

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 14, №2

2015



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.12-004-097-02:616.152.21]-085.27-092.9

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС С РАЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДИФFUЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА

© Сатурская А.С.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Украина, 46000, Тернополь, ул. Чехова, 3

Резюме: В статье приведены результаты и анализ экспериментального исследования концентрации фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза (ДКС) при раннем применении триметазида. Эксперименты проведены на 192 половозрелых белых нелинейных крысах-самцах, которые были разделены на экспериментальные группы с различной устойчивостью к экзогенной гипобарической гипоксии. Экспериментально доказано, что ранняя коррекция экспериментального диффузного кардиосклероза триметазидином в дозе 10 мг/кг, при его введении крысам ежедневно per os с первого дня развития патологии, оказывает тормозное влияние на содержание ФНО- α в сыворотке крови животных. Выявлено, что максимальное увеличение концентрации ФНО- α в сыворотке крови наблюдается на этапе наблюдения 7 сут. диффузного кардиосклероза при коррекции триметазидином с последующим снижением показателя активности воспалительных изменений. Нормализация концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных с высокой устойчивостью к гипоксии к этапу наблюдения 30 сут. диффузного кардиосклероза на фоне триметазида свидетельствует о менее интенсивных воспалительных изменениях в данной группе животных. Учитывая воздействие препарата на интенсивность воспалительных изменений в патогенезе изучаемой патологии, исследование расширяет обоснования терапевтического применения средств, стимулирующих эндогенную кардиопротекцию. Выявленные особенности проанализированы с использованием новейших достижений науки в данной сфере.

Ключевые слова: гипоксия, диффузный кардиосклероз, фактор некроза опухолей-альфа, триметазидин

INFLUENCE OF EARLY APPLICATION OF TRIMETAZIDINE ON TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA CONCENTRATION IN BLOOD SERUM OF RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA AT MODELLING OF DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS

Saturska H.S.

SHEI "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine", Ukraine, 46000, Ternopil, Chekhov St. 3

Summary: The article presents the results of an experimental study of changes of tumor necrosis factor alpha (TNF α) concentration in blood serum at the development of diffuse cardiosclerosis (DCS) in rats with different resistance to hypoxia at early application of trimetazidine. Experiments were done on 192 experimental white male rats which were divided into groups according to their different resistance to exogenous hypobaric hypoxia. Experiments proved that early correction of DCS with 10 mg/kg trimetazidine, when administered per os to rats daily from the first day of disease, has an inhibitory effect on the content of TNF α in blood serum of animals. TNF α concentration in the blood serum of animals is significantly increased after 7 days of modelling of DCS and trimetazidine correction followed by a reduction in the activity of inflammatory changes. Normalization of TNF α concentration in serum of animals with higher resistance to hypoxia at 30-day stage of observation of DCS against the trimetazidine background indicates less intense inflammatory changes in this group of animals. Given the impact of the drug on intensity of inflammatory changes in the pathogenesis of the studied pathology, the research extends the substantiation of therapeutic use of agents stimulating endogenous cardioprotection. The features discovered were analyzed using the latest scientific achievements in the field.

Key words: hypoxia, diffuse cardiosclerosis, tumor necrosis factor alpha, trimetazidine

Введение

Появившиеся в последнее время, данные об успехах медицины в борьбе с сердечнососудистыми заболеваниями [23] вдохновляют ученых экспериментальной [4, 21, 26] и клинической [1, 15, 17] медицины к дальнейшим исследованиям и поискам средств кардиопротекции в разных направлениях. В патогенезе многих сердечных заболеваний, в том числе и кардиосклероза, до сих пор остаются недостаточно изученными некоторые механизмы межклеточных взаимодействий, которые значительно влияют на дальнейшее развитие патологии и определяют исход болезни. Цитокины, в этом аспекте, играют важную роль [4, 9, 19] благодаря их регулирующей функции. Они обеспечивают основу для межклеточных взаимоотношений, ответственных за инициацию, поддержку и потенциальный характер иммунного ответа при развитии воспаления. ФНО- α рассматривается многими учеными как ключевой цитокин [9, 25], поскольку экспрессия ФНО- α запускает каскад клеточных реакций, что, в итоге, приводит к продукции других цитокинов, необходимых для поддержания воспалительного процесса. ФНО- α проявляет способность активировать тканевые и иммунные клетки, индуцируя экспрессию множества цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [9, 25].

Активация продукции цитокинов под влиянием увеличения содержания ФНО- α в первую очередь регулирует развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани. Цитокины также способны воздействовать на иммунную систему, осуществляя взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций [9], что является очень важным условием, определяющим активность и характер течения патологического процесса.

Учитывая значительную роль гипоксии и ишемии в развитии кардиосклероза [11, 16, 20], актуальной задачей является исследование всех звеньев патогенеза кардиосклеротического процесса при раннем применении средств, обладающих свойствами иницировать или усиливать эндогенную кардиопротекцию [4] в зависимости от устойчивости организма к гипоксии [5-7].

В предыдущих работах мы уже изучали некоторые особенности кардиопротекторного эффекта триметазида при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с разной чувствительностью к гипоксии [6] на основании изменений показателей про- и антиоксидантной системы, а также особенности цитокинового профиля и баланса про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс в зависимости от их врожденной устойчивости к гипоксии [5, 7], тогда как влияние эндогенной кардиопротекции на цитокиновое звено и изменения содержания ФНО- α при данной патологии еще не изучены.

Целью нашего исследования является изучение особенностей влияния триметазида на изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови крыс с разной врожденной устойчивостью к гипоксии в патогенезе диффузного кардиосклеротического процесса.

Методика

Экспериментальное исследование проведено на 192 белых лабораторных крысах самцах массой 190-250 г. На протяжении всего периода эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария, получали сбалансированное питание. Эксперименты проводились с соблюдением общих правил и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), и Общих этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001).

Для распределения животных в группы с разной устойчивостью к гипоксии: низкоустойчивые (НГЖ), среднеустойчивые (СГЖ) и высокоустойчивые к гипоксии животные (ВГЖ), использовали методику В.Я. Березовского, которая базируется на определении времени выживания животных в барокамере, при разрежении воздуха до 30 мм рт. ст. (эквивалентно пребыванию на высоте 12000 метров над уровнем моря). Наблюдали за состоянием животного, отмечая время до появления агональных судорог или второго агонального вдоха. Указанный промежуток времени принимали за время выживания животного, которое свидетельствует об индивидуальной устойчивости каждого животного к гипоксии. Описанный тест всем экспериментальным животным проводили дважды с интервалом в две недели.

Животным основных групп моделировали диффузный кардиосклероз (ДКС) по методике Хары М.Р. и Сатурской А.С. [10] путем 2-кратного, с интервалом в 7 сут., введения раствора

адреналина гидротартрата (0,5 мг/кг) внутримышечно и введения 1,0 мл 5% раствора кальция глюконата в расчете на 100 г массы животного интраперитонеально.

Для коррекции патологии вводили водную суспензию триметазида в дозе 10 мг/кг внутрижелудочно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения [2]. Данный препарат также вводили аналогичным способом животным контрольных групп с разной резистентностью к гипоксии (группы «контроль 2»). Животных поэтапно выводили с эксперимента через 7, 14 и 30 суток после моделирования ДКС по 8 особей каждой группы. Параллельно проводили моделирование патологии без коррекции (группы «контроль 1» и экспериментальные группы животных с разной устойчивостью к гипоксии по 8 особей каждой группы).

Эвтаназию животных осуществляли путем тотального кровопускания под общей анестезией с помощью интраперитонеального введения тиопентала натрия (50 мг/кг). В сыворотке крови определяли концентрацию ФНО- α [8] методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов "ELISA Kit for Rat Uscn, Life Science Inc" в соответствии с инструкциями фирмы-производителя на анализаторе STAT-FAX и выражали в нг/л.

В качестве объективного критерия эффективности экспериментальной модели использовали морфологическое исследование миокарда для выявления соединительнотканых элементов с помощью окраски гистологических препаратов по Масону [3] на этапе 30 сут. ДКС.

Статистическая обработка результатов выполнена в отделе системных статистических исследований ГБУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины" в программном пакете Statsoft STATISTICA 6.0. («Statsoft», США) с использованием непараметрических методов оценки полученных данных. Рассчитывали значение средней арифметической выборки (M) и стандартной ошибки среднего (m). Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между величинами считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для верификации эффективности экспериментальной модели через 30 суток с момента моделирования ДКС проводили гистологическое исследование миокарда, с помощью которого было выявлено, что на микропрепаратах сердец животных контрольных групп (приложение 1, рис. 1-А), независимо от устойчивости к гипоксии, соединительная ткань представлена очень незначительно в виде тонких коллагеновых волокон.

На микропрепаратах сердец животных со смоделированным ДКС (приложение 1, рис. 1-Б) было выявлено очаговый кардиосклероз, периваскулярный склероз, гиперэластоз внутренней мембраны сосудов микроциркуляторного русла, гипертрофию кардиомиоцитов, диффузное разрастание соединительной ткани. Все вышеперечисленные признаки наиболее выражены у НГЖ и указывают на наиболее интенсивное развитие ДКС у животных с низкой устойчивостью к гипоксии, что подтверждается результатами, полученными нами в ходе других экспериментов [5-7].

Экспериментальное исследование показало, что введение триметазида животным контрольных групп с различной устойчивостью к гипоксии достоверно не повлияло на концентрацию ФНО- α в сыворотке крови, однако были выявлены статистически значимые изменения при моделировании ДКС и проведении метаболической терапии триметазидином.

Развитие кардиосклероза при коррекции триметазидином сопровождалось повышением содержания ФНО- α в сыворотке крови крыс на первом этапе наблюдения (7 сут. ДКС) во всех группах животных: у НГЖ этот показатель был в 2,9 раза ($p < 0,001$) (табл. 1), у СГЖ - в 2,1 раза ($p < 0,001$), у ВГЖ - в 1,6 раза ($p < 0,01$) больше, чем в соответствующих контрольных группах, которым вводили только препарат для коррекции.

При дальнейшем развитии кардиосклеротических изменений наблюдалась менее интенсивная продукция ФНО- α , чем на этапе инициации кардиосклеротических изменений, но во всех группах животных показатель был выше уровней контрольных групп. На этапе наблюдения 14 суток ДКС у НГЖ концентрация ФНО- α в сыворотке крови была в 2,7 раза ($p < 0,001$) больше, чем в соответствующей контрольной группе. У СГЖ этот показатель был в 2,0 раза ($p < 0,001$) больше, чем в контрольной группе животных, а у ВГЖ - в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе контрольных животных с высокой устойчивостью к гипоксии.

Таблица 1. Концентрация ФНО- α , нг/л в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии на этапах развития диффузного кардиосклероза на фоне триметазида, ($M \pm m$)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль 1 (интактные) (n=8)	Контроль 2 (триметазидин) (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС		
			7 сут. (n=8)	14 сут. (n=8)	30 сут. (n=8)
Низкая	1,44 \pm 0,09	1,41 \pm 0,11	4,05 \pm 0,22 p<0,001	3,78 \pm 0,21 p<0,001	3,40 \pm 0,16 p<0,001
Средняя	1,41 \pm 0,11	1,40 \pm 0,12	2,88 \pm 0,14 p<0,001	2,78 \pm 0,13 p<0,001	2,51 \pm 0,21 p<0,01
Высокая	1,25 \pm 0,11	1,26 \pm 0,13	2,00 \pm 0,13 p<0,01	1,74 \pm 0,14 p<0,05	1,58 \pm 0,15

Примечание. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю группы животных «контроль 2» с соответствующей устойчивостью к гипоксии

На этапе сформированного кардиосклероза (30 сут. ДКС) у НГЖ концентрация ФНО- α в сыворотке крови была в 2,4 раза ($p < 0,001$) больше, чем в соответствующей контрольной группе. У СГЖ этот показатель был в 1,8 раза ($p < 0,001$) больше, чем в соответствующей контрольной группе, а у ВГЖ достоверных отличий от группы контроля не зафиксировано.

Сравнение концентрации ФНО- α в сыворотке крови в контрольных группах животных с различной устойчивостью к гипоксии, которым вводили триметазидин, показало, что достоверных отличий за этим показателем не наблюдалось. При развитии экспериментального кардиосклероза и его коррекции триметазином, на этапе наблюдения 7 суток ДКС концентрация ФНО- α в сыворотке крови группы НГЖ была больше, чем у СГЖ на 40,6% ($p < 0,01$), а у ВГЖ этот показатель был на 30,6% ($p < 0,01$) меньше, чем у СГЖ. Различие между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии на данном этапе: показатель в 2,03 раза ($p < 0,001$) больше у НГЖ. На этапе наблюдения 14 сут. ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови у НГЖ было больше, чем животных со средней устойчивостью к гипоксии на 36,0% ($p < 0,01$). У животных с высокой устойчивостью к гипоксии этот показатель был ниже, чем в группе СГЖ на 36,4% ($p < 0,01$). Различие между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии по показателю концентрации ФНО- α в сыворотке крови на данном этапе составляло 2,17 раза ($p < 0,001$). К этапу наблюдения 30 сут. ДКС содержание ФНО- α в сыворотке крови у НГЖ было больше, чем животных со средней устойчивостью к гипоксии на 35,5% ($p < 0,05$), а у ВГЖ этот показатель был на 37,1% ($p < 0,01$) меньше, чем у СГЖ. На данном этапе у животных с низкой устойчивостью к гипоксии изучаемый показатель был в 2,15 раза ($p < 0,001$) больше, чем у животных с высокой устойчивостью к гипоксии.

При раннем применении триметазида сравнение концентрации ФНО- α в сыворотке крови крыс на этапах развития ДКС 7, 14 и 30 сут. с таковыми у животных, которые не получали препарат для коррекции, показали, что концентрация исследуемого цитокина увеличивалась менее интенсивно, чем без коррекции. Тем не менее, достоверными эти отличия оказались только на этапе наблюдения 7 сут. ДКС у животных с низкой устойчивостью к гипоксии: концентрация ФНО- α в сыворотке крови крыс, которые получали триметазидин была на 12,5% ($p < 0,05$) меньше (рис. 2), чем у животных, не получавших препарат для коррекции.

Результаты исследования позволили выявить закономерность, что на всех этапах наблюдения при развитии ДКС на фоне триметазида содержание ФНО- α в сыворотке крови у животных с низкой устойчивостью к гипоксии удерживалось выше, а у животных с высокой устойчивостью к гипоксии – ниже уровня показателя среднеустойчивых к гипоксии животных.

В последние годы была доказана роль целого ряда эндогенных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца [1, 4]. Ведущую роль среди этих механизмов отводят нейрогуморальным системам, таким, как ренин-ангиотензиновая, симпато-адреналовая, эндотелиновая система цитокинов. Повышение в крови больных с хронической сердечной недостаточностью содержания провоспалительных цитокинов подтверждает теорию существования системного воспалительного ответа у этой категории больных [1, 17].

Результаты данного исследования указывают на целесообразность и значимость раннего применения триметазида при ишемической болезни сердца, поскольку в модели, использованной для экспериментального исследования, именно ишемия и гипоксия являются ведущими звеньями патогенеза кардиосклеротического процесса. Анализ изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных, получавших метаболическую терапию, по

сравнению с таковым у нелеченых животных, показал наличие терапевтического эффекта при применении триметазида в раннем периоде развития кардиосклеротического процесса.

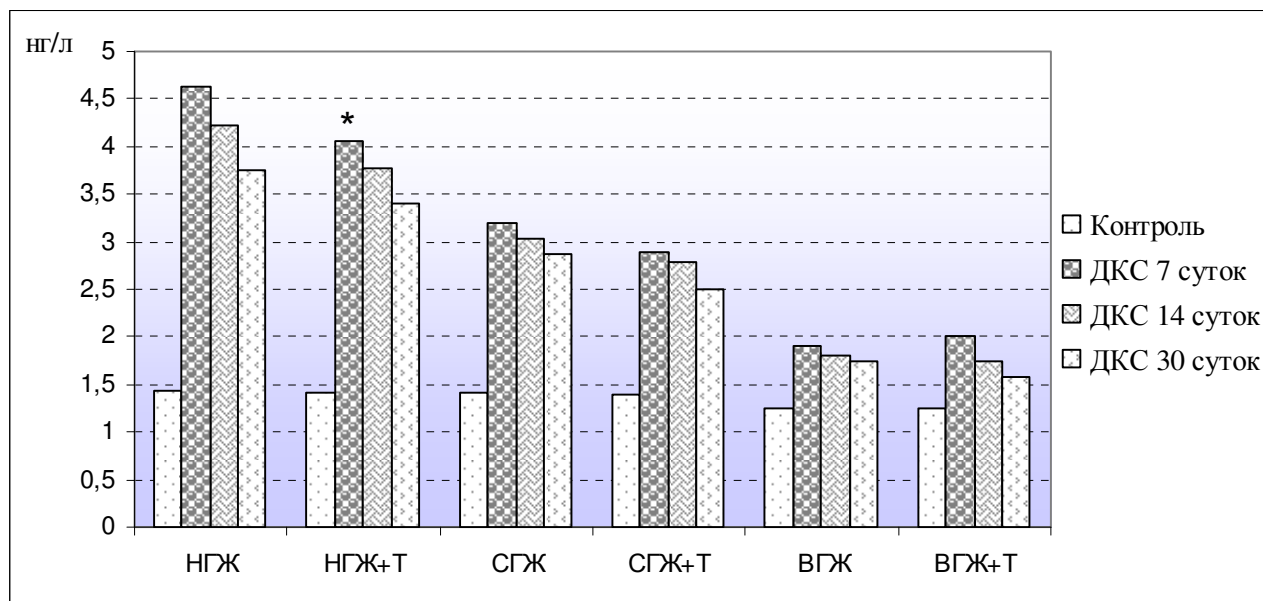


Рис. 2. Динамика концентрации ФНО-α в сыворотке крови у животных с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза (ДКС) без коррекции и на фоне триметазида. Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия показателя по отношению к показателю группы животных с соответствующей устойчивостью к гипоксии, которые не получали препарат для коррекции

В научной литературе имеются данные об отсутствии положительного эффекта от применения триметазида у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического генеза, полученные в ходе рандомизированного исследования [22]. Прием этого препарата в дозе 35 мг дважды в сутки в течение 6 мес. не сопровождался улучшением качества жизни этих пациентов, не приводил к уменьшению функционального класса сердечной недостаточности, не способствовал увеличению фракции выброса левого желудочка, а также не изменял характер потребления кислорода миокардом этих пациентов [22]. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, в некоторой степени объясняют отсутствие эффекта при применении препарата в поздние сроки, когда фиброз миокарда уже развился. При исследуемой экспериментальной модели, прототипом для которой служит ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, это еще раз подтверждает целесообразность раннего применения метаболической терапии. Известно, что триметазидин имеет выраженное метаболическое действие, поскольку селективно ингибирует 3-кетоацил КоА-тиолазу – ключевой фермент β-окисления свободных жирных кислот и повышает активность пируватдегидрогеназы – фермента, принимающего участие в окисления глюкозы [4, 13]. В результате происходит метаболическое переключение – снижение использования липидных субстратов для выработки АТФ и увеличение потребления глюкозы [4, 13, 18]. Это способствует уменьшению активности ПОЛ, тормозит реализацию так называемой «липидной триады», предупреждает и уменьшает интенсивность повреждение биомембран. Наши предыдущие исследования доказали, что применение триметазида снижает концентрацию продуктов ПОЛ [6], которые при развитии патологии вызывают повреждение клеток и мембран внутриклеточных органелл, в частности, митохондрий.

Снижение концентрации ФНО-α является результатом снижения активации тех клеток, которые участвуют в его продукции: чаще всего это макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, а также эндотелиоциты и клетки, подвергавшиеся воздействию ишемии и реперфузии. В этом кроется еще один очень важный механизм действия метаболической терапии триметазида, который можно рассматривать как предупредительный [4]. Это позволяет уменьшить проявления феномена постстрессорной ригидности миокарда, повысить резистентность сердца к гипоксии.

Среди других «точек приложения» триметазида получены убедительные данные о снижении им активности электронного митохондриального комплекса II, а также об улучшении работы I митохондриального комплекса. При этом восстанавливается окислительно-восстановительный

баланс и митохондриальный мембранный потенциал при экспериментальной сердечной недостаточности [12].

Анализ полученных результатов по оценке содержания ФНО- α в сыворотке крови животных, которым моделировали ДКС на фоне триметазида, представляет значительный интерес, ввиду того, что этот цитокин является одним из центральных цитокинов, которые принимают участие в обеспечении патофизиологических механизмов при различных заболеваниях. Ученые довели, что ФНО- α может влиять на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеточных мишеней [24], а также индуцировать апоптоз и ремоделирование миокарда [25]. Сигнал к апоптозу проводится с участием специфического участка рецепторов группы ФНО, так называемого «домена смерти» (death domain). Дифференцировочный сигнал, приводящий к выбору пути развития либо терминальной дифференцировки клеток, осуществляется с участием внутриклеточных белков STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции). G-белки участвуют в передаче сигнала от хемокинов, что приводит к усилению миграции и адгезии клеток. Существует несколько вариантов проявления биологической активности в зависимости от участия различных внутриклеточных систем в передаче сигнала от рецептора, что связано с особенностями конкретных клеток-мишеней [14].

ФНО- α может и сам быть причиной окислительного стресса, посредством активации фосфолипазы A_2 , которая стимулирует образование эйкозаноидов, ингибирующих фермент митохондриальную MnSOD. Этот фермент метаболизирует супероксид-анион, поэтому при его ингибировании происходит накопление супероксид-анионов и повреждение митохондриальной мембраны. Умеренное, но не чрезмерное, увеличение содержания ФНО- α и других провоспалительных цитокинов на начальном этапе развития патологии следует рассматривать как положительное явление, поскольку цитокины стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани [9, 24]. Полученные данные свидетельствуют об угнетении триметазидом повышенной продукции ФНО- α при развитии ДКС на первом этапе наблюдения. Результаты показали, что наименее интенсивная продукция ФНО- α при коррекции триметазидом ДКС была у высокоустойчивых к гипоксии животных.

Известно, что гипоксические влияния также ведут к значительным кардиосклеротическим изменениям при старении организма. В этой области исследования [16] показали, что возрастные изменения сопровождаются соответствующими изменениями в системе HIF, которые лежат в основании пониженной способности пожилых людей справляться с гипоксией. Есть также некоторые свидетельства того, что HIF функционально связанные с самим процессом старения [16]. Основными точками воздействия HIF-1 α при этом являются: непосредственная регуляция фиброгенеза, контроль эпитеально-мезангиальной трансформации, модуляция процессов воспаления [20], чем и можно объяснить различия между животными с разной устойчивостью к гипоксии. Интересные научные данные были получены в ходе исследований протекторного эффекта триметазида на мезенхимальные стволовые клетки костного мозга при моделировании гипоксии и местной ишемии миокарда [26]. При применении мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для лечения экспериментального инфаркта миокарда на фоне введения триметазида были получены доказательства улучшения выживания клеток, угнетение апоптоза путем снижения концентрации протеинов Bcl-2, Вах, снижение содержания ФНО- α и С-реактивного протеина в сыворотке крови [26].

Поскольку ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином и относится к группе факторов роста и дифференцировки T и B лимфоцитов, данное экспериментальное исследование открывает дальнейшие перспективы по изучению реакции других про- и противовоспалительных цитокинов, а также реакции иммунной системы у животных с разной резистентностью к гипоксии на различных этапах развития кардиосклеротического процесса на фоне триметазида.

Выводы

1. Ранняя коррекция экспериментального диффузного кардиосклероза триметазидом в дозе 10 мг/кг, при его введении крысам ежедневно per os с первого дня развития патологии, оказывает тормозное влияние на содержание ФНО- α в сыворотке крови животных.
2. Динамика изменения концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных с разной устойчивостью к гипоксии имеет такой же характер, как и без коррекции, но показатель увеличивается менее интенсивно. Максимальное увеличение концентрации ФНО- α в сыворотке крови наблюдается на этапе наблюдения 7 суток диффузного кардиосклероза при коррекции

триметазидином с последующим снижением показателя активности воспалительных изменений.

3. Интенсивность увеличения концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных в группах с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного кардиосклероза на фоне триметазидина неодинаковая: наибольшая – у низкоустойчивых к гипоксии животных и наименьшая – у высокоустойчивых к гипоксии животных, что играет решающую роль в интенсивности кардиосклеротического процесса.
4. Нормализация концентрации ФНО- α в сыворотке крови животных с высокой устойчивостью к гипоксии к этапу наблюдения 30 суток диффузного кардиосклероза на фоне триметазидина свидетельствует о менее интенсивных воспалительных изменениях в данной группе животных и подтверждает их заведомо более выгодное положение в отношении устойчивости к гипоксическому повреждению и способности к репарации.

Литература

1. Александрова Е.Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты // Кардиология. – 2013. – Т.53, №7. – С. 40-44.
2. Данченко А.П., Пентюк О.О. Влияние триметазидина, тиотриазолина, таурина и убихинона на гипохолестеринемическое действие симвастатина у крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией // Фармакология та врачебная токсикология. – 2008. – №5/6. – С. 63-68.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники – Л.: Медицина, 1969. – 422 с.
4. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. А.А. Мойбенко – Киев: Наукова думка, 2008. – 520 с.
5. Сатурская А.С. Особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс в зависимости от их врожденной устойчивости к гипоксии // Электронный математический и мед.-биол. журнал. – Математич. морфология. // Т.14, Вып.1. – 2015. – URL:<http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-45-html/saturskaya/saturskaya.htm>
6. Сатурская А.С. Особенности кардиопротекторного эффекта триметазидина при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с различной степенью чувствительности к гипоксии // Вест. Витебского ГМУ. – 2015. – Т.14, №1. – С. 28-34.
7. Сатурская А.С., Бондаренко Ю.И., Пелых В.Е. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии // J. of Education, Health and Sport. – 2015. – V.5, N2. – С. 66-78.
8. Сенников С.В., Силков А.Н. Методы определения цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №1. – С. 22-27.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – №2. – С. 16-22.
10. Хара М.Р., Боднар Я.Я., Сатурская А.С., Пелых В.Е. Способ моделирования диффузного кардиосклероза // Украина, № u 2011 08088. – 2011.
11. Caretti A., Morel S., Milano G. et al. Heart HIF-1 α and MAP kinases during hypoxia: are they associated in vivo? // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2007. – V.232, N7. – P. 87-94.
12. Dedkova E.N., Seidlmayer L.K., Blatter L.A. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2013. – V.59, N1. – P. 41-54.
13. Gupta R., Sawhney J.P., Narain V.S. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – V.5, N5. – P. 325-329.
14. Heim M. The Jak-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus // Eur. J. Clin. Invest. – 1996. – V.26, N1. – P. 1-12.
15. Iglezias S.D., Benvenuti L.A., Calabrese F. et al. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium // Virchows Arch. – 2008. – V.453, N3. – P. 233-241.
16. Katschinski D.M. Is there a molecular connection between hypoxia and aging? / Exp. Gerontol. – 2006. – V.41, N5. – P. 482-484.
17. Kuusisto J., Kärjä V., Sipola P. et al. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // Heart. – 2012. – V.98, N13. – P. 1007-1013.
18. Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // Coron. Artery Dis. – 2003. – V.14, N2. – P. 171-179.
19. Nian M., Lee P., Khaper N. et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodelling // Circ. Res. – 2004. – V.94, N1. – P. 1543-1553.

20. Niemi H., Honkonen K., Korpisalo P. et al. HIF-1 α and HIF-2 α induce angiogenesis and improve muscle energy recovery // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – V.44, N10. – P. 989-999.
21. Song Z., Bai J., Zhang L. et al. Effects of telmisartan on inflammation and fibrosis after acute myocardial infarction in rats // *Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2014. – V.94, N33. – P. 2628-2633.
22. Winter J.L., Castro P.F., Quintana J.C. et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study // *J. Card. Fail.* – 2014. – V. 20, N. 3. – P. 149-154.
23. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K. et al. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V.371, №1. – P. 818-827.
24. Neuhoff S., Moers J., Rieks M. et al. Proliferation, differentiation and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro // *Experimental Hematology.* – 2007. – V.35, N1. – P. 1119-1131.
25. Haudek S.B., Taffet G.E., Schneider M.D. et al. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways // *J. Clin. Invest.* – 2007. – V.117, N9. – P. 2692-2701.
26. Xu H., Zhu G., Tian Y. Protective effects of trimetazidine on bone marrow mesenchymal stem cells viability in an ex vivo model of hypoxia and in vivo model of locally myocardial ischemia // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2012. – V.32, N1. – P. 36-41.

Информация об авторе

Сатурская Анна Степановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины». E-mail: saturska.gs@gmail.com