

УДК 616.1-092.9-03:[591.112.2(23.01):612.393.1] (575.2) (04)

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ У РЕАДАПТИРУЮЩИХСЯ К НИЗКОГОРЬЮ КРЫС И ПРИМЕНЕНИИ МИЛДРОНАТА

*В.М. Петров*

Проанализировано нарушение процессов сократимости, возбудимости и проводимости при длительном употреблении алкоголя. Рассмотрено положительное влияние на эти функции милдроната с использованием электрокардиограммы.

*Ключевые слова:* алкогольная кардиомиопатия; ЭКГ; милдронат; реадaptация; низкогорье.

Почти все больные хроническим алкоголизмом страдают той или иной формой сердечной патологии, которая зачастую является причиной внезапной смерти. Наиболее часто встречается алкогольная артериальная гипертензия и алкогольная кардиомиопатия. У больных нарушается метаболизм в ткани сердца, отмечаются выраженные изменения на ЭКГ [1, 2].

Алкогольная кардиомиопатия обычно встречается у людей среднего возраста, зачастую истощенных, с большим сроком употребления алкоголя. Механизм поражения миокарда еще недостаточно изучен. Доказано, что алкоголь ведет к накоплению в кардиомиоцитах жирных кислот в результате недостатка энергии, необходимой для их деятельности. Ацетальдегид, возникающий при метаболизме алкоголя, является фактором прямого токсического влияния на протеиновый синтез [3].

Почти у каждого четвертого больного хроническим алкоголизмом наблюдаются нарушения функции возбудимости (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, пароксизмы мерцания и трепетания предсердий, постоянная форма мерцательной аритмии). Мерцательная аритмия встречается у 20 % больных алкогольной кардиомиопатией и сочетается с сердечной недостаточностью различной степени выраженности [4].

У больных алкогольной кардиомиопатией электрокардиограмма, как правило, изменена, причем ее изменения обнаруживаются даже при отсутствии клинических проявлений заболевания. Наиболее часто регистрируются изменения

конечной части желудочкового комплекса: смещение интервала ST книзу от изолинии (иногда даже горизонтальный тип смещения, что требует дифференциальной диагностики с ИБС), снижение амплитуды зубца T, его сглаженность или даже негативность. В грудных отведениях этот зубец двухфазный или высокий. Увеличение амплитуды положительного зубца T считается наименее стойким, обычно появляется во время синусовой тахикардии и после ее исчезновения нормализуется [5]. Пароксизмы мерцательной аритмии, или пароксизмальной тахикардии, часто возникают после алкогольного эксцесса (синдром “праздничного”, или “воскресного”, сердца) уже в первые 6 часов после приема больших количеств алкоголя [6].

Лечение и реабилитация больных алкоголизмом является сложной медико-социальной проблемой. Устранение последствий алкоголизма является весьма важной задачей для теоретической и практической медицины. Поэтому поиск эффективных фармакологических веществ, способных устранить последствия алкогольной интоксикации, является одной из актуальных проблем [7].

Из современных препаратов с широким спектром действия привлекает внимание милдронат. Итогом научной деятельности И.Я. Калвиньеша стала разработка лекарственных средств для цитопротекции в условиях ишемии, результатом которой и явилось создание милдроната [8]. Оригинальное антиишемическое средство – милдронат – производит АО “Гриндекс”. Этот препарат был разработан в Институте органическо-

го синтеза АН Латвии в 1975 г., а в клинической практике применяется с 1984 г.

Механизм его действия определяется многообразием фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие [8]. При этом всегда отмечалось улучшение качества жизни, даже устранение трудностей в учебе [9].

Влияние длительного употребления алкоголя на изменения сердечной деятельности у адаптировавшихся в горах животных после возвращения в низкогорье не изучено.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования являлось изучение изменения ЭКГ у реадaptировавшихся к низкогорью крыс после пребывания в высокогорье с принудительной алкоголизацией и применением милдроната.

**Материал и методы.** Исследования выполнялись в лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов (ЭМПП) при кафедре физиологических дисциплин Кыргызско-Российского Славянского университета (в условиях низкогорья, г. Бишкек, 760 м над ур. м.).

В качестве экспериментальных животных использовались белые крысы, которые были разделены на 4 группы:

I группа – низкогорная (интактная группа);

II группа – с реадaptацией к низкогорью после предварительной 60-дневной адаптации в высокогорье (перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.);

III группа – с реадaptацией и принудительной алкоголизацией в течение 60 дней;

IV группа – с реадaptацией и принудительной алкоголизацией в течение 60 дней + фармакоррекция милдронатом (1 раз в сутки в дозе 15 мг/кг веса внутривентриально в течение последних 20 дней опыта).

Эксперименты проводились в строгом соответствии с положениями IV Европейской конвенции по защите животных и в соответствии с требованиями “Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных”. (Приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 года № 755.)

Животных содержали в условиях сбалансированного питания, подвергали принудительной алкоголизации, когда раствор этанола был единственным источником жидкости [10]. Использовали различные концентрации (10 дней – 5%-ный р-р этанола, 10 дней – 10%-ный, 20 дней – 15%-ный и в дальнейшем поили 20%-ным спир-

том). Эта методика является оптимальной для создания хронического алкоголизма и позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз алкоголя, при которых он оказывает токсическое действие на организм [11].

Содержание этанола в крови определяли алкилнитритным газохроматографическим методом в республиканском бюро судебно-медицинских экспертиз перед забоем [12]. Количественное определение этанола в двух пробах проводили по программе “Аналитик”. Для каждого объекта вычисляли среднее значение.

Регистрация ЭКГ осуществлялась на электрокардиографе ЭК1Т-03М (перед забоем) в трех стандартных отведениях с помощью игольчатых электродов, вводимых под кожу конечностей, под эфирным наркозом у животных, фиксированных на животе. Скорость протяжки ленты была 50 мм/сек, величина стандартного мм/вольта составляла 10 мм.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Statlab и Microsoft Excel. Вычислялось среднее значение (M), ошибка средней величины (m). Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента [13] и вероятности P, которую признавали статистически значимой при  $P < 0,05$ .

Графические иллюстрации построены при помощи компьютерных программных пакетов Microsoft Excel.

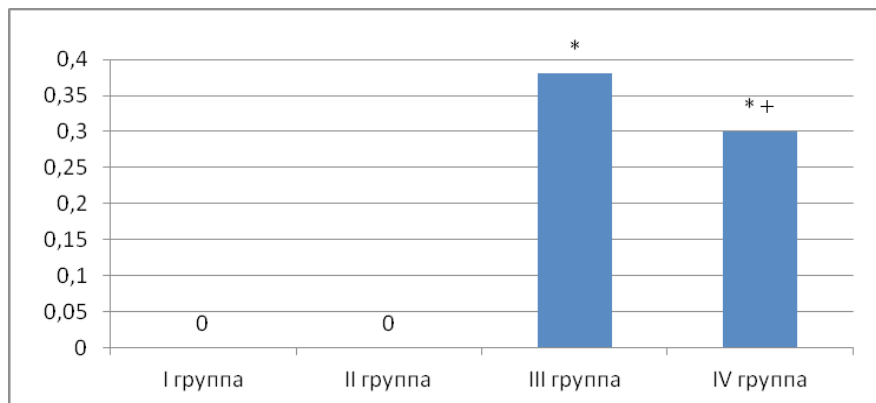
**Результаты исследования.** Исследование алкоголя в крови показало (см. рисунок), что у животных I и II групп, не употреблявших алкоголь, его не обнаружено, в III группе после приема алкоголя в течение 60 дней его уровень составил  $0,38 \pm 0,14$ . У крыс, которым с 40-го по 60-й день алкоголизации вводили милдронат, его концентрация в крови была снижена до  $0,3 \pm 0,13$  ( $P < 0,05$ ).

Изучение ЭКГ показало, что у здоровых животных низкогорья (см. таблицу) частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла  $409 \pm 15$  уд. в мин, при продолжительности сердечного цикла  $0,14 \pm 0,002$  с, длительность интервала P-Q была в среднем  $0,06 \pm 0,003$ , QRS –  $0,03 \pm 0,001$  и Q-T –  $0,08 \pm 0,03$  с, систолический показатель был равен  $57 \pm 2$  %. Величина зубца P в I отведении была равна  $0,18 \pm 0,05$ , во втором –  $0,6 \pm 0,02$  и в третьем –  $0,4 \pm 0,1$  мм. Высота зубца R в I отведении составляла  $2,2 \pm 0,3$ , во втором –  $5,3 \pm 0,3$  и в третьем –  $2,9 \pm 0,3$  мм. Величина зубца рав-

нялась S в I отведении  $0,45 \pm 0,03$ ; во II –  $1,5 \pm 0,2$  и в III –  $0,6 \pm 0,1$  мм. Высота зубца T была соответственно – равна  $0,3 \pm 0,04$ ;  $1,7 \pm 0,2$  и  $1,0 \pm 1,0$  мм.

На 60-й день реадaptации здоровых крыс в условиях низкогогорья (II группа) на ЭКГ наблюдалось удлинение интервала R-R до  $0,17 \pm 0,01$  против исходного  $0,14 \pm 0,002$  с. ( $P < 0,05$ ), в связи

с чем на 56 уд. в мин снизилась ЧСС. У большинства крыс нарушение процессов реполяризации характеризовалось смещением сегмента S-T вверх от изолинии с увеличением вольтажа зубца S, удлинением интервала желудочкового комплекса Q-T ( $P < 0,05$ ), уменьшением величины зубца R во II отведении, на 2 мм.



Данные о концентрации алкоголя в крови

Примечание: \* – изменения достоверные по отношению к I группе;

\*+ – изменения достоверны, по отношению с III группой;  $P < 0,05$

Показатель		Интakтные животные, n = 10	Рeadaptированные животные, n = 5	Рeadaptация + 60 дней алко-голизации, n = 7	Рeadaptация + 60 дней алко-голизации + милдронат, n = 10
RR		$0,14 \pm 0,002$	$0,17 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02$
ЧСС		$409 \pm 15$	$353 \pm 23^*$	$383 \pm 40$	$389 \pm 44$
PQ		$0,06 \pm 0,003$	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,005$	$0,06 \pm 0,01$
QT		$0,08 \pm 0,003$	$0,13 \pm 0,02^*$	$0,10 \pm 0,06$	$0,14 \pm 0,01^*$
QRS		$0,03 \pm 0,001$	$0,02 \pm 0,001^*$	$0,02 \pm 0,001^*$	$0,03 \pm 0,001$
Систолический показатель		$57 \pm 2$	$67 \pm 7^*$	$67 \pm 8^*$	$80 \pm 6^*$
P	I	$0,18 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,02^*$
	II	$0,6 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1^*$	$0,45 \pm 0,1$
	III	$0,4 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,15$	$1,5 \pm 0,5^*$	$0,6 \pm 0,2$
R	I	$2,2 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,3^*$	$0,65 \pm 0,2^*$
	II	$5,3 \pm 0,3$	$3 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,6^*$	$4 \pm 0,5^*$
	III	$2,9 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,08^*$	$3 \pm 0,6$
T	I	$0,3 \pm 0,04$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2$
	II	$1,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3^*$	$2,3 \pm 0,2$
	III	$1,0 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,05^*$	$1,7 \pm 0,2^*$
S	I	$0,45 \pm 0,03$	$0,7 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,2$
	II	$1,5 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,7^*$
	III	$0,6 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,4^*$	$2,2 \pm 0,5^*$

Примечание: \* – изменения достоверны по отношению к I группе.

У III группы крыс, получавших алкоголь в течение 60 дней на фоне реадaptации, интервал Q-T оставался удлинённым на две сотых секунды. Увеличился вольтаж зубца R в I и III, а зубца R – во всех отведениях. Был значительно смещен сегмент S-T вверх от изолинии с выраженным вольтажом зубца S. Возрос вольтаж зубца T, который стал двугорбым во II–III отведениях.

На 60-й день дачи алкоголя и применении для лечения милдроната наблюдалось увеличение электрической систолы желудочков на 0,06 с. ( $P < 0,001$ ), при увеличении систолического показателя до  $80 \pm 6\%$ , ( $P < 0,01$ ). Величина зубца R уменьшилась в I и II отведениях, а вольтаж зубца T увеличился во II и III отведениях. Резко возросла величина зубца S (почти в четыре раза) в III отведении.

Таким образом в группе животных, получавших милдронат на фоне алкоголизации, в отличие от животных, получавших только алкоголь, наблюдалась нормализация величины зубца T во всех отведениях и это вероятно связано с тем, что милдронат, улучшая метаболический процесс, оказал кардиопротекторное действие.

#### Литература

1. Грудцин Г.В. Поражение сердца у больных хроническим алкоголизмом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989. 46 с.
2. Нужный В.П. Моделирование алкогольного поражения сердца: прогресс и противоречия // Пат. физиол. и экспер. тер. 1991. № 5. С. 58–60.
3. Артемчук А.Ф. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных алкоголизмом. М.: Медицина, 1999. С. 289–295.
4. Яковченко В.А., Грудцин Г.В., Игнатьев А.Ю. Поражение сердца у больных алкоголизмом // Журн. неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. 1997. № 9. С. 68–71.
5. Альтишулер В.Б. Клиника алкоголизма: Руководство по наркологии. М.: Медпрактика, 2002. С. 203–232.
6. Скворцов Ю.И. Поражение сердца при алкоголизме // Российский медицинский журнал. 2000. № 5. С. 41–43.
7. Жулина Н.И. Корректоры метаболизма в кардиологии // Науч.-практ. конф., посв. клинич. асп. кардиологии. Н. Новгород, 2004. С. 3–5.
8. Калвиньеш И.Я. Метаболизм миокарда и ишемия // Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике: Матер. I междунар. науч.-практ. конф. Ялта: Grindex, 2003. С. 24–25.
9. Амосова Е. Развитие концепции метаболической терапии // Современные подходы к фармакологической коррекции ишемических повреждений миокарда и головного мозга: Матер. науч.-практ. конф. Киев, 2010. С. 19–20.
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. и др. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Экспериментальная наркология. 2006. № 3. С. 36–41.
11. Бардина Л.Р., Сатановская В.И. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола воде // Украин. биох. журн. 1998. № 1. С. 94–99.
12. Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терехин Г.А., Терехина Н.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // Пат. физиол. и экспер. тер. 2010. № 2. С. 15–17.
13. Боровиков В.П. Statistica®. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows® / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. М., 1998. 592 с.