

УДК 591.18+ 616.126.52-007.17-089

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ В КОРРЕКЦИИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ С ПОЗИЦИЙ ЕЕ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Заднипряний И. В., Сатаева Т. П.\**

*ДУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского»  
бул. Ленина 5/7, 95006, Симферополь, Украина,  
(получена 4.02.2013, опубликована 14.04.2013)*

Проблема гипоксии на протяжении многих лет является чрезвычайно актуальной и привлекает внимание физиологов и клиницистов с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний. Эффекты антенатальной гипоксии на организм новорожденного зависят от сроков и тяжести ее воздействия, индивидуальной толерантности и срока внутриутробного развития. В связи с тотальной распространенностью сердечно-сосудистой патологии изучение влияния антенатальной гипоксии на сердце, а также возможности ее коррекции представляют интерес с позиций как теории, так и практики. Одним из возможных путей устранения негативных последствий гипоксии является использование антигипоксантов различного механизма действия, в том числе пептидных комплексов.

**Ключевые слова:** антенатальная гипоксия, антигипоксанты, кардиомиоциты, пептиды, медиаторы.

\*tanzcool@online.ua

Несмотря на то что беременность и роды являются наиболее естественными и физиологическими событиями в человеческой жизни, эти основополагающие процессы подвержены многочисленным эндо- и экзогенным воздействиям. Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов, столь многообразны, что трудно найти фактор, который не мог бы способствовать нарушению их гармоничного течения. Проблема гипоксии на протяжении многих десятилетий является чрезвычайно актуальной и привлекает внимание физиологов и клиницистов с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний [37, 49]. Антенатальная гипоксия является универсальным повреждающим фактором в системе «мать-плод». Общеизвестным фактом является подверженность современного человека всевозможным стрессорным воздействиям, начиная от психоэмоциональных перегрузок и заканчивая токсическим воздействием окружающей среды. Все это влияет на беременную женщину, вызывая антенатальную гипоксию плода. Нехватка кислорода, в свою очередь, оказывает негативное действие на все системы и органы развивающегося плода. У детей, перенесших в анамнезе антенатальную гипоксию, регистрируют задержку физического развития, изменение баланса висцеральных систем и биогенных аминов, морфологические и функциональные повреждения мозга, сердца, легких и др. В связи с тотальной распространенностью сердечно-сосудистой патологии изучение влияния

антенатальной гипоксии на сердце, а также возможности ее коррекции представляют интерес с позиций как фундаментальной, так и прикладной науки [5, 7, 9, 16].

Заболевания сердечно-сосудистой системы относятся к числу патологий, в развитии которых гипоксические нарушения играют ведущую роль. Это связано с особенностями кислородного обеспечения кардиомиоцитов. Как известно, клетки миокарда обладают максимальной энергоемкостью, поскольку совершают наиболее напряженную работу [9, 24]. Однако общее количество крови, циркулирующей в сердечной мышце, сравнительно невелико и покрытие значительной потребности клеток в кислороде осуществляется за счет максимального извлечения кислорода из оксигемоглобина. Не случайно до 30% объема клетки занимают митохондрии [1].

На фоне гипоксии накапливаются свободные радикалы кислорода, повреждающие полиненасыщенные жирные кислоты мембран кардиомиоцитов, что сопровождается дезорганизацией их биологической активности. В частности, таким повреждающим действием обладает супероксид-анион, который в присутствии супероксиддисмутазы диспропорционирует на кислород и перекись водорода. В свою очередь, перекись водорода вступает в реакцию со свободными ионами железа и меди, что сопровождается образованием высокотоксичных гидроксильных радикалов [13, 41, 42].

Одним из метаболических признаков гипоксии и, соответственно, недостаточного энергообеспечения нервной ткани и миокарда является снижение уровня креатинфосфата (КФ), выполняющего роль не только резервного источника макроэргических фосфатных

связей, но и обеспечивающего их транспорт к местам энергетических трат [22].

Как известно, процессы ресинтеза АТФ в митохондриях тесно связаны не только с окислительно-восстановительными реакциями, но и с реакциями гликолиза, липолиза, протеолиза, являющимися поставщиками АцСоА для цикла Кребса. Установлено, что регулируемыми ферментами гликолиза являются фосфоорилаза, гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа, поэтому их подавление в условиях гипоксии приводит к уменьшению образования свободной энергии и в ряде случаев, носит необратимый характер. В то же время роль главного регуляторного фермента в последовательных реакциях гликолиза играет фосфофруктокиназа, которую ингибируют АТФ и цитрат, и стимулируют АМФ и АДФ [29].

Таким образом, в условиях гипоксии, в случаях увеличения потенциала фосфорилирования, возникает активация ключевого фермента гликолиза - фосфофруктокиназы (ФФК) и соответственно возрастание пропускной способности реакции анаэробного гликолиза. При этом резко снижается запас макроэргов в сердце, и соответственно накапливаются продукты гликолитических реакций - молочная и пировиноградная кислоты [6, 7, 8, 35]. Активация ФФК на начальных этапах ишемического или гипоксического повреждения клеток несколько улучшает энергообеспечение тканей. При этом усиливается ацидоз, приводящий на пике своего развития к подавлению ФФК, и соответственно полной блокаде энергообеспечения клетки. Развитие метаболического ацидоза при гипоксических состояниях усугубляется также недостаточностью реакций окисления жирных кислот, аминокислот, чрезмерным накоплением кислых продуктов метаболизма указанных соединений [17, 35].

В случаях нарушения утилизации глюкозы возникает усиление катаболизма белков, при этом аминокислоты теряют свои аминогруппы, превращаются в  $\alpha$ -кето кислоты. Последние в условиях нормальной оксигенации тканей вовлекаются в цикл Кребса с образованием  $\text{CO}_2$  и воды. Естественно, что в условиях гипоксии, когда нарушаются окислительно-восстановительные реакции в цикле Кребса, развитие метаболического ацидоза усугубляется и за счет избыточного накопления в тканях аминокислот,  $\alpha$ -кето кислот [17, 20].

Касаясь функциональной значимости метаболического ацидоза, закономерно развивающегося при гипоксиях различного генеза, следует отметить ряд последующих неспецифических метаболических и функциональных расстройств, представляющих собой динамическую трансформацию реакций адаптации в реакции дезадаптации. Как известно, типовой реакцией тучных клеток и тромбоцитов на развитие гипоксии и ацидоза является их дегрануляция с избыточным освобождением в окружающую среду высокоактивных соединений - гистамина, серотонина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, интерлейкинов [18, 25].

В свою очередь, избыточное накопление ионов водорода, биологически активных соединений приводит к резкому увеличению проницаемости биологических мембран за счет структурных переходов в белках и липидах, и проникающих процессов активации свободнорадикального окисления [11, 26].

Таким образом, среди механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран при гипоксии различного генеза, наиболее значимыми являются: развитие метаболического ацидоза, выброс vasoактивных соединений тучными клетками, активация процессов липопероксидации, высвобождение лизосомальных гидролаз при дезорганизации лизосомальных мембран с последующим усугублением метаболических сдвигов.

Очевидно, что развитие гипоксического некробиоза связано в значительной мере с дезорганизацией цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных и др. биологических внутриклеточных мембран, формирующих отдельные функциональные и структурные компартменты. Причем, наиболее ранние расстройства возникают у градиентсоздающих и сократительных систем клеток [24].

Как известно, одним из наиболее энергоемких ферментов является  $\text{Na, K-ATPase}$ , обеспечивающая трансмембранный перенос ионов против градиента концентрации и поддерживающая таким образом уровень потенциала покоя клетки и ее возбуждение [6]. Развитие гипоксического состояния, дефицит макроэргов, увеличение пассивной проницаемости цитоплазматических мембран клеток при их дезорганизации в условиях гипоксии приводят к развитию вначале частичной, а затем стойкой реполяризации клеток, невозможности их реполяризации и соответственно к отсутствию формирования потенциала действия, подавлению функциональной активности клеток. Одним из последствий подавления  $\text{Na, K-ATPase}$  и дезорганизации структурных компонентов цитоплазматических мембран, белков и липидов является избыточное проникновение в цитоплазму  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с последующей гипергидратацией, развитием отека и «мутного набухания» клетки. Внутриклеточные гипергидратации - один из типичных признаков ранней обратимой стадии некробиоза клеток при гипоксиях [2, 5, 11, 43].

Важнейшим фактором повреждения клеток при гипоксии являются ионы кальция [6, 50]. Как известно, внутриклеточная концентрация кальция в состоянии покоя поддерживается в среднем на уровне  $10^{-7}\text{M}$ , что в 100.000 раз меньше, чем в межклеточной жидкости. В период возбуждения кальций проникает из внеклеточной среды в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы. При этом возникает активация фосфолипазы С и образование липидных внутриклеточных посредников диацилглицерина и инозитфосфата. Цитоплазматический кальций взаимодействует с кальмодулином - внутриклеточным рецептором с последующей активацией кальмодулинзависимых

протеинкиназ и включением тех или иных внутриклеточных реакций [19].

В условиях гипоксии, дефицита энергетического обеспечения клеток возникает недостаточность механизмов инактивации цитоплазматического кальция и удаления его из клеток в связи с подавлением активности АТФ-зависимого кальциевого-насоса, натрий-кальциевого обменного механизма, дестабилизацией митохондриальных мембран и мембран эндоплазматического ретикулума, играющих в условиях нормы важную роль в поддержании баланса внутриклеточного кальция. При избытке внутриклеточного кальция усугубляются процессы набухания митохондрий, усиливается дефицит АТФ и подавление всех энергозависимых реакций в клетке [3, 16]. Избыток кальция активизирует ядерные эндонуклеазы, фрагментирующие ДНК, индуцирует апоптоз. При высоком уровне внутриклеточного кальция активизируются нейтральные протеазы - кальципаины, разрушающие цитоскелет клетки, лизирующие рецепторы и протеинкиназу С [13, 20, 39].

Активация под влиянием кальция мембранных фосфолипаз приводит к дальнейшей дезинтеграции мембран клеток, активации циклооксигеназы и липооксигеназы с последующим образованием простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов с выраженным цитотоксическим действием [20, 29].

Чрезвычайно важна роль дезинтеграции митохондриальных мембран в механизмах гипоксического некробиоза клеток [10]. Очевидно, что при нарушении целостности структуры митохондриальной мембраны в условиях гипоксии возникает утечка ионов  $H^+$  через мембраны, в процессе которой не исключается возможность образования активных форм кислорода с одной стороны, и недостаточным ресинтезом АТФ с другой. Таким образом, при избыточном накоплении ионов кальция в клетке, активации процессов липопероксидации при гипоксии различного генеза резко повышается проницаемость митохондриальных мембран, возникает набухание митохондрий, пространственная дезориентация ферментативных систем транспорта электронов, синтеза АТФ. В результате происходит разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания и соответственно подавление всех энергозависимых систем клетки: синтеза белка, трансмембранного переноса ионов, сопряжения процессов возбуждения и сокращения в мышечных структурах и т.д. [29].

Наряду с локальными и системными метаболическими сдвигами в тканях, обусловленными гипоксией, ацидозом, активизацией процессов липопероксидации при гипоксиях различного генеза, возникает комплекс метаболических и функциональных сдвигов, обусловленных выбросом гормонов адаптации - катехоламинов, глюкокортикоидов. При чрезмерной активации симпатоадреналовой системы (САС) реакции адаптации довольно быстро трансформируются в дезадаптационные процессы [14]. Во-первых, при активации освобождения норадреналина происходит спазм сосудов периферических органов и тканей и

соответственно усугубление циркуляторной гипоксии. На фоне активации САС при участии постсинаптических  $\beta$ -адренорецепторов возможна активация процессов гликолиза, гликогенолиза, липолиза, что, безусловно, усугубляет развитие ацидотических сдвигов, свойственных гипоксии [14]. Усиление адренергических влияний закономерно сопровождается активацией процессов липопероксидации, что вносит весомый вклад в механизмы развития гипоксического некробиоза клеток органов и тканей, чувствительных к ишемии.

Эффекты антенатальной гипоксии на организм новорожденного зависят от тяжести воздействия, индивидуальной толерантности и срока внутриутробного развития на момент воздействия гипоксии. В литературе существует большое количество данных о влиянии антенатальной гипоксии последнего триместра беременности на развитие новорожденного. Однако вопрос о влиянии гипоксии на эмбрион на стадии прогестации, когда происходят первые деления, образование бластулы, гастролы, идет закладка органов и систем, и на последующее развитие организма в постнатальном постгипоксическом периоде слабо освещен [7, 39].

Кроме того, внутриутробная гипоксия вызывает существенные сдвиги баланса биогенных аминов как в раннем, так и в отставленном постгипоксических периодах. В работе L.D. White и E.E. Lawson (2007) было показано, что хроническая антенатальная гипоксия на позднем сроке эмбрионального развития у крысят изменяет уровень ферментативного синтеза катехоламиновых систем [40]. Так, в первую неделю постнатального развития регистрировали уменьшение уровня тирозин гидроксилазы (катализирует образование ДОФА) и N-метилтрансферазы (катализирует образование адреналина) в дорзальной части медуллы, тогда как в вентральной части регистрировали увеличение; на второй неделе внутриутробного развития низкий уровень N-метилтрансферазы в дорзальной части медуллы сохранялся [2, 11].

Было показано, что антенатальная гипоксия ухудшает течение врожденных пороков сердца, поддерживая сердечную недостаточность и нарушение ритма [32]. В исследованиях П.В. Балан (1999) было показано, что во время моделирования гипоксии у новорожденных крысят наблюдаются выраженные аритмии, в том числе и брадикардия, а также определенные изменения в структуре электрокардиограммы. Во время гипоксического шока отмечаются серьезные нарушения ритмической активности сердца, включающие в себя синоатриальную аритмию, брадикардию и бигеминию. В то же время на отдельных участках (политопно) наблюдалась экстрасистолия [4].

Детеныши крыс, перенесшие антенатальную гипоксию в 1-2 дня постнатального развития, демонстрировали нарушения сердечного ритма, которые выражались в тахикардии, изменении атриовентрикулярного проведения и процессов реполяризации. У эмбрионов обезьян острая гипоксемия вызывала уменьшение ЧСС и рост вариабельности сердечного ритма. Авторы этой

работы делают вывод о парасимпатической природе эффектов внутриутробной гипоксии на работу сердца эмбриона, так как при введении атропина в условиях гипоксии эффекты последней снимались. Снижение ЧСС в результате внутриутробной гипоксии, вызванной снижением маточного кровотока, было показано и для эмбрионов овцы: падение ЧСС у них коррелировало со снижением уровня насыщения крови кислородом и пониженным артериальным давлением [14, 34, 38].

Анализ влияния антенатальной гипоксии на работу сердца в постнатальном периоде у новорожденных детей показал увеличение индекса напряжения и амплитуды моды сердечного ритма. На ЭКГ в первые дни жизни обнаруживали брадикардию, удлинение внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутривентрикулярной проводимости, а также жизнеугрожающие аритмии. Все эти изменения обусловлены глубокими метаболическими, в том числе, электролитными нарушениями [9]. Полученные данные свидетельствуют о более выраженной активации симпатического отдела нервной системы у новорожденных, переживших внутриутробную гипоксию. Сохраняющийся в течение первых месяцев жизни дисбаланс симпатического и парасимпатического влияний на сердце является одним из неблагоприятных факторов формирования кардиопатий. Однако, как показывают исследования, у наиболее тяжелых больных детей индекс напряжения исходно снижен, что позволяет использовать его как критерий тяжести состояния ребенка, перенесшего внутриутробную гипоксию [15].

Выявленные при световой микроскопии данные свидетельствуют, что в сердце происходят значительные изменения в сосудах всех калибров [26]. Так, исследование влияния антенатальной гипоксии у овец показало увеличение диаметра капилляров и уменьшение их плотности и длины в правом желудочке по сравнению с левым. Кроме того, антенатальная гипоксия может привести к задержке развития миокарда. Имеющиеся в литературе описания гипоксических повреждений сердца при антенатальной гипоксии свидетельствуют, что особенно чувствительными к кислородной недостаточности оказываются сократительные кардиомиоциты субэндокардиального слоя и папиллярные мышцы [9]. Именно этот отдел является местом расположения кардиомиоцитов, относящихся к периферическому отделу проводящей системы сердца [9].

Кроме того, антенатальная гипоксия меняет реологические свойства крови - она становится более вязкой и менее текучей. Решающее значение в ухудшении реологических свойств крови придается изменениям свойств эритроцитов. Это может явиться основой образования тромбов и привести к гипоксической гипоплазии и гипертензии легких [24].

Так или иначе, но в результате гипоксии нарастают прогрессирующие изменения миокарда, которые и обуславливают большую часть симптоматики. Эти влияния выражаются в значительных нарушениях хронотропии сердца (сначала тахи-, затем брадикардия), ухудшении

звучности сердечных тонов (сначала небольшое усиление, затем нарастающая глухость тонов), появлении аритмий различного генеза. В этих условиях применение антигипоксантов и антиоксидантов сопровождается уменьшением деструктивного действия активных форм кислорода, а клинически проявляется стабилизацией сердечного ритма, снижением риска развития аритмий [1, 30].

Клиническое применение антигипоксантов определяется не только представлениями о направлении основного действия этих лекарственных средств, но и их доступностью для практических врачей, которая формируется научными разработками и промышленным производством таких препаратов. При этом следует ориентироваться на градацию лекарственных средств: субстратные антигипоксанты, регуляторные антигипоксанты и пластические регуляторы обменных процессов на фоне гипоксии [28, 31].

Ведущее место по экстренности воздействия на фоне развитой картины тканевой гипоксии занимают субстратные антигипоксанты. Первыми из них можно считать аминокислоты - глутаминовую, аспарагиновую, цистеин и их соли. Механизм защитного действия аминокислот при гипоксии не выяснен, хотя рядом исследований доказано активирование ими процессов окислительного фосфорилирования, что очень важно для лечения больных, у которых органная гипоксия определяет в известной мере развитие эндогенной интоксикации. Эксперименты и клиническое применение глутаминовой кислоты в предшемическом периоде (20 мг/кг МТ) при кардиохирургических операциях позволили доказать, что на таком фоне удается достигать более высоких показателей сократимости миокарда в раннем послеоперационном периоде [25]. По видимому это связано с тем, что глутаминовая кислота восстанавливает субстратный фонд цикла Кребса за счет образования  $\alpha$ -кетоглутаровой и щавелевоуксусной кислот, что приводит к НАДН-зависимому восстановлению фумарата. Тем не менее, широкому внедрению этих средств в программы неотложной терапии гипоксических состояний может препятствовать возможное нейротоксическое действие глутаминовой и цистеиновой кислот [45].

Центральное место среди антигипоксантов должны занимать вещества, основной зоной приложения действия которых должна являться активация анаэробной продукции макроэргов на фоне дефицита кислорода [31]. Это обычные субстраты гликолиза - сама глюкоза и фосфорилированные производные гексоз - глюкозо-6-фосфат и фруктозо-1,6-дифосфат. Возможность антигипоксического эффекта субстратов гликолиза связывают, прежде всего, с экономией собственных макроэргических фосфатов клеток, расходуемых на предварительное фосфорилирование гексоз [33].

К сожалению, надежды на защитный эффект фосфорилированных углеводов при гипоксии не оправдались. При различных формах гипоксии получены лишь умеренные благоприятные изменения от применения глюкозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-фосфата и их смеси - гексозофосфата. Установлено,

что по антигипоксической активности различные фосфорилированные углеводы мало отличаются друг от друга. Считается, что мембраны клеток практически непроницаемы для всех промежуточных продуктов гликолиза, что снижает ценность этих средств как антигипоксантов и объясняет их приблизительно одинаковую эффективность в условиях гипоксии [8, 44].

Широко известное использование так называемой "поляризующей смеси" основано на том же эффекте - на переключение метаболизма гипоксически поврежденного в той или иной мере миокарда с неэкономичного окисления свободных жирных кислот на энергетически более выгодную в условиях гипоксии глюкозу. Гипоксичный миокард является наиболее благоприятным объектом для такого терапевтического воздействия, поскольку даже в обычных условиях в нем лишь 25-30%  $O_2$  расходуется на окисление глюкозы, остальное количество  $O_2$  идет на окисление жирных кислот и лактата. Показано, что применение поляризующей смеси при остром инфаркте миокарда почти на 100% тормозит окисление свободных жирных кислот и в 2-3 раза повышает поглощение поврежденным сердцем глюкозы [20, 23, 48].

Однако попытки широкого применения препаратов экзогенной АТФ оказались несостоятельными, хотя в некоторых ситуациях, например, при тяжелых приступах суправентрикулярных тахикардий внутривенное введение препаратов АТФ (Фосфобион) в больших дозах показывает разительный эффект. Известный рывок в лечении органических гипоксических поражений начался после внедрения в клиническую практику препаратов экзогенного фосфокреатина (ФКр) [31]. ФКр, который содержится в нормальных кардиомиоцитах в высокой концентрации, следует рассматривать как один из естественных факторов стабилизации клеточных мембран. Исчезновение его из кардиомиоцитов при ишемии может являться одним из факторов дестабилизации и повреждения их мембран. На основании значительных по объему и разносторонних экспериментальных исследований было показано, что экзогенный ФКр, вводимый в кровь в больших дозах, оказывает существенное влияние на энергетику, структурную целостность мембран ишемических кардиомиоцитов и их сократительную функцию. Таким образом, на фоне действия экзогенного ФКр происходит уменьшение функциональных проявлений ишемии миокарда, аритмогенной активности ишемического очага, избыточной активации ПОЛ. Промышленный препарат фосфокреатина Неотон (Alfa Schipparelli Wassermann) применяется в неотложной кардиологии, однако лишь в возможно ранние сроки после появления первых симптомов острого инфаркта миокарда [1, 23].

Известно, что сукцинат является стимулятором синтеза восстановительных факторов в клетке. Установлен феномен быстрого окисления сукцината в клеточной цитоплазме при участии фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ), который сопровождается восстановлением пула динуклеотидов.

Отмечаемый при внесении во внутреннюю среду избытка янтарной кислоты (ЯК), он получил название - монополизация сукцинатом дыхательной цепи окисления. Биологическое значение этого явления заключается в быстром ресинтезе клетками АТФ и повышении их антиоксидантной активности. Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцината нашла реализацию в инфузионной среде "Реамберин 1,5% для инфузий" НТФФ "Полисан", в состав которого входит активное вещество - смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменивателя концентрациях. Опыт применения реамберина у пациентов с тяжелой механической желтухой, при поражениях печени у наркозависимых лиц, у больных с критическими состояниями различного генеза, у больных острым инфарктом миокарда позволяют надеяться на самое широкое применение этой инфузионной среды как лекарственного средства в медицине критических состояний [20, 23].

Появились лекарственные средства, обладающие четким органотропным цитопротекторным эффектом. Таким средством считается триметазидин. По данным экспериментальных и клинических исследований триметазидин препятствует возникновению метаболических нарушений, индуцированных ишемией миокардиального синцития, сохраняя тем самым структуру и функцию этой ткани. Применяемый в опережающем режиме, триметазидин сохраняет энергетический потенциал сердечной мышцы, корригирует нарушения ионного равновесия, препятствуя внутриклеточному ацидозу и накоплению ионов кальция и натрия, предотвращает неблагоприятное влияние свободных радикалов. Эти данные позволили использовать триметазидин при баллонной ангиопластике и хирургии коронарных артерий [36]. Появляется возможность защищать миокард больных ИБС, сводя к минимуму последствия ишемии, если она развивается, несмотря на лечение. Однако, эффект данного препарата оказывается явно недостаточным, если он применяется уже после возникновения ишемического повреждения, когда эффект "истинного" антигипоксанта должен быть наибольшим.

Таким примером может быть ситуация с пентамером натриевой соли диокси-О-фенилена тиосерной кислоты, запатентованного в нашей стране как "Олифен". Изучение биохимической природы возможного действия олифена в эксперименте показало, что препарат обладает действием на дыхательную цепь митохондрий, благодаря высоким электронно-акцепторным свойствам, свойственным полифенольной структуре [19, 21]. В условиях экспериментальной гипоксии олифен повышал эффективность тканевого дыхания, способствовал разгрузке тканей от недоокисленных продуктов, нормализовал концентрацию ионов водорода и восстанавливал функцию митохондрий. Предполагалось, что за счет шунтирующего механизма в митохондриальной цепи переноса электронов олифен будет способствовать быстрому окислению

восстановленных эквивалентов и нормализовывать процессы дыхания в тканях с высоким уровнем метаболизма. На проверку в клинических условиях олифен оказался самым активным антиагрегантом тромбоцитов и все антигипоксические эффекты можно было объяснить просто улучшением микроциркуляции и опосредованным благоприятным изменением кислородного режима тканей [8, 21].

Еще одна группа антигипоксантов включает лекарственные средства, которые обозначены нами ранее как пластические регуляторы нарушенного гипоксией обмена (ПРО). К ним можно отнести инозин, биметил, атмезол и др. Их эффект объясняется перестройкой обменных процессов под влиянием наработки структурных белков и ферментов, определяющих энергообеспечение тканей. Для достижения максимального действия ПРО оптимально их опережающее применение по отношению к эпизоду гипоксии. Будучи производным пурина, нуклеозидом, инозин может проникать в активно функционирующие клетки (миоциты, гепатоциты, клетки почечных канальцев) и повышать их энергетический баланс [15]. Имеются данные о способности инозина повышать активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулировать синтез нуклеотидов, оказывая тем самым благоприятное влияние на энергодающие процессы, способствовать реституции клеточного повреждения. Поэтому предоперационное назначение рибоксина повышает устойчивость к гипоксии, связанной с операцией на сердце или печени, при которой возникновение гипоксии органа будет неизбежной. При назначении уже на фоне развившегося гипоксического состояния неотложного эффекта инозина ожидать нельзя: он будет отсроченным на несколько дней. Отсюда применение рибоксина при остром инфаркте миокарда оказывает гораздо менее выраженное действие, чем регуляторные и субстратные антигипоксанты.

Одним из возможных путей если не полного устранения, то хотя бы облегчения негативных последствий гипоксии является использование пептидных комплексов, или по терминологии И.П. Ашмарина (1998) - "конstellации регуляторных пептидов". Регуляторные пептиды - класс физиологически активных веществ протеиновой природы, играющих ключевую роль в регуляции и реализации разнообразных функций организма не только в норме, но и при патологических состояниях [26, 27]. К особенностям регуляторных пептидов следует отнести их полифункциональность и каскадный характер действия, приводящий к пролонгированию пептидергических влияний. Согласно концепции И.П. Ашмарина о функциональном континууме регуляторных пептидов, в процессе развития таких экстремальных состояний как гипоксия должны участвовать комплексы пептидов, объединенные общей задачей адаптивного управления [3, 4].

В качестве клинически доступного регуляторного антигипоксанта может рассматриваться депротенинизированный гемолизат крови молочных телят, содержащий широкий спектр низкомолекулярных веществ (гликолипиды,

нуклеозиды и нуклеотиды, олигопептиды и аминокислоты) [19, 37, 41]. Препараты такого гемолизата (Солкосерил, Solco и Актовегин, Nicomed) применяются в больших дозах (до 2 г в сут) для лечения больных с широким спектром заболеваний, в патогенезе которых гипоксия имеет определенное значение. Получен ряд интересных фактов, например, увеличение подачи глюкозы к мозговым клеткам в условиях кислородной недостаточности, уменьшение выраженности отека мозга, улучшение мозгового кровообращения при окклюзии магистральных сосудов, быстрое уменьшение выраженности гипергликемии при коррекции сахарного диабета и др. И хотя точные механизмы повышения толерантности к гипоксии не совсем ясны, такие данные как задержка реакции кровообращения на гипоксию, предупреждение миокардиальной недостаточности на фоне отравления окисью углерода и цианидами, благоприятные варианты стандартных реакций на агрессию в кардиохирургии и при тяжелой механической травме позволяет рассматривать солкосерил как один из препаратов выбора при системной, миокардиальной и мозговой гипоксиях (черепно-мозговая травма, апоплексический и ишемический инсульт) [6, 19].

Перспективным пептидным комплексом является препарат Эрбисол – представитель нового класса эндогенных регенераторных биологических иммуномодулирующих средств, разработанный в научно-производственном центре "ЭРБИС". Фармакологическая активность препарата определяется содержанием в нем низкомолекулярных биологически активных пептидов, активизирующих природные, эволюционно сформированные контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений [10, 12]. Эрбисол активизирует иммунную систему на ускорение восстановления поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей. Основной иммуномодулирующий эффект препарата проявляется, прежде всего, через действие на макрофагальное звено, ответственное за репарацию поврежденных клеток и восстановление функциональной активности органов и тканей, а также через NK-клетки (натуральные киллеры, CD3-16+56+) и Т-киллеры (CD3+16+56+). Основными эффектами Эрбисола являются улучшение метаболизма миокарда, микроциркуляции, повышение устойчивости миокарда к гипоксии, в случаях ишемических повреждений его применение предопределяет процессы репарации кардиомиоцитов и восстановление функциональной активности последних, что также может быть перспективно в устранении последствий антенатальной гипоксии [18].

Таким образом, фармакотерапия гипоксии, требует рационального использования средств, уменьшающих метаболические сдвиги в организме, либо предупреждающих эти нарушения в постгипоксическом периоде, т.е. антигипоксантов. Применение современных антигипоксантов должно обеспечивать как минимум коррекцию энергетического обмена и стабилизацию клеточных и субклеточных мембран. Эффективность

лекарственных средств антигипоксического типа действия может реализоваться посредством мембраностабилизации, снижения потребности тканей в кислороде и энергетического потенциала, блокированием кальциевых каналов, ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты и перекисного окисления липидов (ПОЛ), т.е. влиять на основные патогенетические звенья гипоксии. Это положение находит подтверждение в результатах исследований, авторы которых считают, что основной стратегией защиты клетки от гипоксии должен быть комплексный патогенетический подход к фармакологической коррекции совокупности возникающих нарушений [1, 4, 21, 31]. Однако до настоящего времени большинство антигипоксантов не нашли широкого применения в клинике. Незначителен объем накопленных клинических данных в отношении кардиопротекторного и терапевтического эффекта препаратов для профилактики и устранения последствий антенатальной гипоксии. Перспективными в этом отношении являются пептидные препараты, которые отличаются высокой эффективностью и малой частотой побочных реакций, однако основные фармакологические и физиологические аспекты их действия остаются детально не изученными.

#### Список использованной литературы:

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Украинский кардіологічний журнал - 2000. - №4. - С.85-92.
2. Антенатальная гипоксия: участие в развитии патологии ЦНС в онтогенезе / А.В. Граф, Е.Н. Гончаренко, Н.А. Соколова и др. // Нейрохимия. - 2008. - Т. 25, №1-2. - С. 11-16.
3. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды, функционально непрерывная совокупность / И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Биохимия. 1996. - Т.51. - №4. - С.3-8.
4. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Функциональный континуум регуляторных пептидов / И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Сборник материалов XVII съезда физиологов России. - Ростов-на-Дону. - 1998. - С.402.
5. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова и др. // Педиатрия. - 2000. - № 5. - С. 13-18.
6. Балан П.В. Острая гипобарическая гипоксия в постнатальном периоде: влияние регуляторных пептидов: Дис. канд. ... биол. наук. / МГУ - М., 1999. - 189 с.
7. Бараншев Ю.И. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных - вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз / Ю.И. Бараншев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1996. - №2. - С.29-35.
8. Бондарь О.А. Перспективы использования препарата Гипоксен в комплексе реабилитационных мероприятий в патологии отдаленного периода у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / О.А.

Бондарь // Материалы Четвертой Российской конференции "Гипоксия", Москва, 2005. - С.52.

9. Бокерия Е.Л. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е.Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - №1. - С.19-21.

10. Влияние препарата Эрбисола Ультрафарм на продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / Г.Н. Дранник, Е.В. Свидро, А.И. Курченко и др. // Імунологія та алергологія. - 2005. - № 4. - С. 17-20.

11. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н. Внутрішньоутробна затримка розвитку плода у вагітних з гіпертензивним синдромом / Н.А. Гайструк, А.Н. Гайструк // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002. - № 2. - С. 430-432.

12. Дослідження in vitro впливу препаратів Ербісол на продукцію інтерлейкіну-2 та  $\gamma$ -інтерферону Т-хелперами 1 типу здорових донорів / В.Й. Фесенкова, Г.М. Дранник, В.Є. Дрянська та ін. // Лаб. діагностика. - 2003. - №2. - С. 37-40.

13. Добрянський Д.О. Сучасні аспекти патогенезу та лікування захворювань легень у новонароджених дітей. Автореф. дис. ... д. м. н. - К., 2002.

14. Дубровская Н.М., Журавин И.А. Онтогенетические особенности поведения крыс, перенесших гипоксию на 14-е или 18-е сутки эмбриогенеза / Н.М. Дубровская, И.А. Журавин // Журн. высш. нервн. деятельности. - 2008. - №6. - С. 718-724.

15. Зарубина И.В. Роль гликолиза в реализации защитных эффектов атмизола при острой гипоксии / И.В. Зарубина, А.В. Смирнов, Б.И. Криворучко // Рос. физиол. журн. Им. И.М. Сеченова. - 2000. - Т. 86. №4. - с.440-446.

16. Игнатьева Р.К. Перинатальные проблемы в России. - М., 2006. - 40 с.

17. Кислотно-лужный стан крові в породілей з гіпертензивним синдромом і корекція його порушення / Н.А. Гайструк, А.Н. Гайструк, О.В. Мороз та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2005. - № 9 (1). - С. 87-89.

18. Кривоустов С.П. Синдром персистирующего фетального кровообігу у новонароджених // Педіатр., акуш. та гінекол. - 2008. - № 6. - С. 5-8.

19. Кузнецова И.Н. Эмульсии перфторуглеродов увеличивают резервные возможности газотранспортной функции крови - Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пушино: ОНТИ РАН. - 2007. - С.73-83.

20. Новые подходы к диагностике и формулировке диагноза "Инфаркт миокарда." Рекомендации Европейского кардиологического общества. - 2000. - 22с.

21. Олифен и Перфторан в комплексе интенсивной терапии острого инфаркта миокарда - Методические рекомендации. Украинский центр научной медицинской информации и патентно-лицензионной работы - 2001. - С.6-8.

22. Пархоменко А.Н., Брыль Ж.В. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в

экспериментальных и клинических исследованиях / А.Н. Пархоменко, Ж.В. Брыль // Украинский кардиологический журнал. - 2000. - №5/6. - С.95-99.

23. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца / А.Н. Пархоменко // Украинский медицинский журнал. - 2001. - №3 (23). - С.5-11.

24. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, Н.В. Гайдукова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - Т.46. - №2. - С.8-12.

25. Роль деяких показників гіпофізарно-наднирничкової системи новонароджених в періоді ранньої неонатальної адаптації / Т.К. Знаменська, Т.В. Куріліна, Л.Ф. Осинська та ін. // Перинатологія та педіатрія. - 2002. - № 2. - С. 22-24.

26. Соколова Н.А. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами / Н.А. Соколова, М.В. Маслова, А.С. Маклакова // Успехи физиологических наук. - 2002. - Т.33. - №2. - С.56-67.

27. Соколова Н.А. Регуляторные пептиды и вегетативная регуляция сердца / Н.А. Соколова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1998. - №6. - С.74-79.

28. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда / Н.Ю. Семиголовский, С.В. Оболенский, М.П. Рыбкин и др. // Международн. Мед. Обзор. - 2004. - Т. 2, № 5. - С. 334-338.

29. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова: Монография / Издательство Саратовского медицинского университета. - 2004. - 400 с.

30. Тюкова Н.В. Изменения вегетативной регуляции сердечного ритма у детей, испытавших перинатальную гипоксию / Н.В. Тюкова // Вестник аритмологии. - №18. - 2002. - С. 125-126.

31. Третьякова О.С. Кардиозащита ишемизированного миокарда новорожденных в условиях гипоксии: современные направления / О. С. Третьякова // Ліки України. — 2003. — № 11. — С. 5-10.

32. Харламова Н.В. Анализ показателей сердечного ритма при различных видах терапии новорожденных с перинатальной гипоксической энцефалопатией / Н.В. Харламова, Т.В. Чаша // Вестник аритмологии. - №19. - 2003. - С.126-127.

33. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia / C.R. Almlı, T.J. Levy, B.H. Han et al. // Exp. Neurol. - 2000. - Vol. 166. - P. 99-114.

34. Brief perinatal hypoxia increases severity of pulmonary hypertension after reexposure to hypoxia in infant rats / J.R. Tang, T.D. Le Cras, K.G. Morris et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2000. - Vol. 278(2). - P. 356-364.

35. Chien K.R. Biological membranes and free radical oxidation in experiment and clinic of patients with myocardial infarction / K.R. Chien, J.P. Reeves, L.M. Buja // Circulat. Res. - 2001. - Vol. 48. - P.711-719.

36. Fujimoto. Hypocarbıa & cystic pvl / Fujimoto // Archives of Disease in Childhood. - 2004. - V. 71. - P. F111-F113.

37. Goldenberg R.L., Rouse D.J. Prevention of Premature Birth / R.L. Goldenberg, D.J. Rouse // New Eng. J. of Medicine. - 2008. - Vol. 339. - P. 313-319.

38. Kimmond S. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomised trial / S. Kimmond, T.C. Aitchison, B.M. Holland // British Medical Journal. - 2003. - Vol. 306. - P. 172-175.

39. Kober G. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of trimetazidine / G. Kober // Eur Heart J. - 1992. - Vol. 13, № 6. - P. 1109-1115.

40. Morrison J.J. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section / J.J. Morrison, J.M. Rennie, P.J. Milton // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. - 2005. - V. 102. - P. 101-106.

41. MRC/RCOG Working Party on cervical cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. - 2003. - V. 100. - P. 516-523.

42. Pulmonary Vascular Physiology and Pathophysiology / Ed. E. K. Weir, J. T. Reeve. - New York: Marcel Dekker, 2009. - P. 241-290.

43. Pulmonary hypertension and persistent fetal circulation in the newborn / A. Spitzer, J. Davis, W. Clarke et al. // Clin. Pediatr. - 2008. - Vol. 15. - P. 389-413.

44. Soil R. F. Prophylactic administration of natural surfactant (Cochrane review). 4th ed. - Oxford: Update Software, 2008.

45. Teschemacher H. Milk protein derived opioid receptor ligands / H. Teschemacher, G. Koch, V. Brantl // Biopolymers. - 1997. - Vol. 43(2). - P. 99-117.

46. Vailhe B. Increased blood vessel density in decidua parietalis is associated with spontaneous human first trimester abortion / B. Vailhe // Hum. Reprod. - 1999. - Vol. 14(6) - P. 1628-1634.

47. Vannucci R.C. Hypoxic-ischemic encephalopathy / R.C. Vannucci // Am. J. Perinatal. - 2000. - Vol. 17. - P. 113-120.

48. White L.D. Effect of chronic prenatal hypoxia on tyrosine hydroxylase: a phenylethanolamine N-methyltransferase messenger RNA and protein levels in medulla oblongata of postnatal rat / L.D.White, E.E. Lawson // Pediatr. Res. - 2007. - P. 455-462.

49. Wright J. R. // Biol. Neonate. - 2004. - Vol. 85 (4). - P. 326-332.

50. Yoskikawa M. Opioid peptides from human  $\beta$ -casein / M. Yoskikawa, T.Yoshimura, H. Chiba // Agric. Biol.Chem. - 2004. - Vol.48. - P.3185-3187.



## ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІПОКСАНТІВ В КОРЕКЦІЇ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ З ПОЗИЦІЙ ЇЇ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ

*Заднипряний І. В., Сатаева Т. П.*

*ДУ «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського»,  
вул. Р. Люксембург 27а, АР Крим, м. Сімферополь, Україна*

Проблема гіпоксії протягом багатьох років є надзвичайно актуальною і привертає увагу фізіологів і клініцистів враховуючи механізми розвитку різних патологічних станів. Ефекти антенатальної гіпоксії на організм новонародженого залежать від термінів та важкості її впливу, індивідуальної толерантності та терміну внутрішньоутробного розвитку. У зв'язку з тотальною поширеністю серцево-судинної патології вивчення впливу антенатальної гіпоксії на серце, а також можливості її корекції, представляють інтерес з позицій як теорії, так і практики. Одним з можливих шляхів усунення негативних наслідків гіпоксії є використання різноманітних антигіпоксантив, у тому числі пептидних комплексів.

**Ключові слова:** антенатальна гіпоксія, антигіпоксанти, кардіоміоцити, пептиди, медіатори.

## APPLICATION OF ANTIHYPOXANTS IN THE CORRECTION OF ANTENATAL HYPOXIA BASED ON ITS MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL DATA

*Zadniptyany I. V., Sataieva T. P.*

*State Institution "Crimea State Medical University named after S. I. Georgievskiy"  
27a R. Lyuksemburg St., the Crimea, Simferopol, Ukraine*

The problem of hypoxia for many years is very relevant and attracts the attention of physiologists and clinicians in terms of the mechanisms of various pathological conditions. Effects of antenatal hypoxia in the infants depend on the severity of exposure, individual tolerance and the age of fetus. In the literature, there is a large amount of data on the effect of antenatal hypoxia during last trimester of pregnancy on the development of the newborn. There is a reduction of oxygen supply to the parts of the body below required for adequate perfusion. At present researchers think about application of a number of regulatory peptides and their constellation to correct the consequences of shock states, including antenatal hypoxia. Cardioprotective effect is achieved due to sufficient energy supply, which helps to maintain normal cardiac contractility. Research and application of new antioxidant drugs in cardiology practice that can enhance the effectiveness of treatment of patients with myocardial infarction are highly relevant.

**Keywords:** antenatal hypoxia, antihypoxant drugs, cardiomyocytes, peptides, neurotransmitters.