

Т. П. Красненкова, Е. В. Шафрановская, О. Ф. Кардаш

# ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА МЫШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

ГУ «Научно-производственный центр «Институт фармакологии  
и биохимии Национальной академии наук Беларуси», Минск

---

Для коррекции гипертрофии миокарда большое значение уделяется цитопротекторам, которые позволяют оптимизировать энергообмен в клетках миокарда в условиях гипоксии. В качестве средств, корректирующих метаболизм в тканях миокарда, рассматриваются соединения инозина и N-ацетил-L-карнитина. Целью данного исследования было изучить биологическую эффективность фармацевтической композиции (КФ) N – ацетил-L-карнитина с инозином в коррекции обменных процессов в тканях миокарда при формировании гипертрофии сердца у мышей на фоне хронической интенсивной физической нагрузки. Установлено, что КФ в дозах 400 и 600 мг/кг при длительном введении *per os* предотвращает развитие гипертрофии миокарда у мышей линии СВА/Лас, формирующейся на фоне хронической интенсивной физической нагрузки в виде плавания, по данным электрокардиографического исследования и гравиметрии. КФ в дозе 600 мг/кг при введении *per os* мышам линии СВА/Лас в течение 30 суток на фоне хронической интенсивной физической нагрузки препятствует повышению уровня активности лактатдегидрогеназы и креатинкиназы-МВ по сравнению со значениями группы биологического контроля, улучшает показатели выносливости мышей во второй фазе теста плавания с нагрузкой 7% от массы тела, достоверно увеличивая скорость восстановления физической активности этих животных после первой фазы теста.

**Ключевые слова:** ацетил-L-карнитин, гипертрофия, инозин, мышцы, физическая нагрузка

**PROTECTIVE ACTION OF THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON THE BASIS OF SUBSTANCES FOR METABOLIC CORRECTION AT HYPERTROPHY OF MICE MYOCARDIUM AT CHRONIC INTENSIVE PHYSICAL EXERCISE**

The cytoprotectors for correction of myocardial hypertrophy are heavily emphasised, because they allow to optimise the energy exchange in myocardial cells at hypoxic conditions. The compounds of inosine and N-acetyl-L-carnitine are considered as substances for metabolism correction in myocardial tissues. The purpose of the given research was to study biological effectiveness of a pharmaceutical composition (KF) N-acetyl-L-carnitine and inosine for correction of metabolic processes in myocardial tissues at formation of heart hypertrophy at mice undergoing chronic intensive physical exercise. It was established, that KF in doses of 400 and 600 mg/kg at long-term administration per os are prevented development of miocardial hypertrophy in the CBA/Lac mice formed during the chronic intensive physical exercise as a swimming, in accordance with data of electrocardiogram and gravimetry. KF in a dose of 600 mg/kg at administration per os to CBA/Lac mice during 30 day at chronic intensive physical exercise are prevented a rise of lactatdehydrogenase and creatine kinase-MB activity compared with of biological control data, improves parameters of mice exercise tolerance in the second phase of swimming test with loading of 7 % from body weight, increasing significantly recovery rate of these animals after the first phase of the test.

**Key words:** acetyl-L-carnitine, a hypertrophy, inosine, mice, physical exercise

Одним из серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая возникает в результате увеличения нагрузки на сердечную мышцу при артериальной гипертензии, при инфаркте миокарда, при интенсивной длительной физической нагрузке. Развитие ГЛЖ сопровождается морфологическими, структурно-функциональными и цито-биохимическими изменениями в миокарде [5].

Гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушающая его диастолическую функцию, а, в конечном счете, и систолическую, повышает риск развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, внезапной смерти [1, 3].

Большое значение для коррекции таких состояний уделяется миокардиальным цитопротекторам, которые позволяют оптимизировать энергообмен в клетках миокарда в условиях гипоксии. В качестве средств, корректирующих метаболизм в тканях миокарда, рассматриваются препараты триметазидина, эмоксипина, мексикора, которые ока-

зывают поливекторное воздействие при ишемии сердечной мышцы. Эффективность препарата мексикора обеспечивается его способностью активировать сукцинатадегидрогеназный путь окисления глюкозы [2], что в условиях гипоксии обеспечивает кислородсберегающее направление энергообмена, тогда как триметазидин блокирует митохондриальное бета-окисление жирных кислот и способствует их накоплению в клетке [4]. В качестве средства, корректирующего метаболизм, применяют инозин, который является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ), стимулирует синтез нуклеотидов, усиливает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Инозин как нуклеозид может проникать в клетки и повышать энергетический баланс миокарда, оказывает положительное действие на обменные процессы в миокарде, увеличивает силу сокращений сердца и способствует более полному расслаблению миокарда в диастоле, в результате чего возрастает ударный объем.

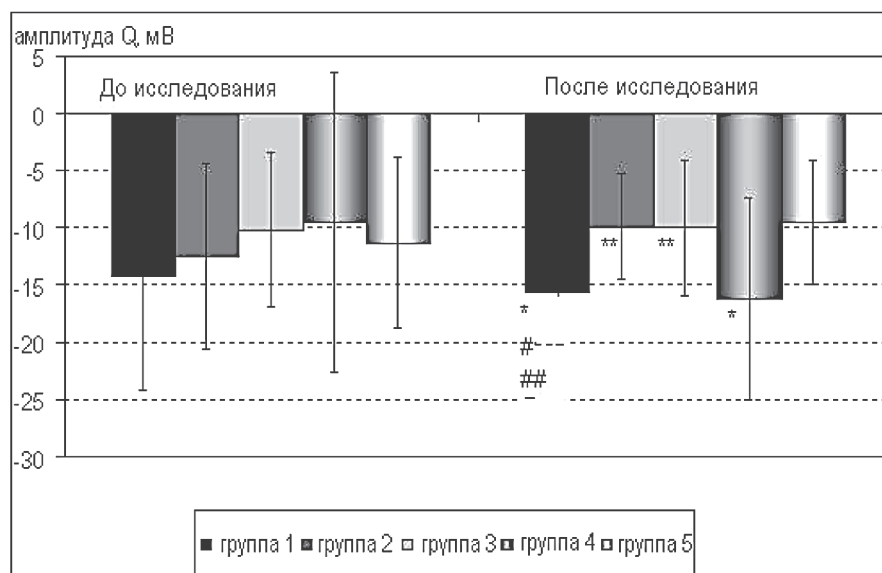
К веществам, способным участвовать в коррекции обменных процессов, относится карнитин, который выступает в роли молекулы-переносчика жирных кислот, необходимых для внутриклеточного энергетического обмена. Значимой является роль L-карнитина в регулировании энергообмена в мышечной ткани при физических нагрузках.

Цель данного исследования состояла в изучении биологической эффективности фармацевтической композиции (КФ) N – ацетил-L-карнитина с инозином в коррекции обменных процессов в тканях миокарда при формировании гипертрофических изменений сердца у мышей на фоне хронической интенсивной физической нагрузки.

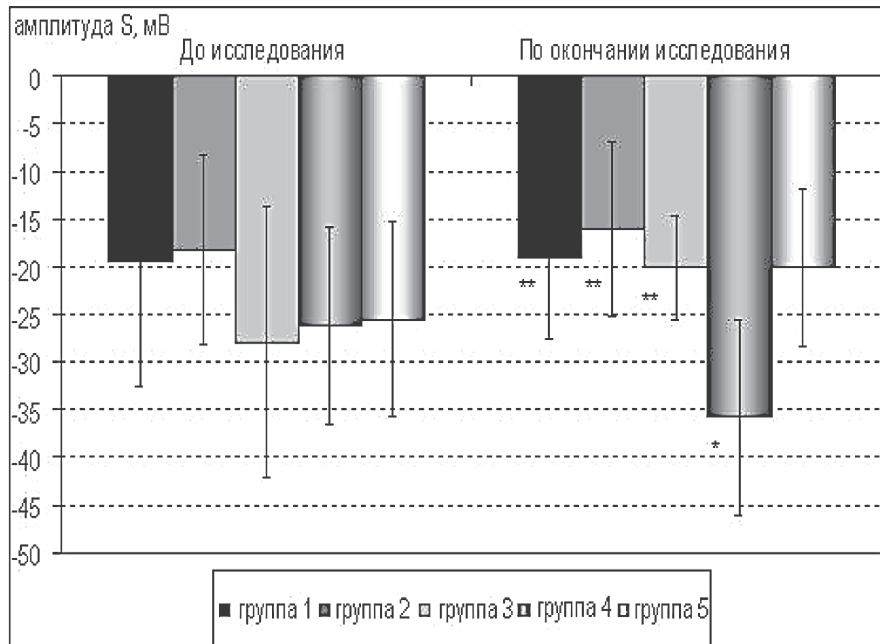
**Материал и методы**

Для исследования было отобрано 40 мышей самцов линии CBA/Lac, которые содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к еде и питью.

Животные были рандомизированы на 5 групп (группы 1, 2, 3, 4, 5), в каждой по 8 особей. В течение 30 суток мышам группы 1 вводили per os фармацевтическое средство КФ в дозе 200 мг/кг, мышам группы 2 – в дозе 400



**Рис. 1.** Изменение амплитудного значения зубца Q на ЭКГ у мышей линии CBA/Lac, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке, группы 1, группы 2, группы 3, которым в течение 30 суток вводили КФ в дозах 200, 400, 600 мг/кг соответственно, у животных группы 4 (контроль - плацебо), у мышей группы 5 (биологический контроль). Знак \* - статистически достоверные различия по сравнению с группой 5 (n=8), знак \*\* - по сравнению с группой 4 (n=8), знак # - по сравнению с группой 3 (n=8), знак ## - по сравнению с группой 2 (n=8) при уровне значимости p<0,05.



**Рис. 2.** Изменение амплитудного значения зубца S на ЭКГ у мышей линии CBA/Lac, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке, группы 1, группы 2, группы 3 которым в течение 30 суток вводили КФ в дозах 200, 400, 600 мг/кг соответственно, у животных группы 4 (контроль - плацебо), у мышей группы 5 (биологический контроль). Знак \* - статистически достоверные различия по сравнению с группой 5 ( $n=8$ ), знак \*\* - по сравнению с группой 4 ( $n=8$ ), знак # - по сравнению с группой 3 ( $n=8$ ), знак ## - по сравнению с группой 2 ( $n=8$ ) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

мг/кг, мышам группы 3 – в дозе 600 мг/кг, мышам группы 4 – раствор крахмала в эквивалентном объеме, животные группы 5 являлись группой биологического контроля. На протяжении всего периода введения КФ мыши групп 1, 2, 3, 4 в этот же интервал времени подвергались дважды в день плаванию ( $t=24^{\circ}\text{C}$ ) по 90 минут с интервалом для отдыха 4 часа [6]. По окончании исследования мыши подвергались тестовому плаванию для определения физической выносливости с нагрузкой 7% от массы тела, которая закреплялась на хвосте. Регистрировалось время плавания ( $t_1$ ) до отказа в первом заплыве и через 3 часа время плавания до отказа во втором заплыве ( $t_2$ ). На основании полученных данных рассчитывалась скорость восстановления физической активности мышей:

$$v = \frac{t_2 - t_1}{3}, 3,6 \times 10^{-3} \text{ отн.ед.}$$

До начала и по окончании исследования у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) с помощью многоканального комплекса (Вюрас, США). Оценивали амплитудные значения зубцов Q (AQ, мВ), S (AS, мВ), T (AT, мВ); временные значения интервала PQ (tPQ, мс), комплекса QRS (tQRS, мс), QRST (tQRST, мс). По окончании исследования мыши умерщвлялись, кровь забиралась на биохимический анализ (глюкоза, активность лактадегидрогеназы, креатинкиназы-МВ), оценивались гравиметрические показатели внутренних органов.

Гравиметрический показатель был определен как величина массы каждого органа (г), отнесенная к массе животного (г).

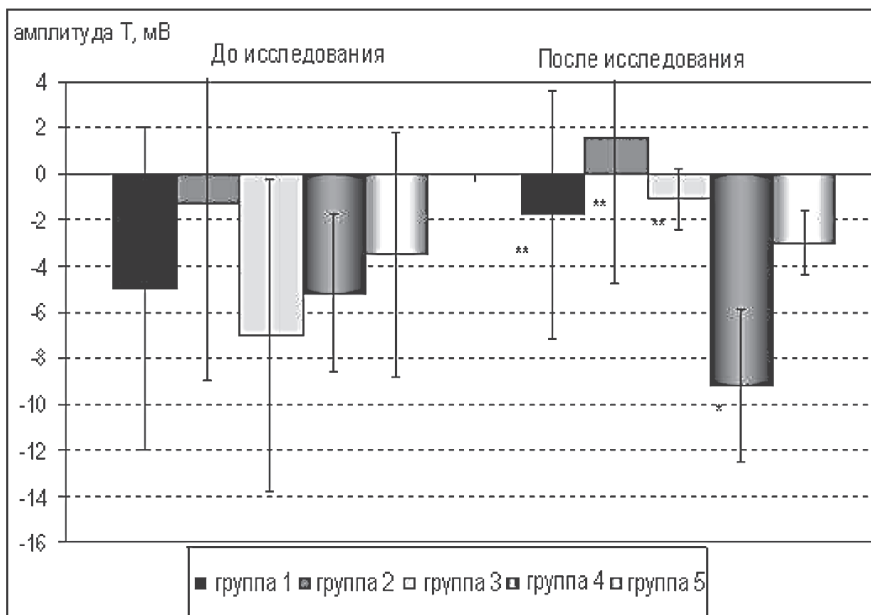
Экспериментальная работа с животными выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными.

Для статистического анализа данных использовали однофакторный метод ANOVA (прикладной пакет программ Statistica 6.0). Распределение данных по групповой выборке соответствовало нормальному согласно критерию Шапиро-Уилкса. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения, указанием стандартного отклонения, различия считались достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ .

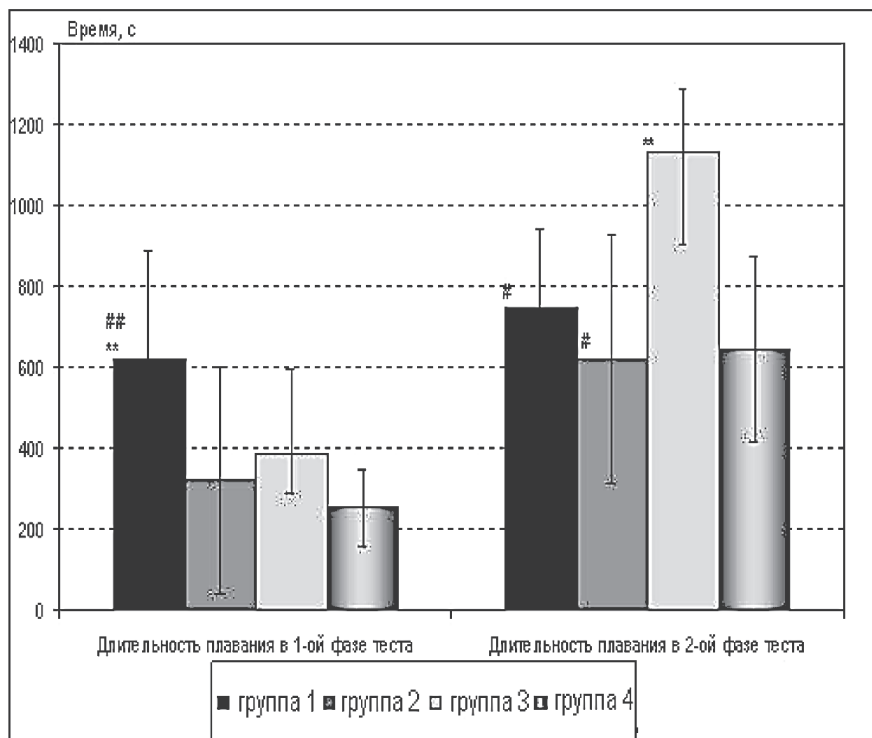
### Результаты и обсуждение

Через 30 дней длительной физической нагрузки у мышей групп 2 (400 мг/кг КФ), 3 (600 мг/кг КФ) глубина зубца Q не отличается от среднего показателя у животных группы 5 (биологический контроль), тогда как у мышей группы плацебо (группа 4) и мышей, которым вводили КФ в меньшей дозе 200 мг/кг КФ (группа 1), наблюдается статистически значимое снижение амплитуды зубца Q ( $p=0,03$  по сравнению с группой биологического контроля) (рис. 1).

Следует отметить, что по окончании 30-дневного периода плавательной нагрузки амплитудные значения зубцов S и T у мышей групп 1, 2, 3 не отличаются от значений данных показателей в группе биологического контроля, тогда как у мышей группы 4 амплитуды этих зуб-



**Рис. 3.** Изменение амплитудного значения зубца T на ЭКГ у мышей линии CBA/Lac, подвергавшихся интенсивной физической нагрузке, группы 1, группы 2, группы 4 которым в течение 30 суток вводили КФ в дозах 200, 400, 600 мг/кг соответственно, у животных группы 3 (контроль - плацебо), у мышей группы 5 (биологический контроль). Знак \* - статистически достоверные различия по сравнению с группой 5 ( $n=8$ ), знак \*\* - по сравнению с группой 4 ( $n=8$ ), знак # - по сравнению с группой 3 ( $n=8$ ), знак ## - по сравнению с группой 2 ( $n=8$ ) при уровне значимости  $p < 0,05$ .



**Рис. 4.** Изменение показателя длительности плавания в первой и во второй фазе теста физической нагрузки у мышей линии СВА/Лас группы 1, группы 2, группы 3 которым в течение 30 суток вводили КФ в дозах 200, 400, 600 мг/кг соответственно, у животных группы 4 (контроль - плацебо), у мышей группы 5 (биологический контроль). Знак \* - статистически достоверные различия по сравнению с группой 5 (n=8), знак \*\* - по сравнению с группой 4 (n=8), знак # - по сравнению с группой 3 (n=8), знак ## - по сравнению с группой 2 (n=8) при уровне значимости  $p < 0,05$ .

цов статистически значимо ниже по сравнению с группой 5 (при  $p=0,01$  и  $p=0,04$  соответственно) (рис. 2, 3).

Длительность интервала PQ у мышей групп 2 ( $28 \pm 1,8$  мс), 3 ( $27,7 \pm 1,9$  мс), 5 ( $28,3 \pm 2,6$  мс) статистически значимо не различается, тогда как в группах 1 ( $25,3 \pm 0,7$  мс) и 4 ( $25,8 \pm 1,4$  мс) наблюдается достоверное снижение значения данного показателя по сравнению с показателем группы биологического контроля при  $p=0,04$ .

Таким образом, можно заключить, что у животных группы

**Таблица 1. Биохимические показатели у мышей СВА/Лас, которые подвергались хронической интенсивной физической нагрузке в виде плавания два раза в день (на протяжении 30 дней. Мышам групп 1, 2, 3 вводили фармацевтическую композицию КФ в дозах 200, 400, 600 мг/кг соответственно, мышам группы 4 - раствор крахмала в эквивалентном объеме (контроль - плацебо), мыши группы 5 не подвергались физической нагрузке и являлись группой биологического контроля.**

Группа	Глюкоза, мМ/л	ЛДГ, IU/л	КК-МВ, IU/л
Группа 1	$10 \pm 1$ *) $p=0,01$	$1896,9 \pm 295,3$ #) $p=0,04$	$5097,1 \pm 596,6$ #) $p=0,02$
Группа 2	$10,2 \pm 1,6$ *) $p=0,02$	$1892,9 \pm 275,2$ #) $p=0,035$	$5518 \pm 581,9$ #) $p=0,004$
Группа 3	$10 \pm 1,1$ *) $p=0,01$	$1630,2 \pm 120$ **) $p=0,01$	$3593,2 \pm 1027,4$ **) $p=0,007$
Группа 4	$10,9 \pm 1,3$ *) $p=0,01$	$2093,1 \pm 290,1$ *) $p=0,04$	$6272 \pm 487$ *) $p=0,01$
Группа 5	$12,1 \pm 1,2$	$1708,1 \pm 281,2$	$4291,6 \pm 423,6$

Различия статистически достоверны по сравнению \*) с группой 5, \*\*) с группой 4, #) с группой 3, при уровне значимости  $p < 0,05$

4, которые подвергались хронической физической нагрузке на фоне введения плацебо (раствор крахмала), а также у мышей группы 1, которым вводили КФ в наиболее низкой дозе 200 мг/кг характерное углубление зубца Q, депрессия сегмента ST по сравнению с группой биологического контроля (группа 5) и мышами, которым вводили КФ в более высоких дозах, свидетельствует о развитии гипертрофии сердечной мышцы. Данный вывод подтверждают и значения показателей гравиметрии внутренних органов, а именно: относительная масса сердца у животных группы 4 статистически значимо больше, чем у животных групп 1, 2, 3, 5 ( $4,7 \pm 0,4$ ,  $10^{-3}$  отн.ед. по сравнению с  $3,7 \pm 0,4$ ,  $10^{-3}$  отн.ед. при  $p=0,001$ ,  $3,9 \pm 0,4$ ,  $10^{-3}$  отн.ед. при  $p=0,007$ ,  $3,7 \pm 0,4$ ,  $10^{-3}$  отн.ед. при  $p=0,002$ ,  $3,4 \pm 0,4$ ,  $10^{-3}$  отн.ед. при  $p=0,0001$  соответственно). По показаниям ЭКГ у животных групп 1, 4 отмечается нарушение предсердной проводимости.

По окончании 30-дневного периода исследования, в течение которого мыши самцы линии СВА/Лас подвергались ежедневному плаванию дважды в день по 90 минут с интервалом в 4 часа, установлено, что концентрация глюкозы в сыворотке крови мышей групп 1, 2, 3, 4 статистически значимо ниже, чем у животных группы 5 биологического контроля, что характерно для состояний, возникающих при интенсивной физической нагрузке (таблица). Активность лак-

татдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови мышей группы 4 статистически значимо превышает значение этого показателя у мышей группы 3 (КФ 600 мг/кг) и группы 5 (биологический контроль). Достоверных различий между уровнем ЛДГ у животных групп 3 и 5 не наблюдается. Следует отметить, что значение данного показателя у животных группы 1 (КФ 200 мг/кг) и группы 2 (КФ 400 мг/кг) достоверно выше, чем в группе 3. Увеличение активности данного фермента отмечается при нарушении метаболических процессов в системе миокарда. По всей вероятности, КФ в дозе 600 мг/кг при введении *per os* мышам группы 3 на фоне хронической физической нагрузки поддерживает обменные процессы в тканях миокарда в пределах физиологической нормы. Следует отметить, что при дозе КФ 600 мг/кг активность креатинкиназы-МВ (КК-МВ) у животных группы 3 сравнима со значением данного показателя у мышей группы биологического контроля, причем активность данного фермента в указанных группах статистически значимо ниже, чем в группах 1, 2, 4. Данный факт позволяет выдвинуть предположение о защитном действии фармацевтического средства КФ в дозе 600 мг/кг на миокард у мышей, подвергающихся длительной физической нагрузке.

При анализе показателей физической выносливости мышей в тесте плавания до отказа с нагрузкой 7% от массы тела выявлено, что время плавания до отказа у мышей группы 1 в первой фазе теста статистически значимо превысило значение данного показателя у мышей группы 2 и 4 ( $619 \pm 269$  с по сравнению  $320 \pm 282$  с,  $p=0,046$ ;  $255 \pm 95$  с,  $p=0,02$  соответственно). Во второй фазе теста, в которой фиксировалось время плавания до отказа у мышей после 3-х часового отдыха, обнаружено статистически значимое увеличение исследуемого показателя у животных группы 3

(КФ 600 мг/кг) по сравнению с группой 1 ( $p=0,02$ ), группой 2 ( $p=0,002$ ) и группой 4 ( $p=0,004$ ), а также по сравнению с показателем, зафиксированным в первой фазе теста ( $p=0,001$ ) (рис. 4). На основании полученных данных была рассчитана скорость восстановления и, как оказалось, у животных группы 3 эта величина статистически значимо превышает значение показателя в группах 1, 2, 4 ( $248 \pm 100$ ,  $3,6 \cdot 10^{-3}$  отн. ед по сравнению с  $42 \pm 125$ ,  $3,6 \cdot 10^{-3}$  отн. ед. при  $p=0,002$ ,  $99 \pm 44$ ,  $3,6 \cdot 10^{-3}$  отн. ед. при  $p=0,01$ ,  $p=0,046$ ,  $129 \pm 58$ ,  $3,6 \cdot 10^{-3}$  отн. ед. при  $p=0,043$  соответственно). Таким образом, длительное введение фармацевтического средства КФ в дозе 600 мг/кг на фоне хронической физической нагрузки ускоряет восстановление физической активности у мышей в тесте на физическую выносливость при плавании до отказа с нагрузкой 7% от массы тела.

Таким образом, КФ в дозах 400 и 600 мг/кг при длительном введении *per os* предотвращает развитие гипертрофии миокарда (по данным ЭКГ и гравиметрии) у мышей линии СВА/Лас, формирующейся на фоне хронической интенсивной физической нагрузки в виде плавания. КФ в дозе 600 мг/кг при введении *per os* мышам в течение месяца при хронической интенсивной физической нагрузке препятствует повышению активности лактатдегидрогеназы и креатин-

киназы-МВ, поддерживая их на уровне значений группы биологического контроля, улучшает показатели выносливости мышей во второй фазе теста плавания с нагрузкой 7% от массы тела, достоверно увеличивая скорость восстановления физической активности этих животных после первой фазы теста, что позволяет рассматривать КФ в качестве эффективного средства для улучшения метаболизма в условиях повышенной нагрузки на сердечную мышцу.

### Литература

- 1) Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония 2000 / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // М., 2001.
- 2) Лукьянова, Л. Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината // Хим. фарм. журнал. 1990. № 8, С. 8 – 11.
- 3) Сидоренко, Б. А. Гипертрофия миокарда левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием гипертензивной терапии / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский // Кардиология. 1998; № 5, С. 80 – 85.
- 4) ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. 1999, Vol. 33, P. 2092 – 2197.
- 5) Kannel, W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension // Eur. Heart. J. 1996; Vol. 13, Suppl D. P. 82 – 88.
- 6) Kaplan, M. L. Cardiac adaptations to chronic exercise in mice / M. L. Kaplan, Y. Cheslow, K. Vikstrom // Am. J. Physiol. 1994. Vol. 267. P. 1167 – 1173.

Поступила 22.08.2011 г.