

СРАВНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОЭНЗИМА Q₁₀ И МЕКСИКОРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Е. И. Каленикова, О. Г. Токарева, О. Ю. Куляк, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев¹

На экспериментальной модели инфаркта миокарда у крыс-самцов Вистар на 21 сут проводили оценку кардиопротекторной эффективности коэнзима Q₁₀ и препарата мексикор в дозах 30 мг/кг, введенных внутривенно через 10 мин после коронарной окклюзии. Кардиопротекторный эффект коэнзима Q₁₀ (убидекаренона) сопоставим с таковым у препарата мексикор. Оба препарата в равной степени снижают смертность, предотвращают развитие дилатации и гипертрофии левого желудочка, а также улучшают насосную функцию сердца.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; коэнзим Q₁₀; мексикор; кардиопротекция; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуален поиск новых препаратов для расширения арсенала средств лечения инфаркта миокарда (ИМ). Одной из перспективных групп препаратов являются антиоксиданты. Препарат мексикор, обладающий антиоксидантными свойствами, включен в “Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда” (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 02.08.2006 г. № 582) [2].

Коэнзим Q (CoQ) принадлежит к гомологичному ряду соединений, объединенных общей бензохиноновой структурой и имеющих различия в длине липофильной боковой цепи, которая у высших млекопитающих состоит из 10 изопренильных фрагментов. Он играет важную роль в обеспечении клеток необходимой энергией, так как является кофактором в дыхательной цепи переноса электронов [4]. CoQ проявляет свои окислительно-восстановительные свойства в организме, находясь в окисленной (убихинон) и восстановленной формах (убихинол) [5]. Убихинол является наиболее мощным эндогенным липофильным антиоксидантом, способным также и к регенерации других антиоксидантов (токоферола) [8].

Кардиопротекторная активность CoQ₁₀ (фармацевтическая субстанция — убидекаренон (The Japanese Pharmacopoeia, XIV)) показана в экспериментальных и клинических исследованиях при его длительном пероральном применении [9, 10]. Однако при пероральном пути введения CoQ₁₀ характеризуется крайне низкой биодоступностью (0,3 %) [3]. Внутривенное введение способно быстро повысить и в течение длительного времени поддерживать высокие концентрации CoQ₁₀ в плазме и миокарде, что необходимо в urgentных ситуациях [6, 7].

Целью данного исследования было сравнение кардиопротекторной эффективности CoQ₁₀ и препарата

мексикор, введенных внутривенно при экспериментальном инфаркте миокарда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22 °С, влажности 30–50 %, 12-часовом периоде освещения, при использовании стандартного корма и питьевой воды *ad libitum*. Эксперименты проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434–2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”, Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении правил лабораторной практики”.

Исследование проводили на 63 крысах-самцах Вистар массой 300–350 г, наркотизированных этиналом натрия (45 мг/кг, внутривенно). Для введения препаратов катетеризировали бедренную вену. Регистрацию ЭКГ в I отведении осуществляли с помощью установки “Macintosh — MacLab” (“ADInstruments”, Австралия). Животных интубировали и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких (аппарат Inspira Advanced Safety Ventilator, Volume Controlled 55–7058, Harvard Apparatus). Доступ к сердцу осуществляли при помощи торакотомии с удалением 4-го ребра, тупым способом рассекали перикард, переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии перевязывали лигатурой, прошитой с помощью атравматической иглы (Proline 6/0, Ethicon, США). Ишемию верифицировали визуально и при помощи ЭКГ. В течение 3 дней после операции животным ежедневно вводили гентамицин (2 мг/кг внутримышечно).

Животные случайным образом были распределены на 4 группы. Через 10 мин после окклюзии коронарной артерии крысам 1-й группы вводили мексикор (“ООО ЭкоФармИнвест”) в дозе 30 мг/кг (“ИМ+мексикор”); 2-й группы — кудесан (ООО “Русфик”) в дозе CoQ₁₀ 30 мг/кг (“ИМ+CoQ”); 3-й группы — физиологический раствор в объеме 1 мл/кг (“ИМ”). Крысы 4-й группы подвергались “ложной” операции (прошитую

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, корп. 5.

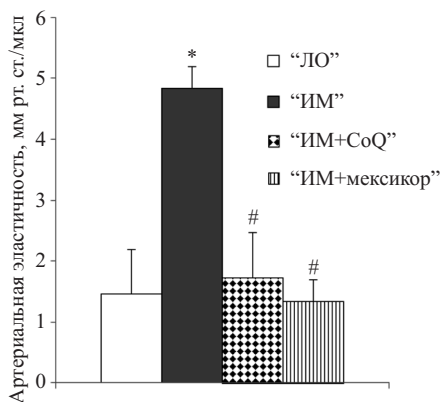


Рис. 1. Показатель эластичности артерий в экспериментальных группах животных.

* — $p < 0,05$ vs “ЛО”, # — $p < 0,05$ vs “ИМ”.

Крысам группы “ИМ+мексикор” вводили мексикор в дозе 30 мг/кг; “ИМ+CoQ” — кудесан в дозе CoQ₁₀ 30 мг/кг; “ИМ” — физиологический раствор в объеме 1 мл/кг. Крысы группы “ЛО” подвергались “ложной” операции и получали инъекцию физиологического раствора в том же объеме.

лигатуру не затягивали) и получали инъекцию физиологического раствора в том же объеме (“ЛО”).

Эффективность препаратов оценивали на 21 сут по показателям смертности, гемодинамики и гипертрофии миокарда. Для измерения гемодинамических показателей наркотизированным животным через сонную артерию ретроградно в левый желудочек (ЛЖ) вводили катетер Millar SPR-838 (Millar Instruments, США), подключенный к измерительной системе Pressure Volume Conductance System. Через 20 мин после установки катетера проводили регистрацию давления (P) и объема (V) ЛЖ в течение 5 мин. Регистрацию и обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Chart5 for Windows и PVAN 3.5 (Millar Instruments). Из полученных PV-диаграмм сердечного цикла определяли и рассчитывали следующие показатели: фракцию выброса, ударный объем, ударную работу, сердечный выброс, конечно-систолический объем (ESV) и эластичность арте-

Таблица 1. Смертность животных в экспериментальных группах

Группа	Прооперировано	Погибли		Выжили	% смертности (после 1 сут)
		< 24 ч	24 – 72 ч		
“ИМ”	19	1	9	9	50
“ИМ+CoQ”	18	2	2	14	13*
“ИМ+мексикор”	16	2	3	11	21*
“ЛО”	10	0	0	10	0

Примечание: крысам группы “ИМ+мексикор” вводили мексикор в дозе 30 мг/кг; “ИМ+CoQ” кудесан в дозе CoQ₁₀ 30 мг/кг; “ИМ” — физиологический раствор в объеме 1 мл/кг. Крысы группы “ЛО” подвергались “ложной” операции и получали инъекцию физиологического раствора в том же объеме.

* — $p < 0,05$ vs “ИМ”.

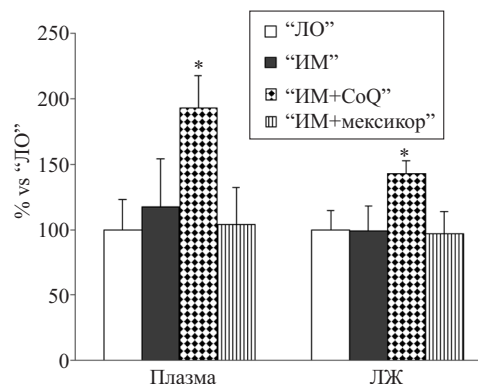


Рис. 2. Содержание CoQ₁₀ в плазме и левом желудочке сердца крыс различных экспериментальных групп на 21 сут. Результаты представлены в процентном отношении к группе ложно оперированных животных.

Крысам группы “ИМ+мексикор” вводили мексикор в дозе 30 мг/кг; “ИМ+CoQ” — кудесан в дозе CoQ₁₀ 30 мг/кг; “ИМ” — физиологический раствор в объеме 1 мл/кг. Крысы группы “ЛО” подвергались “ложной” операции и получали инъекцию физиологического раствора в том же объеме.

* — $p < 0,01$ vs “ЛО”, “ИМ”, “ИМ+мексикор”.

рий. У большинства животных к 21 сут ИМ приводил к формированию в левом желудочке аневризм, поэтому степень гипертрофии оценивали по показателю толщины межжелудочковой перегородки (мм).

После оценки гемодинамики проводили эвтаназию и забирали образцы плазмы крови и миокарда. Содержание коэнзима Q₁₀ в биообразцах измеряли методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Значения представлены как “среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения”. Разницу между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, оценку выживаемости — с помощью критерия Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После окклюзии коронарной артерии смертность в течение первых 3 сут в группе “ИМ” составляла 50 %, в группе “ИМ+CoQ” и “ИМ+мексикор” — 13 и 21 %, соответственно ($p < 0,05$, табл. 1).

Таблица 2. Толщина межжелудочковой перегородки (мм) в экспериментальных группах (M±SE)

“ЛО”	“ИМ”	“ИМ+CoQ”	“ИМ+мексикор”
2,37 ± 0,21	2,73 ± 0,40*	2,37 ± 0,17#	2,38 ± 0,27#

Крысам группы “ИМ+мексикор” вводили мексикор в дозе 30 мг/кг; “ИМ+CoQ” кудесан в дозе CoQ₁₀ 30 мг/кг; “ИМ” — физиологический раствор в объеме 1 мл/кг. Крысы группы “ЛО” подвергались “ложной” операции и получали инъекцию физиологического раствора в том же объеме.

* — $p < 0,05$ vs “ЛО”, # — $p < 0,05$ vs “ИМ”.

Развившийся инфаркт миокарда в контрольной группе животных сопровождался левожелудочковой сердечной недостаточностью, проявлявшейся в снижении фракции выброса на 70 %, ударного объема на 74 %, ударной работы на 87 % и сердечного выброса на 76 %, а также в повышении конечно-систолического объема на 44 % и периферического сопротивления сосудов в 3 раза ($p < 0,05$, рис. 1) относительно группы ложноперитонированных животных.

Введение как CoQ_{10} , так и мексикора существенно ($p < 0,05$) ограничивало снижение насосной функции сердца: фракция выброса падала лишь на 16 и 8 %, ударный объем — на 18 и 4 %, ударная работа — на 34 и 31 %, сердечный выброс — на 24 и 3 %, соответственно, относительно группы “ЛО”. Внутривенное введение CoQ_{10} и мексикора предотвращало увеличение конечно-систолического объема и периферического сопротивления сосудов и, тем самым, увеличение показателя постнагрузки на сердце (рис. 1). Значения гемодинамических параметров между группами “ИМ+ CoQ ” и “ИМ+мексикор” достоверно не различались.

Внутривенное введение CoQ_{10} и мексикора ограничивало развитие постинфарктной гипертрофии миокарда. Толщина межжелудочковой перегородки не различалась в группах, получавших препараты, и была существенно ниже, чем у животных группы “ИМ” (табл. 2).

Однократное внутривенное введение CoQ_{10} обеспечило на 21 сут его повышенное содержание в плазме (на 92 %; $p < 0,01$) и миокарде (на 43 %; $p < 0,01$) относительно эндогенных уровней у животных других групп, что согласуется с полученными ранее данными [6, 7]. Препарат мексикор, обладающий антиоксидантными свойствами, по-видимому, не оказывал влияния на эндогенные уровни CoQ_{10} : на момент исследования

тканевое содержание CoQ_{10} у животных, получивших мексикор, не отличалось от контрольных животных (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Кардиопротекторный эффект коэнзима Q_{10} (убидекаренона), введенного внутривенно при экспериментальной ишемии миокарда крыс, сопоставим с таковым препарата мексикор. Коэнзим Q_{10} и мексикор равноэффективно увеличивают выживаемость, предотвращают развитие гипертрофии и дилатации левого желудочка, улучшают насосную функцию сердечной мышцы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00126).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев, *Фармацевтический анализ*, Т. 16, Аргамак-Медиа, Москва (2013), сс. 616 – 653.
2. М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова, *Клин. мед.*, № 5, 59 – 64 (2013).
3. Е. В. Харитоновна, Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев, *Сиб. мед. обозрение*, 6(84), 26 – 29 (2013).
4. E. A. Brandmeyer, Q. Shen, A. R. Thimmesch, J. D. Pierce, *Nursing*, 44(3), 63 – 66 (2014).
5. J. Garrido-Maraver, M. D. Cordero, M. Oropesa-Avila, et al., *Front Biosci (Landmark Ed.)*, 19, 619 – 633 (2014).
6. A. V. Ivanov, E. A. Gorodetskaya, E. I. Kalenikova, O. S. Medvedev, *Bul. Exp. Biol. Med.*, 155(6), 771 – 774 (2013).
7. A. Ivanov, O. Tokareva, E. Gorodetskaya, et al., *J. Clin. Exp. Cardiol.*, 5, 299. (2014); doi: 10.4172/2155-9880.1000299.
8. E. I. Kalenikova, V. Kharitonova, E. A. Gorodetskaya, et al., *Biomed. Chem.*, 8(3), 267 – 272 (2013).
9. E. I. Kalenikova, E. A. Gorodetskaya, E. G. Kolokolchikova, et al., *Biochemistry (Mosc.)*, 72(3), 332 – 338 (2007).
10. S. A. Mortensen, F. Rosenfeldt, A. Kumar, et al., *JACC Heart Fail.*, 2(6), 641 – 649 (2014).

Поступила 27.02.15

COMPARATIVE CARDIOPROTECTIVE EFFICACY OF COENZYME Q_{10} AND MEXICOR IN EXPERIMENTAL MODEL OF MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS

E. I. Kalenikova, O. V. Tokareva, O. U. Kulyak, E. A. Gorodetskaya, and O. S. Medvedev

Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomonosovskii prosp. 31/5, Moscow, 119192 Russia

Cardioprotective efficacy of coenzyme Q_{10} (CoQ_{10} , ubidecarenone) and mexicor were evaluated on the 21st day of experimental myocardial infarction in Wistar rats. CoQ_{10} or mexicor were injected in a dose of 30 mg/kg intravenously 10 min after coronary artery occlusion. The observed cardioprotective effects of ubidecarenone and mexicor were close. Both drugs equally increased the survival of rats, prevented the development of dilatation and hypertrophy of the left ventricle, and improved the pump cardiac function.

Keywords: myocardial infarction; coenzyme Q_{10} ; mexicor; cardioprotection; rats.