

УДК 612.392.9: 615.224: 616.127-005.8

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПАРАФАРМАЦЕВТИКА ЛОНГОЛАЙФ-ИБМЕД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

¹Масловская Е.В., ¹Балашов В.П., ¹Кадималиев Д.А., ¹Балыкова Л.А.,
²Королева Ю.В.

¹Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, e-mail: bvp63@yandex.ru;

²Научно-исследовательский лечебно-реабилитационный центр «Институт биологической
медицины» Москва, e-mail: ibmedmail@gmail.com

На модели экспериментального инфаркта миокарда у крыс на фоне введения препарата лонголайф-ИБМЕД изучены изменения ЭКГ и частоты сердечных сокращений (через 1 час и через 7 суток). Показано, что испытуемый препарат обладает противоишемическим действием, улучшает коронарный кровоток в постинфарктный период, достоверно повышает выживаемость животных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, карнитин, лонголайф-ИБМЕД

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF LONGOLIFE-IBMED NUTRISEUTIC AT THE EXPERIMENTAL OF THE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Maslovsky E.V., ¹Balashov V.P., ¹Kadimaliev D.A., ¹Balykova L.A., ²Koroleva Y.V.

¹The Mordovian state university of N.P.Ogaryov, Saransk, e-mail: bvp63@yandex.ru;

²The Research medical-rehabilitation centre «Institute of Biological medicine» Moscow, e-mail:
ibmedmail@gmail.com

At the experimental myocardial infarction model at rats was studied cardio protective efficacy of the dietary supplement longolife-IBMED. Was shown, that dietary supplement longolife-IBMED decreased of the ECG-changes and the biochemical blood and myocardial markers of the ischemic heart damage.

Keywords: myocardial infarction, carnitine, longolife-IBMED

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн человек, что гораздо больше, чем в развитых странах мира [7]. В связи с этим одной из важнейших задач современной кардиофармакологии является поиск эффективных методов кардиопротекции. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ, в том числе и инфаркта миокарда лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного артериального давления, курения и т.д. [1]. Ряд указанных факторов могут быть устранены путем применения высокоактивных биологически-активных добавок, компоненты которых, способны влиять на ключевые звенья патогенеза острой коронарной недостаточности.

Учитывая данные литературы [3, 4, 5, 11, 17] весьма перспективными являются препараты, содержащие в своем составе L-карнитин и коэнзим Q₁₀. В связи с этим наше внимание привлек парафармацевтик лонголайф-ИБМЕД, полученный на основе активных составляющих компонентов – L-карнитина, α-липоевой кислоты, коэнзима Q₁₀, биотина и рутина. Целью настоящей работы явилось изучение кардиопротекторного действия парафармацевтика лонголайф-ИБМЕД в сравнении с предукта-

лом на модели экспериментального инфаркта миокарда.

Материал и методы исследования

Работа содержит два раздела. Первый раздел посвящен оценке летальности животных с экспериментальным инфарктом и динамике ЭКГ-признаков ишемии. Экспериментальный инфаркт миокарда (ЭИМ) воспроизводили на 60 беспородных крысах-самцах (массой 180–230 г), содержащихся в виварии при естественном световом режиме на стандартной диете со свободным доступом к воде. Животные были разделены на 4 группы (по 15 особей): I-я группа – интактный контроль, II-я группа – ЭИМ (без лечения), III-я группа – ЭИМ + предуктал (50,0 мг/кг) и IV-я группа – ЭИМ + парафармацевтик лонголайф-ИБМЕД (150,0 мг/кг). Препараты вводили в крахмальную взвесь внутривенно один раз в сутки курсом 5 дней до ЭИМ и один раз в сутки курсом 7 дней после ЭИМ. Интактным животным и животным без лечения вводили крахмальную взвесь.

Моделирование инфаркта миокарда проводили перевязкой левой коронарной артерии [14]. Контроль наступления ишемии миокарда проводили электрокардиографически через 1 час и на 7 сутки после окклюзии коронарной артерии. Регистрацию ЭКГ проводили с помощью полиграфа RM-6000 (Япония). ЭКГ записывали в I отведении.

Второй раздел исследования выполнен для анализа биохимических изменений в миокарде крыс через 24 часа после окклюзии коронарной артерии. В опыт включили 60 крыс, сопоставимых по полу и возрасту с животными из первого раздела исследования. Методика моделирования инфаркта миокарда

и распределение животных по экспериментальным группам были аналогичными. По окончании периода наблюдения выживших животных из каждой группы усыпляли, декапитировали, забирали кровь с гепарином и приготавливали гомогенат миокарда на трисбуфере (1:1) на холоду. Определяли активность ЛДГ в сыворотке крови животных, а также содержание малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона, гликогена, молочной кислоты, АТФ, МДА, активность каталазы, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и интенсивность тканевого дыхания в левом желудочке сердца крыс. Описание использованных нами биохимических методов исследования приведены в [8, 9, 10].

Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли согласно «Правилам работ с использованием экспериментальных животных».

Результаты исследования и их обсуждение

Моделирование инфаркта миокарда у животных контрольной серии сопровож-

ждалось гибелью 6 подопытных животных (40%). У 7 крыс из 9 выживших через 1 час после лигирования коронарной артерии регистрировали подъем сегмента ST до $2,15 \pm 0,23$ мм (табл. 1), что является достаточно надежным электрокардиографическим признаком возникновения острой ишемии миокарда. Препарат сравнения предуктал и лонголайф-IBMED не оказывали статистически значимого влияния на летальность животных при ЭИМ. Однако, в отличие от препарата сравнения предуктала, парафармацевтик лонголайф-IBMED существенно уменьшал развитие электрокардиографических признаков острой ишемии миокарда. У выживших животных четвертой группы – подъем сегмента ST составил лишь $1,21 \pm 0,39$ мм через 1 час после окклюзии коронарной артерии и на седьмые сутки – данная величина практически нормализовалась.

Таблица 1

Влияние парафармацевтика лонголайф-IBMED и предуктала на летальность и частоту возникновения экспериментального инфаркта миокарда у крыс

Показатели	2 группа контроль 2	3 группа предуктал	4 группа лонголайф-IBMED
Количество выживших животных	9 (60%)	10 (67%)	11 (73%)
из них с ИМ, %	7 (78%)	6 (60%)	5 (46%)
Средняя величина подъема ST, мм (через 1 час после ЭИМ)	$2,15 \pm 0,23$	$1,94 \pm 0,67$	$1,21 \pm 0,39^*$
Средняя величина подъема ST, мм (через 7 суток после ЭИМ)	$1,40 \pm 0,32$	$1,05 \pm 0,47$	$0,26 \pm 0,12^*$

Примечания: * – отличия от контроля 2 достоверные при $p < 0,05$.

На следующей группе подопытных животных (табл. 2) мы исследовали изменения ряда биохимических показателей, отражающих степень ишемических изменений в миокарде левого желудочка крыс с экспериментальным инфарктом миокарда. Полученные результаты свидетельствуют о том, что окклюзия левой коронарной артерии существенно снижает активность аэробного метаболизма миокарда, что подтверждается падением активности СДГ в сочетании со снижением интенсивности тканевого дыхания миокарда до 37 ± 3 мкл $O_2/100$ мг/ч, против 60 ± 5 мкл $O_2/100$ мг/ч у интактных животных. Экспериментальный инфаркт миокарда приводит к снижению энергетического потенциала кардиомиоцитов – падению запасов гликогена и АТФ на фоне развивающегося лактацидоза. Комплекс указанных изменений создает условия для активации процессов перекисного окисления липидов (МДА) с параллельным снижением антиокислительных механизмов

(активность каталазы и количество восстановленного глутатиона). Увеличение активности ЛДГ в плазме крови свидетельствует о развитии цитолиза кардиомиоцитов. Следовательно, биохимические маркеры, использованные нами в работе подтверждают развитие экспериментальной патологии у крыс при окклюзии левой коронарной артерии.

Препарат сравнения предуктал, и в большей степени парафармацевтик лонголайф-IBMED, существенно корректируют большинство биохимических маркеров ишемии миокарда. Парафармацевтик существенно повышал активность СДГ и интенсивность тканевого дыхания, тогда как предуктал практически не улучшал активность аэробного метаболизма миокарда. Однако, оба препарата существенно повышали энергетический потенциал кардиомиоцитов. При этом предуктал более эффективно нормализовал запасы гликогена, а парафармацевтик эффективнее восстанавливал запасы АТФ.

Энергообеспечивающий эффект парафармацевтика лонголайф-IBMED реализовался на фоне снижения лактацидоза, тогда как

препарат сравнения не влиял на ишемически-опосредованный прирост молочной кислоты в миокарде.

Таблица 2

Некоторые биохимические показатели крови и миокарда левого желудочка крыс через 24 часа после окклюзии коронарной артерии

Показатели	1 группа контроль 1	2 группа контроль 2	3 группа предуктал	4 группа лонголайф-IBMED
ЛДГ, кровь, моль/ч/л	5,09 ± 0,31	9,17 ± 0,35 ^A	6,62 ± 0,28*	4,87 ± 0,39*
Восстановленный глутатион, сердце, мкг/г	810 ± 10	390 ± 5 ^A	450 ± 5	850 ± 15*
Гликоген, сердце, мг/г	24,88 ± 1,1	8,77 ± 0,86 ^A	13,08 ± 1,01*	11,09 ± 1,84*
Молочная кислота, сердце, мкмоль/г	6,54 ± 0,99	20,4 ± 1,55 ^A	18,53 ± 0,97	9,10 ± 1,11*
АТФ, сердце, мкмоль/г	2,24 ± 0,11	0,53 ± 0,09 ^A	1,17 ± 0,13*	1,58 ± 0,18*
СДГ, сердце, мкг формазана/г белка/ч	140 ± 15	75 ± 10 ^A	57 ± 14	151 ± 121*
Интенсивность тканевого дыхания, сердце, мкл O ₂ /100 мг/ч	60 ± 5	37 ± 3 ^A	39 ± 4	56 ± 7
МДА, сердце, нмоль/мг белка	3,63 ± 0,35	7,87 ± 0,44 ^A	4,49 ± 0,34*	3,37 ± 0,25*
Каталаза, сердце, H ₂ O ₂ /мг мин	4,62 ± 0,20	2,59 ± 0,35 ^A	2,61 ± 0,37	4,45 ± 0,30*

Примечания: ^A – отличия от контроля 1 достоверны при $p < 0,05$;

* – отличия от контроля 2 достоверны при $p < 0,05$.

Оба препарата проявляют статистически достоверное прямое (снижают количество МДА) и опосредованное (повышают активность каталазы) антиоксидантное действие. Однако запасы восстановленного глутатиона при экспериментальном инфаркте миокарда поддерживает лишь исследуемый парафармацевтик. Нормализация метаболизма миокарда левого желудочка крыс, вызванная применением парафармацевтика обеспечивает и снижение выраженности синдрома цитолиза, о чем свидетельствует снижение в плазме крови активности ЛДГ.

Кардиопротекторный эффект парафармацевтика лонголайф-IBMED при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс, на наш взгляд можно объяснить действием преимущественно двух его компонентов – L-карнитина и коэнзима Q₁₀. Возможный механизм действия экзогенного L-карнитина, с учетом данных литературы, заключается в восстановлении нормального уровня L-карнитина в кардиомиоцитах, чрезвычайно низкого при ишемии [13], и оптимизации клеточного окислительного метаболизма [12].

Действие L-карнитина, по современным представлениям, направлено на установление баланса в окислении миокардом глюкозы и жирных кислот. При ишемии кислород используется в основном для окисления жирных кислот как основного источника ацетил-СоА, причем такое окисление в ус-

ловиях дефицита кислорода происходит не полностью, что приводит к накоплению жирнокислотных производных СоА, включая ацетил-СоА, который является ингибитором пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК). Как следствие – при ишемии активизируется анаэробный гликолиз, возможности которого в качестве источника метаболической энергии весьма ограничены, но при этом он является причиной развития лактат-ацидоза [15, 16].

L-Карнитин способствует превращению ацетил-СоА в ацетилкарнитин и таким образом удаляет мощный ингибитор ПДК. Повышение активности ПДК пролонгирует извлечение энергии за счет окисления глюкозы в условиях лактат-ацидоза [6]. Коэнзим Q₁₀, учитывая точку зрения Гацуря В.В. (1992), способствует снижению уровня лактат-ацидоза и, тем самым, проявляет синергичное действие L-карнитину.

Таким образом, результаты проведенного исследования, свидетельствуют, что парафармацевтик лонголайф-IBMED обладает заметным кардиопротекторным действием, сопоставимым с эффектом препарата предуктал. Парафармацевтик не оказывает статистически достоверного влияния на выживаемость животных с экспериментальным инфарктом миокарда, но способствует снижению выраженности электрокардиографических и биохимических признаков ишемии.

Список литературы

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации (IV пересмотр) / Д.М. Аронов, Н.М. Ахмеджанов, Т.В. Балахонова и др. – М., 2009. – 80 с.
2. Гацура, В.В., Смирнов А.Д. // Хим. – фарм. журн. – 1992. – Т. 24, № 12. – С. 10.
3. Ишемическая болезнь сердца / под ред. И.Е. Ганелиной. – Л.: Медицина, 1977. – 360 с.
4. Карлович Т.И., Ильченко Л.Ю. // Трудный пациент. – 2008. – №11. – С. 43.
5. Ключников С.О. // Педиатрия, приложение Consilium medicum. – 2007. – №2. – С. 143.
6. Копелевич В.М. Український біохімічний журнал. – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 25.
7. Кухарчук В.В. // Системные гипертензии. – 2007. – № 2. – С. 35.
8. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: Справочник / под ред. И.П. Кондрахина. – М.: КолосС, 2004. – 520 с.
9. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
10. Умбрейт В.В. Манометрические методы изучения тканевого обмена: пер. с англ. / В.В. Умбрейт, Р.Х. Буррис, Д.Ф. Штауффер. – М.: Иностран. лит., 1951. – 356 с.
11. Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J., et al. // PNAS. – 2002. – Vol. 99, № 4. – P. 1870.
12. Iliceto S., MD, Scrutinio D., MD, Bruzzi P., MD, et al. // JACC. – 1995, August. – Vol. 26, №2. – P. 380.
13. Loster H., Miede K., Punzel M., Stiller O., Pankau H. and Schauer J. // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 1999. – № 13. – P. 537.
14. Moore E.N., Spear I. F. // Clin. Pharmacol. Antiarrhythmic Therapy. – New-York, 1984. – P. 31.
15. Opie L.H. // Amer. J. Cardiol. – 1975. – Vol. 36. – P. 938.
16. Opie L.H. // Физиология и патофизиология сердца. – М.: Медицина, 1990. – С. 7–63.
17. Sethumadhavan S., Chinnakannu P. // J. Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2006. – Vol. 6. – P. 650.