

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Фармацевтический факультет

РАДЬКО СТЕПАН ВЛАДИМИРОВИЧ

ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ПРОГРАММИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ КАРДИОМИОЦИТОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ МИОКАРДА

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

По специальности 060108 – фармация – квалификация провизор

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
д.м.н., профессор

С.В. Оковитый

Руководитель работы:
к.б.н., старший преподаватель

Д.Ю. Ивкин

Рецензент: к.б.н., научный сотрудник лаборатории
лекарственной токсикологии ФГБУН ИТ ФМБА РФ

М.М. Любишин

Дипломник: студент V курса 396 группы
фармацевтического факультета

С.В. Радько

Санкт-Петербург
2014 г

Актуальность темы

- * Несмотря на богатый арсенал современных фармакологических средств и хирургических методов коррекции ХСН, смертность от данной патологии остаётся высокой.
- * 70% мужчин и 63% женщин с диагнозом ХСН умирают в течение 6 лет после появления первых клинических признаков заболевания.
- * 57% фатальных исходов в общей структуре смертности в РФ обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цели и задачи исследования

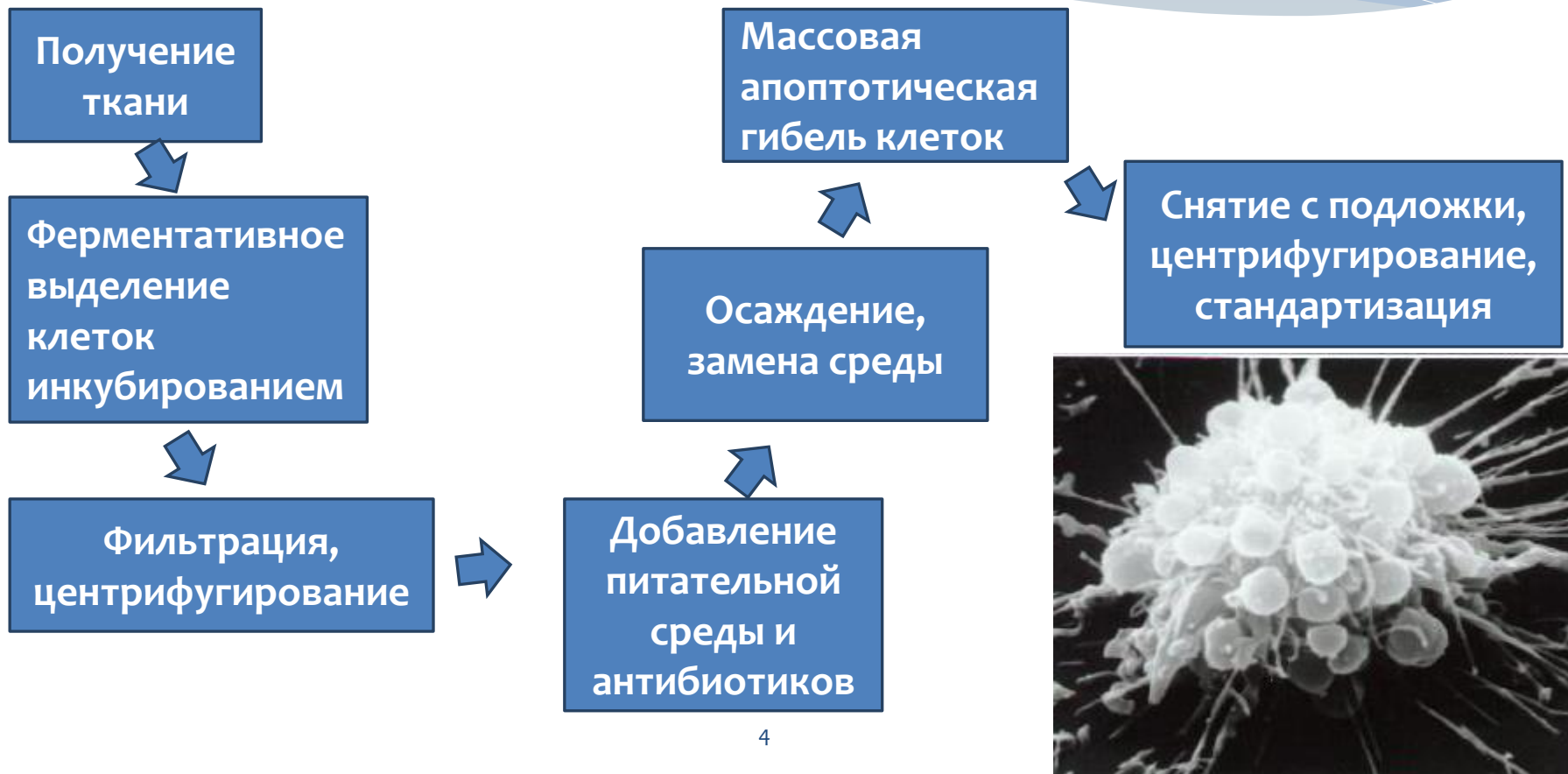
Цель работы: оценить влияние апоптозных тел на сократительную способность миокарда в острый период ИМ, при ХСН и старении.

Задачи исследования:

- * 1. Оценка влияния АпТ К на клиническую картину крови ;
- * 2. Оценка влияния АпТ К на сократительную способность миокарда у животных различного возраста;
- * 3. Оценка влияния АпТ К на сократительную способность в период острого инфаркта миокарда;
- * 4. Оценка влияния АпТ К и АпТ Ф на продолжительность жизни у крыс с доксорубициновой ХСН и функциональных изменений сердца с помощью ЭхоКГ в сравнении с референс-препаратом;

Апоптозные тела кардиомиоцитов

Схема получения



Методы исследования

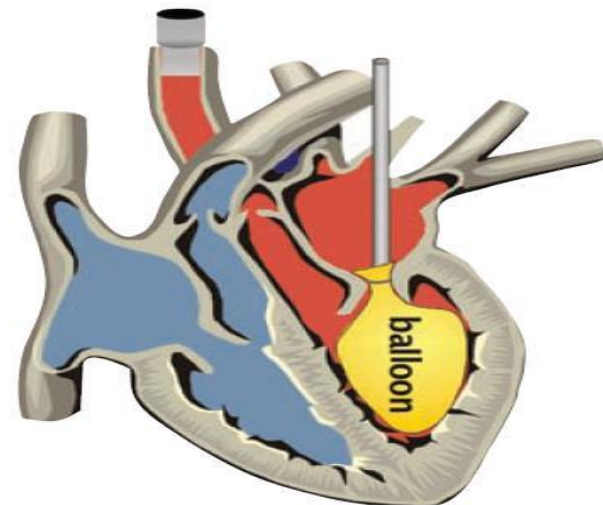
Оценка влияния на клиническую картину крови

- * Взятие крови на анализ до введений
- * Введение АпТ К пятикратно в течении 10 дней в дозе 0.3мг/кг
- * Введение 1мл изотонического р-ра NaCl - контроль
- * Взятие крови на 11 день
- * Для анализа крови использовался гемоанализатор Abacus Vet



Оценка влияния на сократимость миокарда у животных различного возраста

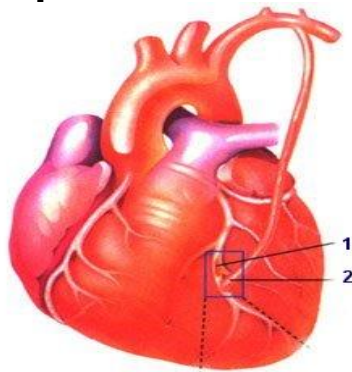
- * Введение АпТ К «старым» крысам (400-450г) в дозе 0.3мг/кг пятикратно в течении 10 дней
- * Введение 1мл изотонического р-ра NaCl «молодым» крысам (200-250г) и «старым» крысам – контроль
- * Забор сердец по окончании курса и оценка сократимости по Лангендорфу



Модели ХСН

Перевязка левой коронарной артерии

- * Хирургическая операция, наложение проленовой лигатуры на коронарную артерию – моделирование ИМ
- * Введение АпТ К на 3,7 и 10 сутки после ИМ в дозе 0.3 мг/кг
- * Введение NaCl 1 мл - контроль
- * Забор сердец на 28ой день и оценка сократимости по Лангендорфу



Доксорубициновая модель ХСН

- * 6-ти кратное введение Доксорубицина (Тева) в течении 2х недель в курсовой дозе 15мг/кг
- * Начало введения АпТ К, АпТ Ф и референс-препаратов в течении 30 дней ч/з месяц после окончания курса доксорубицина
- * Оценка продолжительности жизни, ЭхоКГ



Инструментальные методы

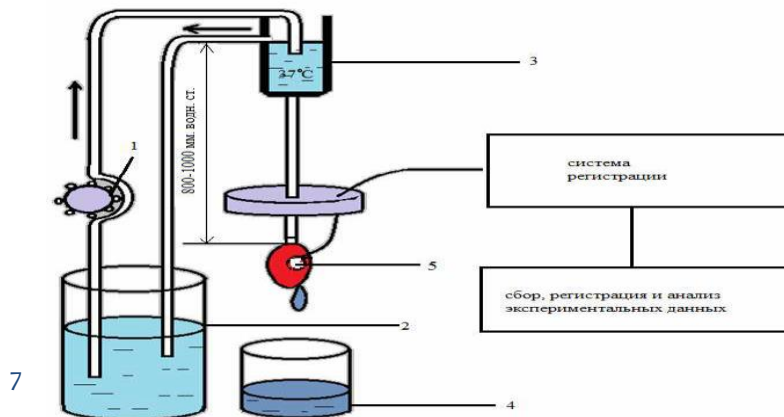
ЭхоКГ

- * MyLabTouchSL 3116 ; Esaot; Италия с линейным датчиком
- * Наркоз хлоралгидратом (400мг/кг внутрибрюшинно)
- * В-режим (двумерное сканирование) - измерения и качественная оценка структурно-функциональных изменений сердца
- * М-режим (одномерное сканирование) оценка размеров, характера ремоделирования и функции левого желудочка



Перфузия по Лангендорфу

- * Приготовление модифицированного р-ра Кребса-Хенселейта
- * Перфузия ч/з канюлю
- * Введение датчика в левый желудочек
- * 10 минутная стабилизация
- * 30 минутная ишемия
- * 60 мин – оценка реперфузии
- * Регистрация гемодинамических показателей была проведена с помощью программного обеспечения PhysExp

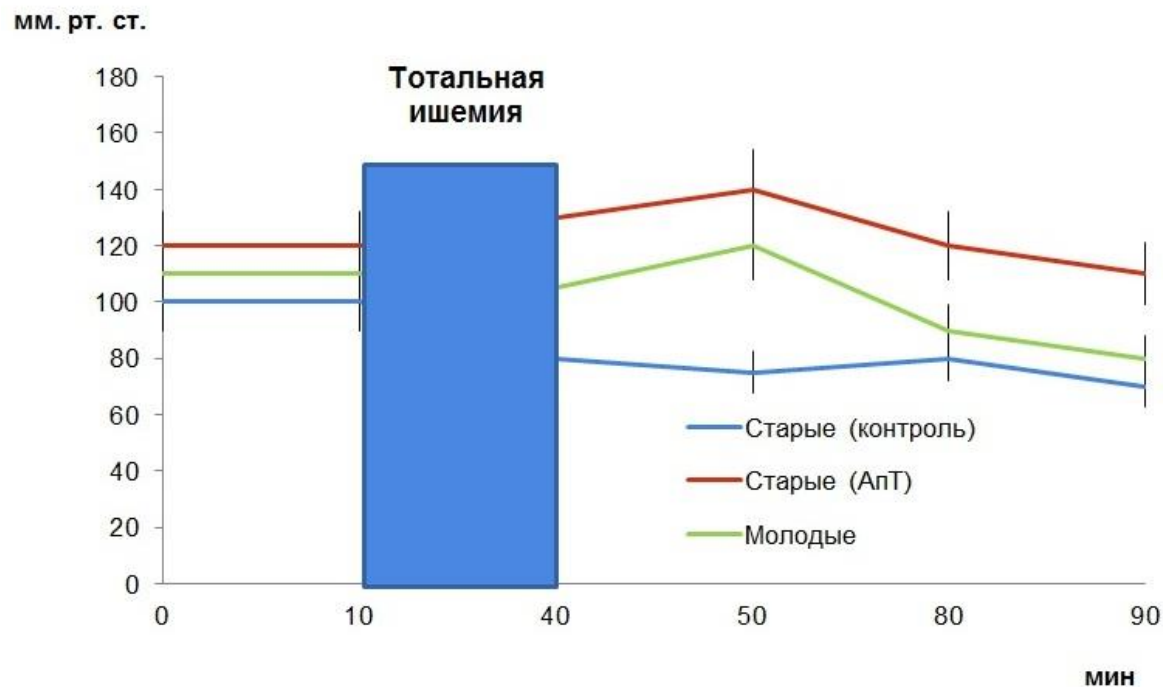


Влияние на картину крови

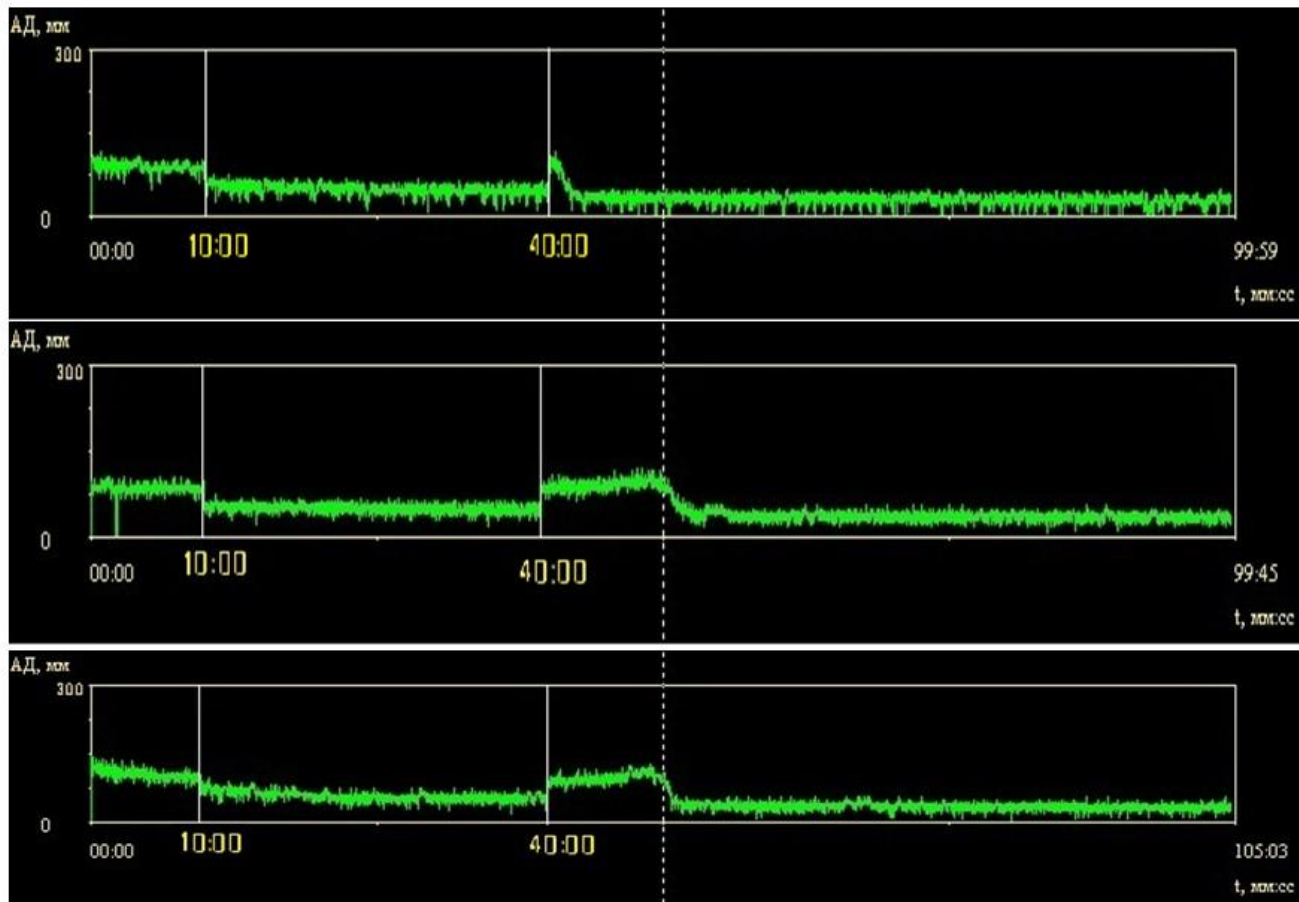
| Параметр | Контроль | | АпТ К | |
|------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | До | После | До | После |
| Лейкоциты ($10^9 / л$) | 7.74± 0.56 | 6.42±0.63 | 5.87±0.54 | 6.32±0.6 |
| Лимфоциты ($10^9 / л$) | 5.73±0.2 | 5.36±0.3 | 4.62±0.27 | 5.18±0.3 |
| Моноциты ($10^9 / л$) | 0.47±0.2 | 0.11±0.03 | 0.14±0.07 | 0.26±0.08 |
| Гранулоциты ($10^9 / л$) | 1.54±0.31 | 0.96±0.28 | 1.11±0.28 | 2.88±0.33 |
| Лимфоцитов (%) | 74.0±0.45 | 83.4±0.38 | 78.7±0.41 | 69.6±0.36 |
| Моноцитов (%) | 6.1±1.9 | 1.7±0.2 | 2.3±0.1 | 2.5±0.11 |
| Гранулоцитов (%) | 19.0±2.2 | 14.9±1.9 | 18.9±1.95 | 27.9±2.4 |
| Эритроциты ($10^{12} / л$) | 7.43±0.2 | 7.48±0.22 | 8.37±0.3 | 6.89±0.21 |
| Гемоглобин (г/л) | 140±5 | 131±8 | 141±6 | 134±4 |

Оценка сократительной способности у крыс различного возраста

Максимальное систолическое давление в левом желудочке сердца различных групп крыс



Усиление сократительной способности миокарда при введении апоптозных тел кардиомиоцитов



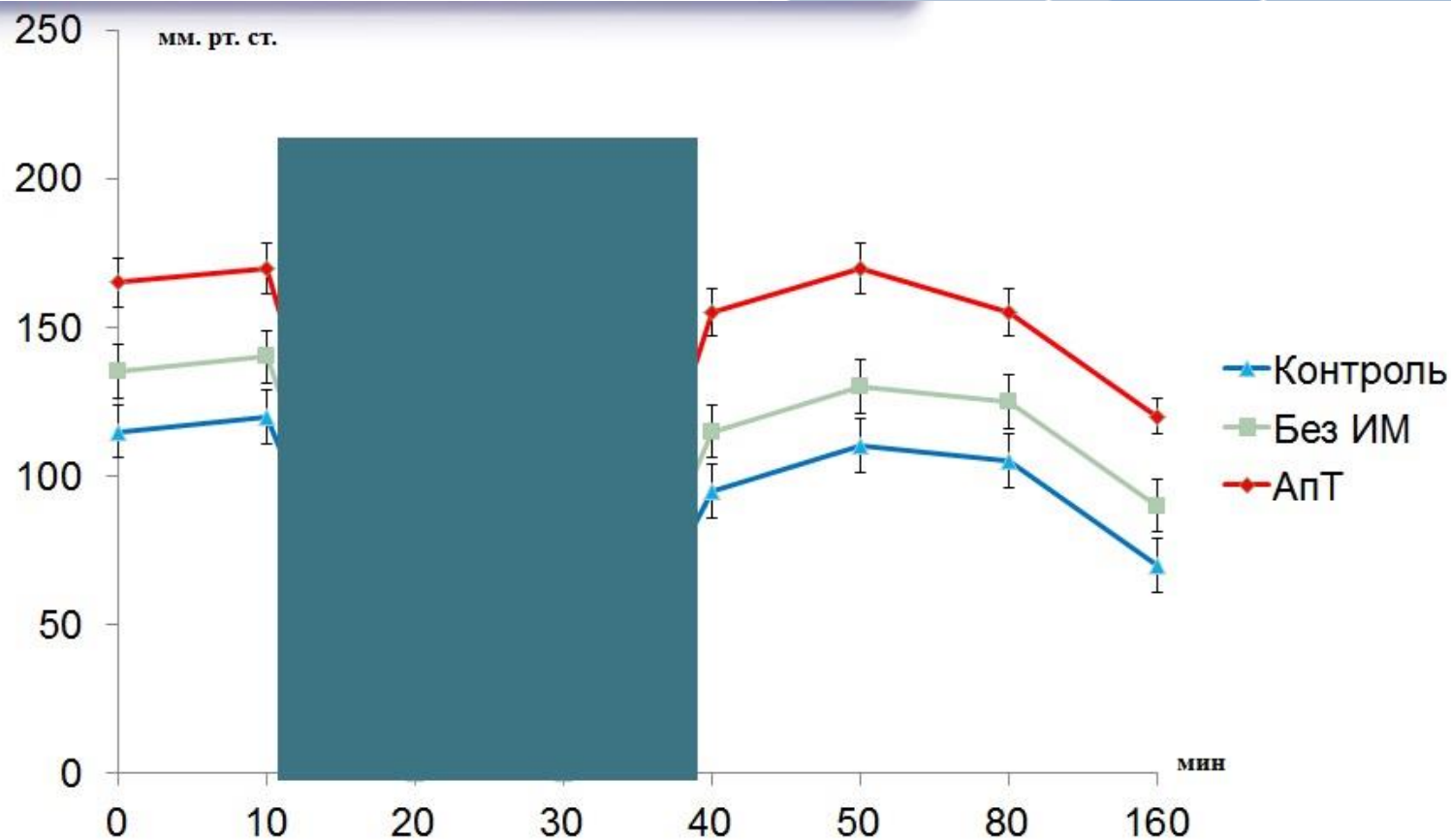
Старые крысы
(400-450 г)

Старые крысы
+ введение АпТ
(400-450 г)

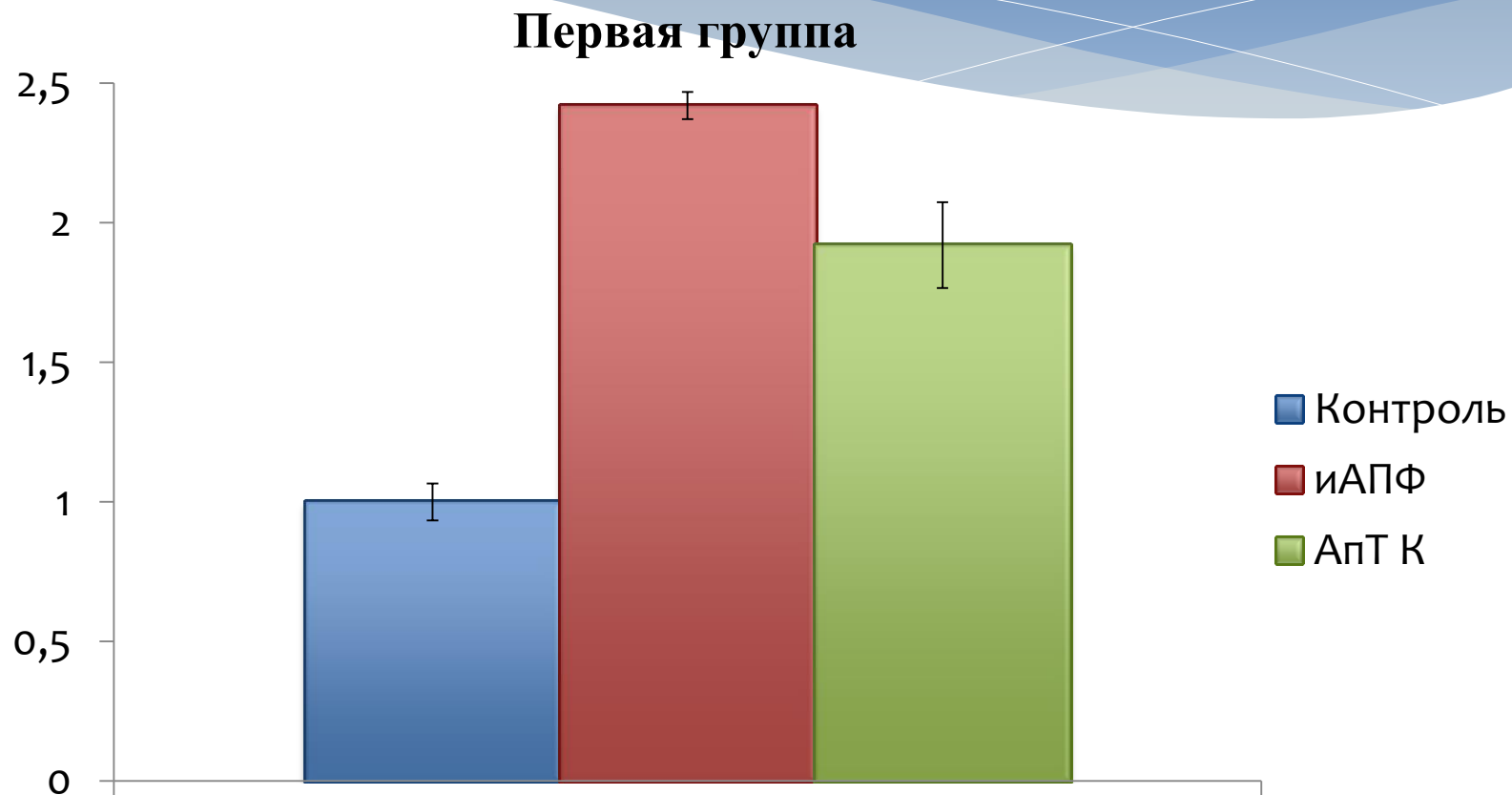
Молодые крысы
(200-220 г)

Результаты перфузии при перевязке ЛКА

Изменение давления в левом желудочке различных групп крыс

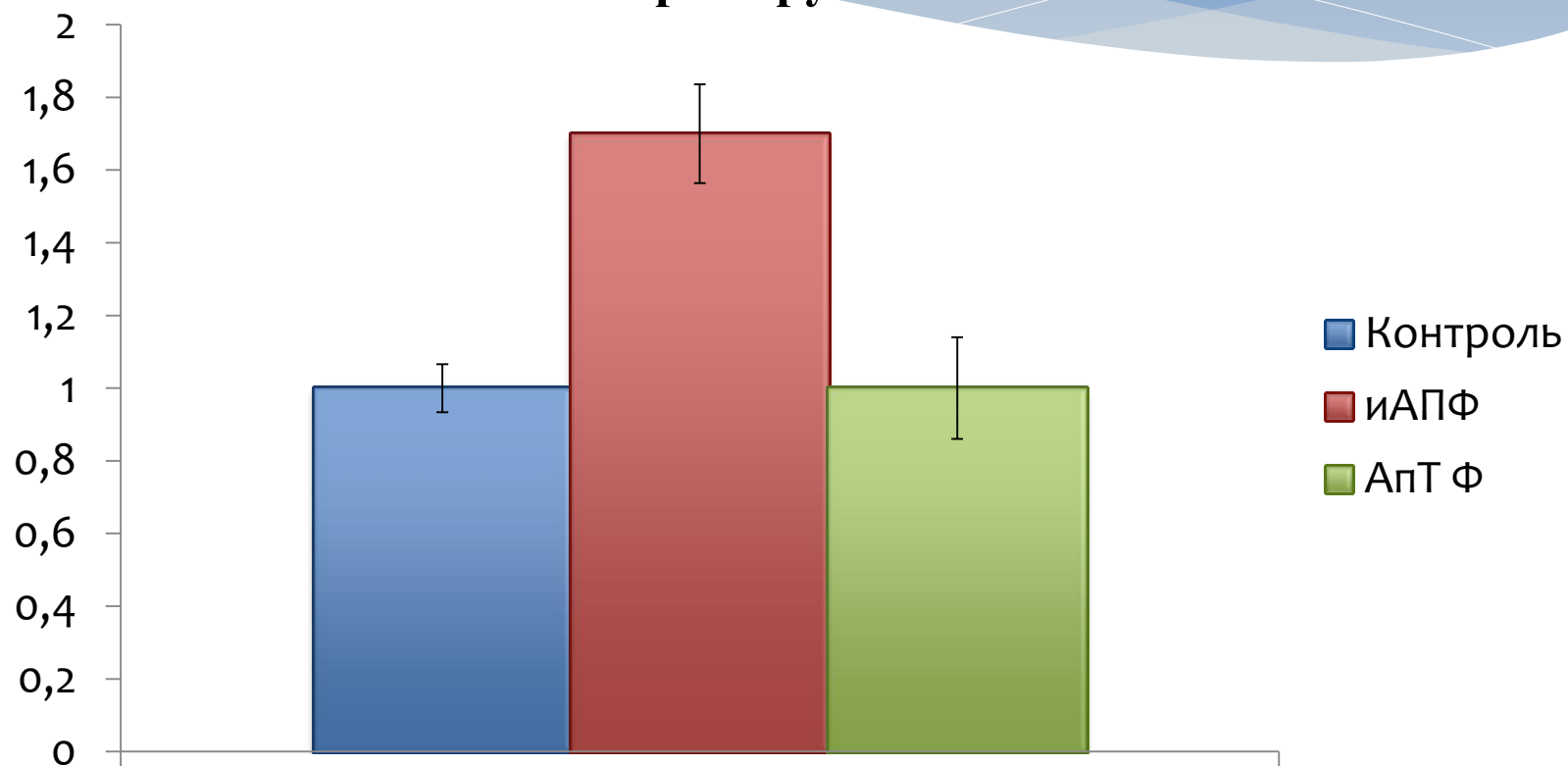


Влияние АпТ К на продолжительность жизни крыс при ДХСН



Влияние АпТ Ф на продолжительность жизни крыс при ДХСН

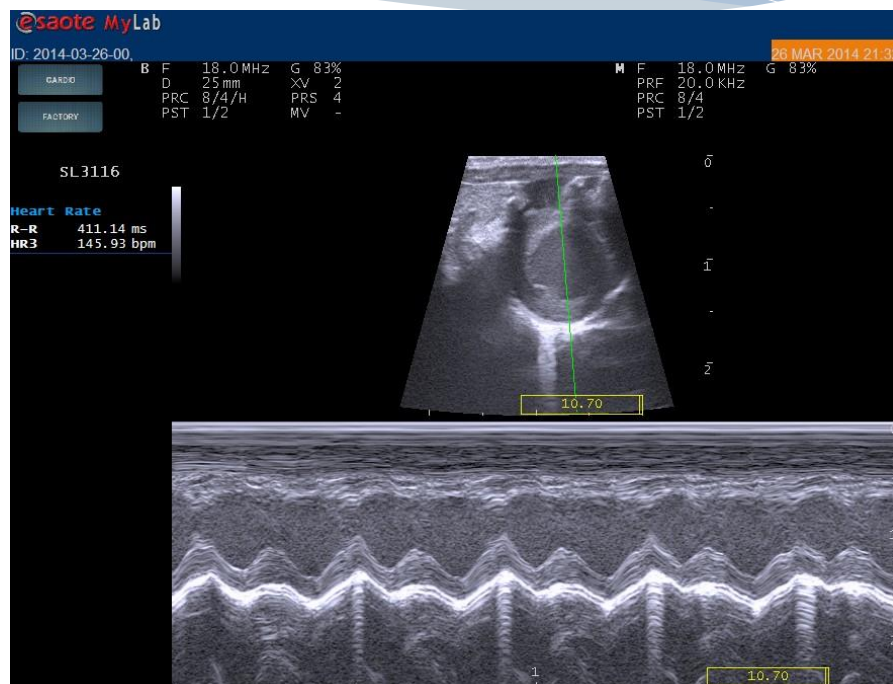
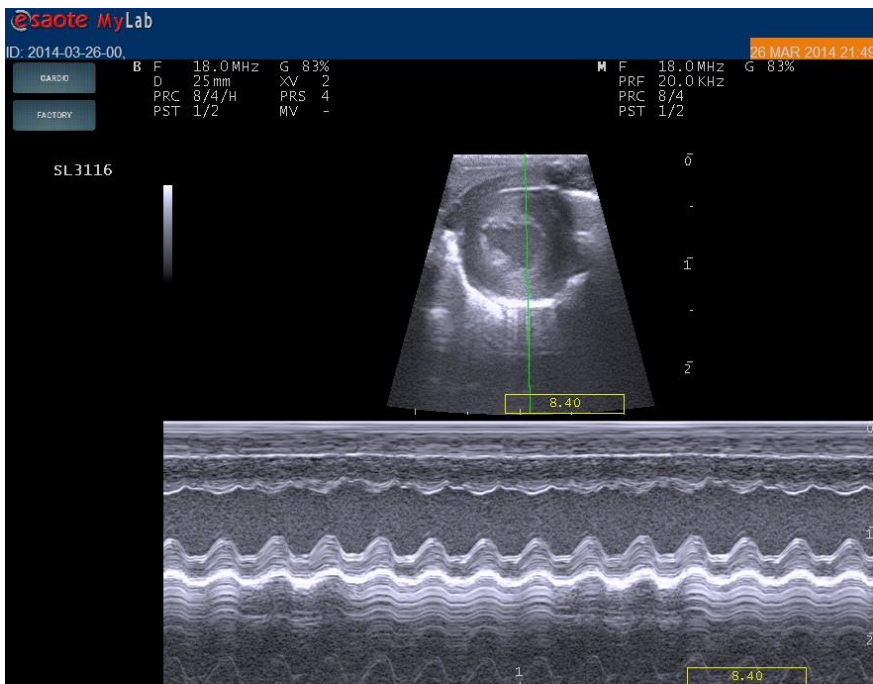
Вторая группа



Результаты ЭхоКГ второй группы

КДРлж , КСРлж
Контроль

КДРлж , КСРлж
АпТ Ф



Выводы:

- * 1. Инъекции АпТ К не влияют на клиническую картину крови.
- * 2. Внутривентрикулярное введение АпТ К «старым» крысам увеличивает сократительную способность миокарда, повышая ее до значений, характерных для миокарда «молодых» животных массой 200-250 г.
- * 3. При введении АпТ К во время основных этапов пост-ИМ ремоделирования отмечается повышение сократимости миокарда и увеличение силы и продолжительности реперфузии при ишемии.
- * 4. На модели доксорубициновой ХСН внутривентрикулярные инъекции АпТ К увеличивали продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем. АпТ К по эффективности уступали референс-препарату фозиноприлу.