

ОДНОКРАТНОЕ ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ КОЭНЗИМА Q_{10} ЗАЩИЩАЕТ МИОКАРД, ПОДВЕРГШИЙСЯ НЕОБРАТИМОЙ ИШЕМИИ

А.В.Иванов, Е.А.Городецкая, Е.И.Каленикова, О.С.Медведев

Кафедра фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова

На модели необратимой ишемии миокарда крыс Вистар изучали эффекты коэнзима Q_{10} (30 мг/кг), введенного внутривенно через 10 мин после окклюзии коронарной артерии. На 21-е сутки инфаркта миокарда содержание коэнзима было выше ($p < 0.05$) в левом желудочке на 23%, в печени на 1042%, в плазме на 87% по сравнению с нелечеными животными. У крыс, получивших коэнзим, размер зоны некроза и постинфарктная гипертрофия левого желудочка были меньше, гипертрофия правого желудочка не развивалась. В этой группе были выше ударный объем (на 24.6%; $p < 0.05$), ударная работа (на 34.9%), сердечный выброс (на 37.8%; $p < 0.05$), фракция выброса (на 35.7%; $p < 0.05$), сократимость (на 22.5%; $p < 0.05$) и ниже конечно-диастолическое давление (на 25.8%; $p < 0.05$) по сравнению с нелечеными животными. Представленные данные свидетельствуют о перспективности разработки парентеральных лекарственных форм убихинона для ургентной терапии острых сердечно-сосудистых состояний.

Ключевые слова: коэнзим Q_{10} , внутривенное введение, инфаркт миокарда, гипертрофия, гемодинамика левого желудочка

По результатам многих исследований [5,7,8,10] коэнзим Q_{10} (CoQ₁₀, убихинон) рекомендован в качестве дополнительной терапии при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (хронической сердечной недостаточности, гипертонии, инфаркте миокарда и др.). Ранее на модели необратимой ишемии миокарда показано, что длительный профилактический прием CoQ₁₀ внутрь приводит к ограничению размеров инфарктной зоны и постинфарктной гипертрофии миокарда [2]. В ургентных ситуациях для защиты сердца от ишемического повреждения необходимо быстро и эффективно повысить содержание CoQ₁₀ в сердечной мышце. Оптимальным способом для этого является внутривенное введение. В настоящее время не разработано лекарственных форм для внутривенного введения CoQ₁₀ вследствие его липофильной природы. В то же время единичные экспери-

ментальные исследования эффективности предварительного внутрикоронарного введения в форме CoQ₁₀-содержащих липосом свидетельствуют о выраженном защитном действии при инфаркте миокарда [14].

Целью данной работы являлась оценка эффективности экстренного пополнения миокардиальных уровней путем внутривенного введения раствора солюбилизованного CoQ₁₀ для защиты миокарда, уже подвергшегося необратимой ишемии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах Вистар с использованием модели необратимой ишемии миокарда, вызванной окклюзией левой коронарной артерии. Через 10 мин после окклюзии животным однократно внутривенно вводили CoQ₁₀ (30 мг/кг) в составе препарата "Кудесан раствор" ("Аквирон") — группа "инфаркт+CoQ₁₀" ($n=12$) или физиологический раствор (1 мл/кг) — группа "инфаркт" ($n=11$); ложнооперированные животные

(лигатуру не затягивали) получали физиологический раствор (1 мл/кг; $n=7$).

Эффекты внутривенного введения CoQ_{10} оценивали на 21-е сутки после окклюзии по следующим показателям: функциональные характеристики сердца; содержание CoQ_{10} в плазме, миокарде и печени; степень повреждения миокарда и выраженность постинфарктной гипертрофии.

Внутрисердечную гемодинамику оценивали с помощью катетерного датчика Millar SPR-838 ("Millar Instruments") [9], установленного в левом желудочке (ЛЖ) наркотизированных крыс (пентобарбитал натрия, 45 мг/кг внутривенно) в условиях закрытой грудной клетки. На конце датчика имеются датчик давления и 4 электрода для определения объема ЛЖ с помощью системы "Pressure Volume Conductance System". Регистрацию и обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения "Chart5 for Windows" и "PVAN 3.5" ("Millar Instruments"). После гемодинамических измерений у животного брали пробу крови, центрифугировали; плазму хранили до анализа при -20°C . Подсчитывали индекс массы левого и правого желудочков как отношение массы желудочка (г) к массе животного (кг). ЛЖ разделяли на 5 продольных срезов по оси от верхушки до основания и помещали при 37°C на 15 мин в 1% раствор трифенилтетразолия хлорида в фосфатном буфере pH 7.4. Планиметрически определяли зону некроза. Количественный анализ CoQ_{10} в тканях проводили методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием по методике [2]. Статистический анализ проводили с помощью критерия Манна—Уитни с использованием программного пакета "Statistica 6.0".

Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 21 сут после окклюзии у наркотизированных крыс были записаны циклы давления—объема (PV) (рис. 1), на основе которых рассчитаны функциональные показатели работы сердца (табл. 1).

Необратимая ишемия миокарда привела к значительному снижению показателей ударного объема, сердечного выброса, фракции выброса, сократимости миокарда, удлинению периода расслабления ЛЖ и повышению конечно-диастолического давления относительно группы ложноперирированных животных (рис. 2). Введение CoQ_{10} ограничило

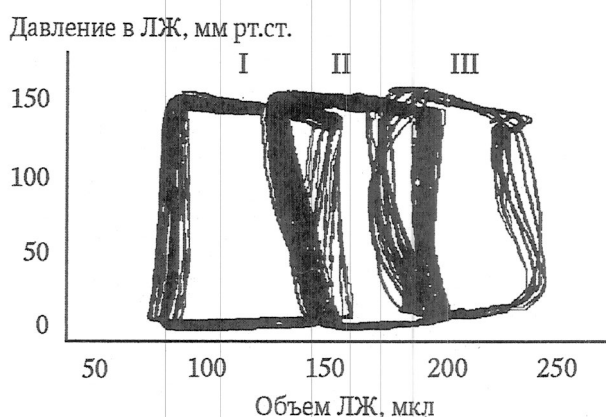


Рис. 1. Диаграммы "давление—объем ЛЖ" (PV), записанные в группах "ложноперирированные" (I), "инфаркт" (II) и "инфаркт+ CoQ_{10} " (III) через 21 сут после моделирования инфаркта миокарда.

Таблица 1. Гемодинамические параметры и показатели систолической и диастолической функции, рассчитанные на основе отношения давление—объем у крыс

Параметр гемодинамики	Группа		
	ложно-оперированные	инфаркт	инфаркт+ CoQ_{10}
ЧСС, уд/мин	377 $\pm$ 47	348 $\pm$ 52	356 $\pm$ 31
Конечно-систолический объем, мкл	99 $\pm$ 4	173 $\pm$ 50*	129 $\pm$ 44
Конечно-диастолический объем, мкл	180 $\pm$ 9	255 $\pm$ 62*	234 $\pm$ 58*
Конечно-систолическое давление, мм рт. ст.	128 $\pm$ 6	130 $\pm$ 31	134 $\pm$ 20
Конечно-диастолическое давление, мм рт. ст.	7.9 $\pm$ 1.7	10.6 $\pm$ 2.3*	7.9 $\pm$ 1.2*
Ударный объем, мкл	95.1 $\pm$ 4.9	73.7 $\pm$ 18.2*	91.9 $\pm$ 17.0*
Фракция выброса, %	49.7 $\pm$ 2.6	30.3 $\pm$ 7.1*	41.1 $\pm$ 4.4**
Сердечный выброс, мл/мин	38.1 $\pm$ 3.4	23.5 $\pm$ 6.4*	32.3 $\pm$ 5.7*
Ударная работа, мм рт. ст.×мкл	8.2 $\pm$ 1.3	6.3 $\pm$ 1.8*	8.5 $\pm$ 1.5*
Сократимость миокарда, мм рт. ст/с	1040 $\pm$ 725	727 $\pm$ 1543*	8911 $\pm$ 1631**
Расслабление миокарда, мм рт. ст/с	10 991 $\pm$ 1517	5150 $\pm$ 520*	7198 $\pm$ 1540**

Примечание. Здесь и в табл. 2: $p<0.05$ по сравнению с *ложноперирированными, *с инфарктом.

развитие систолической и диастолической дисфункции и сохранило показатели ударного объема, сердечного выброса, ударной работы и конечно-диастолического давления на уровне группы "ложнооперированные" (рис. 2, табл. 1).

У всех животных, не получивших лечения, в бассейне кровоснабжения окклюзированной артерии сформировались соединительнотканые аневризмы, полностью заместившие мышечную стенку. У животных, получивших препарат CoQ_{10} , постинфарктные рубцы были расположены в толще миокардиальной стенки, подверженной ишемии.

Инфаркт миокарда привел к развитию гипертрофии ЛЖ, которая была менее выражена у животных, получивших CoQ_{10} (табл. 2). Гипертрофия правого желудочка формировалась только у нелеченых животных.

Тканевое содержание CoQ_{10} на 21-е сутки в группе "инфаркт+ CoQ_{10} " было повышено в миокарде на 23% ($p<0.05$), в плазме на 87% ($p<0.01$) и в печени на 1042% ($p<0.001$) по сравнению с группой "инфаркт".

Представленные данные свидетельствуют о том, что однократное внутривенное введение раствора солюбилизованного CoQ_{10} обеспечивает пополнение не только его плазменных уровней, но и содержания в миокарде и печени. Следует заметить, что повышенный плазменный уровень CoQ_{10} на 21-е сутки после однократного введения не может быть следствием длительного циркулирования в крови, т. к. не соответствует его фармакокинети-

ческим характеристикам. Источником столь долгого повышенного содержания CoQ_{10} в плазме может быть его 10-кратный прирост в печени — органе, осуществляющем синтез убихинона для поддержания эндогенного плазменного пула. Увеличенный плазменный уровень CoQ_{10} , в свою очередь, поддерживает его повышенное содержание в миокарде.

Внутривенное однократное введение CoQ_{10} после окклюзии коронарной артерии приводит к ограничению развития постинфарктной гипертрофии ЛЖ. В группе "инфаркт" в процесс позднего ремоделирования вовлекается миокард как левого, так и правого желудочков. В группе "инфаркт+ CoQ_{10} " у животных не развивается гипертрофия правого желудочка вследствие частичной компенсации функции левого.

С помощью внутрисердечного катетера, позволяющего одновременно и непрерывно определять значения давления и объема ЛЖ, показаны изменения гемодинамики через 21 сут после моделирования инфаркта миокарда. Характеристика петли "давление—объем ЛЖ" (PV) позволяет детально описать изменения функционального состояния сердца после инфаркта и в совокупности с исследованием морфологии миокарда провести сравнение эффективности лечения кардиопротективными препаратами. У животных нелеченой группы сдвиг петли PV вправо по оси объема говорит об увеличении объема полости ЛЖ за счет замещения мышечной ткани соединительной и

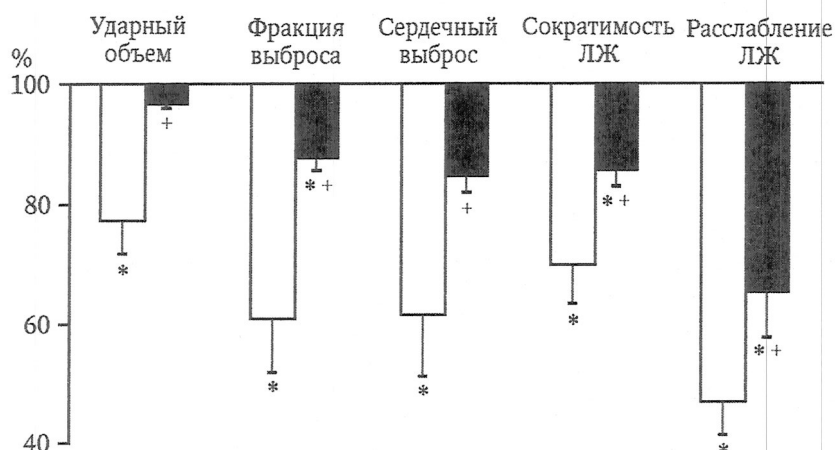


Рис. 2. Функциональные показатели внутрисердечной гемодинамики в группе "инфаркт" (светлые столбики) и "инфаркт+ CoQ_{10} " (темные) относительно группы "ложнооперированные" (100%). $p<0.05$ по сравнению с группой * "ложнооперированные", ** "инфаркт".

Таблица 2. Индекс массы левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков в исследованных группах крыс

Показатель	Группа		
	ложнооперированные	инфаркт	инфаркт+ CoQ_{10}
Индекс массы ЛЖ, г/кг	1.84±0.70	2.17±0.11*	2.03±0.15**
Индекс массы ПЖ, г/кг	0.48±0.04	0.59±0.10*	0.47±0.07*

образования аневризмы. Повышение конечно-диастолического давления и времени расслабления ЛЖ свидетельствует о развитии диастолической дисфункции — одного из самых ранних признаков сердечной недостаточности.

В группе “инфаркт+CoQ₁₀” по сравнению с не-лечеными животными зарегистрированы большие значения показателей функционального состояния сердечной мышцы. Таким образом, однократное внутривенное введение CoQ₁₀ после окклюзии коронарной артерии приводит к лучшему сохранению систолической и диастолической функции, ограничению процесса позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что выразилось в ограничении прироста конечно-систолического и конечно-диастолического объемов за счет меньшего расширения полости ЛЖ.

В клинических исследованиях эффективность длительного перорального приема препаратов CoQ₁₀ показана его способность увеличивать ударный объем, фракцию выброса, сердечный индекс, конечно-диастолический объем [10], при этом повышение содержания CoQ₁₀ в плазме сопровождалось значительным улучшением состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью [5]. Рассматриваются разные причины кардиопротективного действия CoQ₁₀. Показано, что CoQ₁₀ защищает миокард от последствий ишемии, повышая его энергетический и антиоксидантный статус [6,13,15]. Изучаются механизмы влияния CoQ₁₀ на воспалительный ответ за счет уменьшения секреции ФНО-α [1,11], уровень которого повышен после начала инфаркта [3,4], при этом снижение уровня ФНО-α приводит к уменьшению зоны некроза в миокарде [12].

Таким образом, однократное внутривенное введение препарата CoQ₁₀ в первые минуты после возникновения ишемии миокарда обеспечивает повышение и долговременное поддержание высоких уровней CoQ₁₀ в плазме и сердечной мышце крыс (по-видимому, за счет депо в печени). Резуль-

татом является существенное ограничение развития систолической и диастолической дисфункции, зоны некроза, постинфарктной гипертрофии ЛЖ и предотвращение постинфарктной гипертрофии правого желудочка. Представленные данные свидетельствуют о перспективности разработки парентеральных лекарственных форм убихинона для ургентной терапии острых сердечно-сосудистых состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bessler H., Bergman M., Blumberger N. et al. // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2010. Vol. 56, N 1. P. 77-81.
2. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokolchikova E.G. et al. // Biochemistry (Mosc.). 2007. Vol. 72, N 3. P. 332-338.
3. Kaur K., Sharma A.K., Singal P.K. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006. Vol. 291, N 1. P. H106-H113.
4. Kempf K., Haltern G., Futh R. et al. // Horm. Metab. Res. 2006. Vol. 38, N 5. P. 346-351.
5. Kumar A., Kaur H., Devi P., Mohan V. // Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 124, N 3. P. 259-268.
6. Lakomkin V.L., Kononova G.G., Kalenikova E.I. et al. // Biochemistry (Mosc.). 2005. Vol. 70, N 1. P. 79-84.
7. Langsjoen H., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. // Mol. Aspects. Med. 1994. Vol. 15, Suppl. P. S165-S175.
8. Molyneux S.L., Florkowski C.M., George P.M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52, N 18. P. 1435-1441.
9. Pacher P., Nagayama T., Mukhopadhyay P. et al. // Nat. Protoc. 2008. Vol. 3, N 9. P. 1422-1434.
10. Sander S., Coleman C.L., Patel A.A. et al. // J. Card. Fail. 2006. Vol. 12, N 6. P. 464-472.
11. Schmelzer C., Lorenz G., Lindner I. et al. // Biofactors. 2007. Vol. 31, N 1. P. 35-41.
12. Sugano M., Hata T., Tsuchida K. et al. // Mol. Cell. Biochem. 2004. Vol. 266, N 1-2. P. 127-132.
13. Tsai K.L., Huang Y.H., Kao C.L. et al. // J. Nutr. Biochem. 2012. Vol. 23, N 5. P. 458-468.
14. Verma D.D., Hartner W.C., Thakkar V. et al. // Pharm. Res. 2007. Vol. 24, N 11. P. 2131-2137.
15. Whitman G.J., Nübori K., Yokoyama H. et al. // Mol. Aspects. Med. 1997. Vol. 18, Suppl. P. S195-S203.

Получено 04.05.12