисперсию реполяризации миокарда, т. е. снижать его аритмогенность, возникающую при ишемии. Особый интерес представляет изучение величины дисперсии реполяризации в первые 30 мин реперфузии, так как на это время приходится пик возникновения реперфузионных аритмий [2].

Цель работы – исследование влияния препарата диборнола-ГЭК на электрофизиологические показатели сердца кролика в период восстановления кровотока в миокарде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на взрослых кроликах обоего пола породы шиншилла массой 2 500–3 600 г. Животные были разделены на две группы: контрольную ($n = 9$) и опытную ($n = 6$), получавшие внутривенно субстанцию на основе гидроксиполукрахмала, функционализированного фрагментами 2,6-диизоборнилфенола (диборнол-ГЭК).

Кроликов обеих групп наркотизировали золетилом (10 мг/кг, внутримышечно), интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких. После вскрытия грудной клетки с поверхности желудочков сердца методом синхронного многоканального картографирования внеклеточного потенциала при спонтанном синусном ритме с помощью наложения сетки, содержащей 64 электрода, регистрировали эпикардальные электрограммы. У животных контрольной и опытной групп воспроизводили модель острой тридцатиминутной ишемии путем обратимого лигирования огибающей левой ветви коронарной артерии. После окклюзии лигатуру снимали и

регистрировали тридцатиминутную реперфузию. На всем протяжении эксперимента кардиоэлектрическое поле животных исследовали при спонтанном синусно-предсердном ритме при температуре в грудной полости 38 °С. На 25-й мин окклюзии в течение 1 мин животным опытной группы внутривенно вводили раствор диборнола-ГЭК в дозе 80 мг/кг массы тела животного, контрольным животным – эквивалентное количество 0,9%-го раствора NaCl (физиологический раствор).

В обеих группах регистрировали поверхностную электрокардиограмму относительно терминали Вильсона, по II отведению рассчитывали длительность комплекса QRS и QT, интервалы Tpeak–Tend (от пика до окончания T-волны, [19]), а также QTс считали по формуле

$$QT_c = QT - 0,175 \times (RR - 300) [20].$$

Регистрацию эпикардиальных электрограмм проводили исходно, на 30-й мин окклюзии, и на 1-, 5- и 30-й мин реперфузии. Эффективность создания острой ишемии миокарда оценивали по подъему сегмента ST на зарегистрированных электрограммах. В униполярных отведениях определяли время активации AT, время окончания реполяризации RT и длительность реполяризации по интервалу «активация – восстановление» (ARI, разность между RT и AT) [21, 22]. Время активации определяли по $dV/dt \min$ в период комплекса QRS, а время окончания реполяризации по $dV/dt \max$ в период ST–T. Пограничную дисперсию реполяризации рассчитывали как разницу между максимальным значением RT и ARI в пограничной зоне и минимальным значением RT и ARI в зоне ишемии. Глобальную дисперсию реполяризации рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным значением RT (ARI) на всем эпикарде желудочков.

Для определения зоны ишемии посмертно кроликам проводили окрашивание миокарда 0,5%-м раствором синего Эванса, который вводили через катетер, установленный в аорте, после повторного лигирования огибающей ветви левой коронарной артерии в месте первичной окклюзии.

Следовательно, зону ишемии находили по двум критериям: 1) по подъему сегмента ST на регистрируемых электрограммах в период коронарной окклюзии; 2) по посмертному окрашиванию миокарда раствором синего Эванса. Прокрашенные зоны соответствовали областям с ненарушенной перфузией тканей, а неокрашенные – неперфузируемым областям. В отведениях, расположенных в неперфузируемом участке, в период острой окклюзии были зарегистрированы электрограммы с подъемом ST. Данная область определялась как зона ишемии. Пограничную зону определяли как область вокруг по периметру ишемии, включающую от одного до двух электродов во всех направлениях (без подъема ST на электрокардиограмме и окрашенную при посмертном окрашивании).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Biostat 4.03. Изучаемые признаки представлены в виде медианы и интерквартильного интервала $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для сравнения значений внутри группы до и во время воздействия использовался критерий Вилкоксона, для сравнения значений между группами критерий Манна – Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно животные не отличались по электрофизиологическим параметрам (табл. 1). В период коронарной окклюзии на электрокардиограмме у животных как контрольной, так и опытной группы выявлено укорочение интервалов RR, QT, QTс ($p < 0,05$), остальные параметры остались без изменений (см. табл. 1). Введение диборнола-ГЭК (на 25-й мин окклюзии коронарной артерии) не приводило к изменению электрокардиографических параметров как у кроликов опытной группы (по сравнению с параметрами 30-минутной окклюзии), так и появлению отличий между группами. В период 1-, 5- и 30-й мин реперфузии электрофизиологические параметры животных опытной и контрольной групп не отличались (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
Table 1

Электрофизиологические параметры у животных обеих групп в период окклюзии и реперфузии, мс, $Me (Q_{25}; Q_{75})$ Electrophysiological parameters in animals of both groups during the period of occlusion and reperfusion, ms, $Me (Q_{25}; Q_{75})$					
Группа Group	RR	QRS	QT	QTс	Tp–Te
Контроль, $n = 9$ Control, $n = 9$	258 (229; 303)	31 (30; 31)	166 (156; 179)	171 (163; 178)	28 (26; 31)
Диборнол-ГЭК, $n = 6$ Dibornol-HES, $n = 6$	294 (279; 340)	32 (30; 33)	174 (162; 189)	175.4 (164; 183)	28 (26; 28)

О к о н ч а н и е т а б л . 1
E n d o f t a b l e 1

Группа Group	RR	QRS	QT	QTc	Tr-Te
Ишемия (25-я мин) Ischemia (25 th min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	236* (225; 254)	33 (31; 35)	149* (138; 159)	159* (149; 164)	24 (21; 28)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	258* (231; 318)	32 (26; 35)	164* (146; 171)	161* (158; 180)	23 (20; 28)
Ишемия (30-я мин) Ischemia (30 th min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	237* (226; 256)	33 (30; 36)	150* (137; 158)	160* (150; 165)	25 (20; 28)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	256* (231; 315)	32 (29; 34)	165* (145; 176)	161* (157; 179)	22 (20; 26)
Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 st min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	240* (221; 250)	33 (32; 34)	150* (134; 164)	160* (148; 172)	27 (24; 31)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	243* (231; 297)	29 (26; 31)	164* (154; 182)	174 (165; 182)	24 (19; 28)
Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 th min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control	242* (221; 250)	31 (30; 34)	160 (141; 161)	167 (154; 171)	26 (18; 28)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	243* (230; 291)	31 (30; 32)	169 (151; 184)	178 (163; 185)	19 (16; 21)
Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 th min)					
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	238* (226; 241)	32 (30; 34)	156 (141; 163)	165 (154; 172)	20 (17; 25)
Диборнол-ГЭК, <i>n</i> = 6 Dibornol-HES, <i>n</i> = 6	230* (223; 233)	31 (28; 32)	152 (149; 162)	165 (161; 174)	19 (18; 22)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.* $p < 0.05$ as compared to the initial state.

Исходно до лигирования артерии у кроликов контрольной и опытной групп длительность интервалов «активация – восстановление» на эпикарде не отличалась (табл. 2). К 30-й мин окклюзии длительность ARI в пограничной зоне

желудочка сердца в контрольной группе не изменялась, тогда как в ишемизированной зоне уменьшалась (см. табл. 2, $p < 0,05$), что приводило к увеличению пограничной дисперсии реполяризации (рис., $p < 0,05$).

Т а б л и ц а 2
T a b l e 2

Длительность интервалов «активация – восстановление» ARI в период окклюзии и реперфузии миокарда кроликов обеих групп в пограничной и ишемизированной области, мс, $Me (Q_{25}; Q_{75})$						
The duration of the “activation-restoration” intervals of ARI in the period of occlusion and reperfusion of the myocardium of rabbits of both groups in the borderline and ischemic region, ms, $Me (Q_{25}; Q_{75})$						
Группа Group	Область сердца The region of the heart	Исходно Initial	Окклюзия (30-я мин) Occlusion (30 th min)	Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 st min)	Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 th min)	Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 th min)
Контроль, <i>n</i> = 9 Control, <i>n</i> = 9	ишемия ischemia	106 (88; 97)	68* (67; 71)	70* (68; 73)	73* (63; 78)	87# (77; 90)
	пограничная boundary	104 (97; 115)	102 (93; 117)	102 (94; 114)	103 (92; 113)	110 (99; 121)

О к о н ч а н и е т а б л . 2
E n d o f t a b l e 2

Группа Group	Область сердца The region of the heart	Исходно Initial	Окклюзия (30-я мин) Occlusion (30 th min)	Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 st min)	Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 th min)	Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 th min)
Диборнол-ГЭК, n = 6 Dibornol-HES, n = 6	ишемия ischemia	128 (117; 148)	79* (74; 79)	76* (66; 89)	81* (72; 90)	88* (82; 97)
	пограничная boundary	122 (114; 138)	113* (101; 127)	109* (103; 126)	117 (106; 128)	112 (109; 118)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием; # $p < 0,05$ – по сравнению с 30-й мин ишемии.
* $p < 0.05$ as compared to the initial state; # $p < 0.05$ as compared to the 30th minute of ischemia.

У кроликов, получавших диборнол-ГЭК, длительность ARI к 30-й мин окклюзии в пограничной и ишемизированной зонах желудочка уменьшалась ($p < 0,05$), но при этом пограничная дисперсия реполяризации увеличивалась так же, как

у контрольных кроликов ($p < 0,05$). К 30-й мин реперфузии величина пограничной дисперсии реполяризации у контрольных кроликов уменьшалась (см. табл. 2, $p < 0,05$), в то время как у кроликов, которым вводили диборнол-ГЭК, нет.

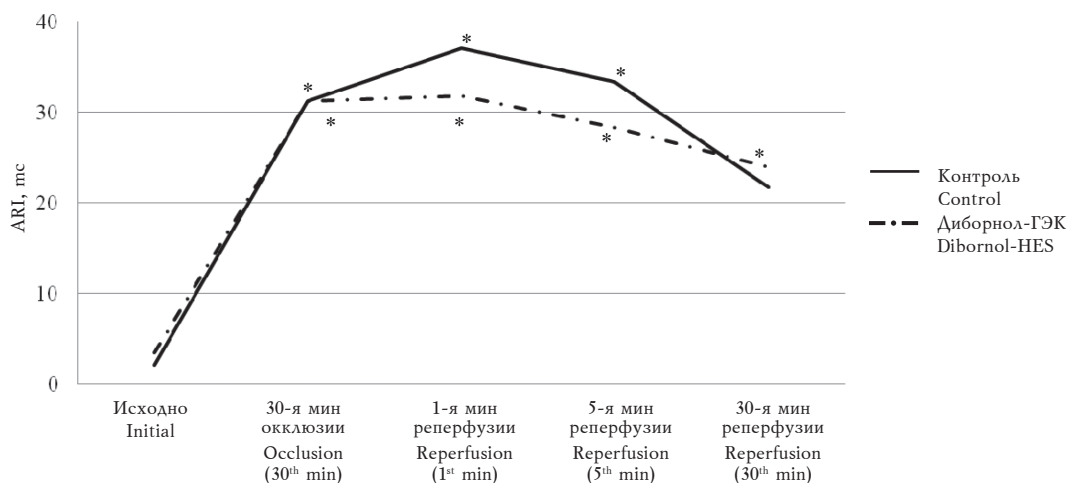


Рисунок. Пограничная дисперсия длительности интервала «активация – восстановление» (ARI, мс) у кроликов контрольной и опытной групп (диборнол-ГЭК) изначально и во время коронарной окклюзии и реперфузии.
* $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием

Figure. Boundary dispersion of the duration of the “activation – restoration” interval (ARI, ms) in the rabbits of the control and experimental groups (dibornol-HES), initially and during coronary occlusion and reperfusion. * $p < 0.05$ as compared to baseline

Т а б л и ц а 3
T a b l e 3

Глобальная дисперсия реполяризации в период окклюзии и реперфузии миокарда кролика, мс, Me (Q_{25} ; Q_{75}) Global dispersion of repolarization during the period of occlusion and reperfusion of rabbit myocardium, ms, Me (Q_{25} ; Q_{75})					
Группа Group	Исходно Initial	Окклюзия (30-я мин) Occlusion (30 th min)	Реперфузия (1-я мин) Reperfusion (1 st min)	Реперфузия (5-я мин) Reperfusion (5 th min)	Реперфузия (30-я мин) Reperfusion (30 th min)
Контроль, n = 9 Control, n = 9	78 (55; 80)	94* (72; 105)	85* (72; 122)	97* (67; 109)	81* (50; 85)
Диборнол-ГЭК, n = 6 Dibornol-HES, n = 6	58 (44; 64)	92* (79; 102)	80* (77; 84)	83* (72; 93)	76* (72; 96)

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием.
* $p < 0.05$ as compared to the initial state.

Глобальная дисперсия реполяризации у животных как контрольной, так и опытной группы к 30-й мин окклюзии увеличилась и почти не изменялась в период реперфузии (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск антиоксидантов с антиаритмической активностью является актуальной проблемой ввиду широкой распространенности ишемической патологии сердца. Повышение уровня свободных радикалов приводит к аритмогенным изменениям характеристик потенциала действия (нарушениям фаз деполяризации, реполяризации), увеличению автоматизма, а также изменениям в кальциевом гомеостазе [1, 23]. Одним из электрофизиологических параметров, отражающим аритмогенную готовность миокарда, является дисперсия реполяризации, рост которой связан с повышенным риском аритмий [5, 6]. В нашем исследовании выявлено, что в результате моделирования острой ишемии миокарда у кроликов обеих групп к 30-й мин коронарной окклюзии происходит увеличение глобальной дисперсии реполяризации ($p < 0,05$), а за счет уменьшения длительности интервалов «активация – восстановление» в ишемизированной зоне увеличивается и пограничная дисперсия реполяризации ($p < 0,05$). Вследствие ишемических повреждений миокарда к 30-й мин коронарной окклюзии на электрокардиограмме у животных контрольной и опытной групп происходило укорочение интервалов QT, QTc ($p < 0,05$). Введение диборнола-ГЭК за 5 мин до реперфузии не приводило к изменению электрокардиографических параметров у кроликов, что, с одной стороны, согласуется с данными авторов, которые показали низкую токсичность данного препарата [13–15], а с другой стороны, показывает, что диборнол-ГЭК не оказывает влияние на показатели реполяризации. Величины глобальной дисперсии реполяризации у кроликов обеих групп на 1-, 5-, 30-й мин реперфузии не отличались. В период 30-минутной реперфузии величина пограничной дисперсии реполяризации у контрольных кроликов достоверно уменьшилась, а у кроликов, которым вводили диборнол-ГЭК, имела только тенденцию к уменьшению. Следовательно, введение непосредственно перед реперфузией данного препарата не оказывает влияние на электрофизиологические показатели, в частности на один из аритмогенных факторов (дисперсию реполяризации).

В представленной работе диборнол-ГЭК вводили перед началом реперфузии, моделируя ситуацию, когда требуется профилактировать жиз-

неугрожающие аритмии при экстренной реваскуляризации в ходе острого коронарного синдрома. Можно предположить, что диборнол-ГЭК оказывает антиаритмическое действие только при его превентивном введении, как показано в других работах [17, 24]. Увеличенная дисперсия реполяризации ведет к возникновению реперфузионных аритмий по типу reentry, возможно, диборнол-ГЭК затрагивает другие механизмы аритмогенеза (постдеполяризации, аномальный автоматизм), что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение диборнола-ГЭК за 5 мин до восстановления кровотока при моделировании ишемии (реперфузии) у кролика не приводило к изменениям электрофизиологических параметров сердца, что не изменяло показатели аритмогенности миокарда (в частности, величины дисперсии реполяризации).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вайкшнорайте М.А. – разработка концепции и дизайна, проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных, написание статьи. Витязев В.А. – подготовка и наладка оборудования, проведение экспериментальной работы. Вахнина Н.А. – разработка концепции и дизайна, проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных. Шадрина В.Д. – проведение экспериментальной работы, обработка и анализ данных. Торлопов М.А. – проведение экспериментальной работы, подготовка препарата. Чукичева И.Ю. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Кучин А.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи, общее руководство.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследования проведены в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», государственный контракт № 14.N08.12.0026.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар (протокол № 12 от 07.12.2015).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jeong E.M., Liu M., Sturdy M., Gao G., Varghese S.T., Sovari A.A. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (2): 454–463. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018.
- Opie L.H. Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circ.* 1989; 80 (4): 1049–1061. DOI: 10.1161/01.CIR.80.4.1049.
- Abuja P.M., Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 306 (1–2): 1–17. DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00393-X.
- Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5 (2): 249–268. DOI: 10.1007/BF00054747.
- Han J., Moe G.K. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ. Res.* 1964; 14: 44–60. DOI: 10.1161/01.RES.14.1.44.
- Salama G., Kanai A.J., Huang D., Efimov I.R., Girouard S.D., Rosenbaum D.S. Hypoxia and hypothermia enhance spatial heterogeneities of repolarization in guinea pig hearts: analysis of spatial autocorrelation of optically recorded action potential durations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9 (2): 164–183. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00897.x.
- Sedova K.A., Bernikova O.G., Azarov J.I., Shmakov D.N., Vityazev V.A., Kharin S.N. Effects of echinochrome on ventricular repolarization in acute ischemia. *Journal of Electrocardiology.* 2015; 48 (2): 181–186. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.003.
- Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И. Антиоксидантная активность производного о-изоборнил-фенола при ишемии головного мозга у крыс. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2010; 8 (5): 23–25. [Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smol'yakova V.I. Antioxidant activity of o-isobornylphenol derivative in cerebral ischemia in rats. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii* – Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2010; 8 (5): 23–25 (in Russ.)].
- Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Zhdankina A.A., Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Ivanov I.S., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Varakuta E. Yu. Structural Changes in the Choroidoretinal Complex of the Eye in Total Transient Cerebral Ischemia and Their Correction. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2012; 42 (9): 1019–1023. DOI: 10.1007/s11055-012-9672-1.
- Смольякова В.И., Щетинин П.П., Плотникова Т.М., Кучин А.В. Эндотелийпротективная активность диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования.* 2014; 7: 790–794. [Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Plotnikova T.M., Kuchin A.V. Endothelium-protective activity of Dibornol under the conditions of the model of myocardial ischemia/reperfusion. *Medicinskie nauki. Fundamental'nye issledovaniya* – *Medical Sciences. Fundamental Research.* 2014; 7: 790–794 (in Russ.)].
- Плотникова Т.М., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Щетинин П.П., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Плотников М.Б. Гемореологические эффекты диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 157 (2): 173–176. [Plotnikova T.M., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Plotnikov M.B. Hemorheological effects of diborol in the model of myocardial ischemia/reperfusion. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014; 157 (2): 173–176 (in Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-014-2527-8.
- Plotnikova T., Plotnikov M., Chernysheva G., Smol'yakova V., Shchetinin P., Kuchin A., Chukicheva I. The antiarrhythmic effect of 4-methyl-2,6-diisobornylphenol in myocardial ischemia/reperfusion. *Key Engineering Materials.* 2016; 683: 469–474. DOI: 10.4028/www.scientific.net/kem.683.469.
- Власов П.С., Сергеева О.Ю., Домнина Н.С., Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Кучин А.В. Макромолекулярные антиоксиданты на основе полисахаридов и производных 2,6-диизоборнил-4-метилфенола. *Химия природных соединений.* 2012; (4): 481–484. [Vlasov P.S., Sergeyeva O.Yu., Domnina N.S., Chukicheva I.Yu., Buravlyov E.V., Kuchin A.V. Macromolecular antioxidants based on polysaccharides and derivatives of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol. *Himiya prirodnyh soedinenij* – *Chemistry of Natural Compounds.* 2012; 4: 481–484 (in Russ.)].
- Шаталов Д.О., Кедик С.А., Панов А.В., Айдакова А.В., Сиситкина О.Е., Бирюлин С.И., Торлопов М.А., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Разработка лекарственного препарата для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной Научной Школой (1–6 июня 2015 г.): 2015: 210–212. [Shatalov D.O., Kedik S.A., Panov A.V., Ajdakova A.V., Sisitkina O.E., Birjulin S.I., Torlopov M.A., Buravlev E.V., Chukicheva I.Ju., Kuchin A.V. Development of a medicinal product for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. Abstracts of the X All-Russian Conference “Chemistry and Medicine” with the Youth Scientific School (June 1–6, 2015): 2015: 210–212 (in Russ.)].
- Плотников М.Б., Алиев О.А., Сидехменова А.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Торлопов М.А., Буравлёв Е.В. Средство, улучшающее реологические свойства крови. Патент РФ № 2546297. 10.04.2015. Бюл. № 10. [Plotnikov M.B., Aliev O.A., Sidekhmenova A.V., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Torlopov M.A., Buravlyov E.V. Means that improve the rheological properties of blood. Patent of the Russian Federation 10.04.2015. Bul. № 10 (in Russ.)].
- Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Краснов Е.А.

- Антиоксидантная активность производного О-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010; 8 (5): 23–25. [Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smolyakova V.I., Chernysheva G.A., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Krasnov E.A. Antioxidant activity of the derivative of O-Isobornylphenol with cerebral ischemia in rats. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii – Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2010; 8 (5): 23–25 (in Russ.)].
17. Щетинин П.П. Влияние антиоксидантной терапии на выживаемость крыс в условиях моделированной острой ишемии/реперфузии миокарда. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2015; 12 (7): 54–56. [Shchetinin P.P. Effect of antioxidant therapy on the survival of rats in conditions of simulated acute myocardial ischemia/reperfusion. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk – Actual problems of the Humanities and Natural Sciences*. 2015; 7: 153–156 (in Russ.)].
18. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Удут В.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю. Фармакокинетика фенольного антиоксиданта 4-метил-2,6-диизоборнилфенола при внутривенном введении. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 74 (9): 20–22. [Chernysheva G.A., Smol'jakova V.I., Plotnikov M.B., Janovskaja E.A., Gurto R.V., Udut V.V., Kuchin A.V., Chukicheva I.Ju. The pharmacokinetics of the phenolic antioxidant 4-methyl-2,6-diisobornylphenol in intravenous administration. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija – Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011; 74 (9): 20–22 (in Russ.)].
19. Opthof T., Coronel R., Wilms-Schopman F.J., Plotnikov A.N., Shlapakova I.N., Danilo P.Jr., Rosen M.R., Janse M.J. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007; 4: 341–348. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.11.022.
20. Carlsson L., Abrahamsson C., Andersson B., Duker G., Schiller-Linhardt G. Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarizations. *Cardiovasc. Res*. 1993; 27 (12): 2186–2193. DOI: 10.1093/cvr/27.12.2186.
21. Millar C.K., Kralios F.A., Lux R.L. Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation*. 1985; 72 (6): 1372–1379.
22. Sedova K.A., Goshka S.L., Vityazev V.A., Shmakov D.N., Azarov J.E. Load-induced changes in ventricular repolarization: evidence of autonomic modulation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011; Dec. 89 (12): 935–944. DOI: 10.1139/y11-098.
23. Щетинин П.П. Противоаритмическая активность диборнола в условиях модели острой ишемии и реперфузии миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (3): 153–156. [Schetinin P.P. Antiarrhythmic activity of dibornol in the conditions of the model of acute ischemia and myocardial reperfusion. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (3): 153–156 (in Russ.)].
24. Aiello E.A., Jabr R.I., Cole W.C. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia. Role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ. Res*. 1995; Jul. 77 (1): 153–162. DOI:10.1161/01.RES.77.1.153.

Поступила в редакцию 15.05.2017

Подписана в печать 09.11.2018

Вайкшнорайте Марина Альвирасовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии сердца, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Витязев Владимир Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии сердца, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Вахнина Надежда Алексеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологической и медицинской физиологии, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Шадрина Вера Дмитриевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологической и медицинской физиологии, ИФ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Торлопов Михаил Анатольевич, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория химии растительных полимеров, ИХ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Чукичева Ирина Юрьевна, д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, ИХ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

Кучин Александр Васильевич, член-корр. РАН, д-р хим. наук, зав. лабораторией органического синтеза и химии природных соединений, ИХ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар.

(✉) Вайкшнорайте Марина Альвирасовна, e-mail: m.vaykshnorayte@mail.ru.

УДК 616.127-005.4-085:615.22:612.816]-092.9

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-6-15>

For citation: Vaykshnorayte M.A., Vityazev V.A., Vahnina N.A., Shadrina V.D., Torlopov M.A., Chukicheva I.Y., Kuchin A.V. Influence of dibornol-HES on electrophysiological parameters in the period of restoration of blood flow in rabbit myocardium. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 6–15.

Influence of dibornol-HES on electrophysiological parameters in the period of restoration of blood flow in rabbit myocardium

Vaykshnorayte M.A.¹, Vityazev V.A.¹, Vahnina N.A.¹, Shadrina V.D.¹,
Torlopov M.A.², Chukicheva I.Y.², Kuchin A.V.²

¹ Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences 50, Pervomayskaya Str., Syktyvkar, 167892, Komi Republic, Russian Federation

² Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences 48, Pervomayskaya Str., Syktyvkar, 167892, Komi Republic, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. Dibornol-HES, a water-soluble drug based on the derivative of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol Dibornol conjugated with hydroxyethyl starch, can reduce the occurrence and severity of arrhythmias by preventive intravenous administration, but it is unknown whether the drug could reduce the myocardial arrhythmogenicity once ischemia has developed at the developed ischemia.

Materials and methods. In the model of acute ischemia / reperfusion of the rabbit heart, the effect of Dibornol-HEC (80 mg/kg body weight of the animal) on the electrophysiological indices characterizing myocardial arrhythmogenicity (global and border dispersion of repolarization) was studied during the restoration of blood flow. In the model of acute ischemia / reperfusion with 64 unipolar epicardial leads, the activation-recovery intervals were measured and global and border dispersion of repolarization in the native rabbits (control group, $n = 9$) and in the rabbits treated by Dibornol-HES (on the 25th minute of occlusion, the experimental group, $n = 6$).

Results. The introduction of Dibornol-HES did not lead to a change in the electrocardiographic parameters of rabbits. By the 30th minute of the coronary occlusion on the ECG in the animals of the control and the experimental groups, the intervals RR, QT, QTc were shortened ($p < 0.05$). In the animals of both groups by the 30th minute of coronary occlusion, the global dispersion of repolarization increased ($p < 0.05$), the boundary dispersion of repolarization also increased ($p < 0.05$), due to the decrease in the duration of the activation-recovery intervals in the ischemic zone ($p < 0.05$). During the 30-minute reperfusion the magnitude of the global dispersion of repolarization did not change in animals of the both groups, and the magnitude of the border dispersion of repolarization in the control rabbits decreased ($p < 0.05$), while in the rabbits treated by Dibornol-HES the border dispersion of repolarization did not changed.

Conclusion. In rabbits of the experimental group, the values of the global and border dispersions of repolarization did not differ from those of the animals in the control group. Therefore, the administration to Dibornol-HES just prior to reperfusion does not lead to the decrease in the dispersion of repolarization increased as a result of acute ischemic myocardial damage.

Key words: dibornol-HES, acute myocardial ischemia / reperfusion, electrocardiographic parameters, dispersion of repolarization.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The studies were conducted as a part of the Federal target program "Development of the pharmaceutical and

medical industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond", state contract No. 14.N08.12.0026.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar (Protocol No. 12 of 07.12.2015).

Received 15.05.2017

Accepted 09.11.2018

Vaykshnorayte Marina A., PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Vityazev Vladimir A., PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Vahnina Nadezda A., PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Shadrina Vera D., PhD, Institute of Physiology, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Torlopov Mikhail A., PhD, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Chukicheva Irina Ju., DChSc, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

Kuchin Alexander V., DChSc, Corresponding Member of RAS, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russian Federation.

(✉) **Vaykshnorayte Marina A.**, e-mail: m.vaykshnorayte@mail.ru.