



УДК 616
ББК 54.101

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Володькин Александр Александрович

Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
AlVolodkin@yandex.ru
ул. Косыгина, 4, 119334 г. Москва, Российская Федерация

Заиков Геннадий Ефремович

Доктор химических наук, профессор, заведующий отделом биологической
и химической физики полимеров
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
chembio@sky.chph.ras.ru
ул. Косыгина, 4, 119334 г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Изучены биологические свойства препарата 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионата натрия (Анфен-натрий) на адреналиновой модели развития инфаркта миокарда у крыс. В начальной стадии развития инфаркта миокарда в опытах «in-vivo» «Анфен-натрий» приостанавливает развитие инфаркта миокарда с сохранением жизни животных.

Ключевые слова: 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия, адреналин, инфаркт миокарда.

Известно [1; 6], что при распаде клеток миокарда образуются свободные радикалы, что может влиять на механизм развития инфаркта. В настоящее время инфаркт миокарда рассматривается как следствие острой гипоксии из-за повреждения коронарных сосудов. При образовании свободных радикалов возможна реакция с кислородом, что может привести к цепному механизму. Это направление дополнительно усиливает дефицит кислорода, что способствует к летальному исходу. Известно [11], что в реакции с кислородом образуются пероксильные радикалы, ответственные за продолжение цепной реакции, а антиоксиданты ингибируют это направление [10]. Можно предположить, что применение антиоксиданта может оказать лечебный эффект на стадии развития инфаркта миокарда.

В настоящей работе в качестве водорастворимого и малотоксичного антиоксиданта использовали 1-(карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия (Анфен-натрий), обладающий свойствами радио- и онкопротектора [2; 3]. Диагностическим критерием инфаркта миокарда, наряду с электрокардиографическими признаками, являются тесты на тропонин Т или I. [8], образующиеся в результате некроза кардиомиоцитов.

Экспериментальная часть

1-(Карбокси)-1-(N-ацетиламино)-2-(3',5'-ди трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионат натрия получали по методу [4].

Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д): 1.36 (с, 18 H, ^tBu); 1.96 (с., 3 H, COCH_3); 3.38 (с, 2H, CH_2); 4.70

(с, НОН); 6.42-6.46 (с. уш., 1 Н, ОН); 6.95 (с, 2Н, Ar); ЯМР ^{13}C : 22.30 (CH_3); 29.43 (CH_3 , tBu); 33.64 (CH_2); 37.45 (C, tBu); 125.94 (CH , Ar); 130.02 (C- CH_2 , Ar); 139.18 (C-tBu), Ar); 150.80 (C-OH, Ar); 171.14 (C-N(O)); 174.30 (C-OO).

Растворим в воде и физиологическом растворе. Изучение биологических свойств препарата «Анфен-натрий») проводили с использованием адреналиновой модели инфаркта миокарда (в модификации [7; 9] на наркотизированных уретаном крысах линии Wistar, (самцы, самки) массой 200–220 г.

Подопытные животные были разделены на 2 группы по 5 крыс в каждой: 1 группа – однократное внутривенное введение адреналина в дозе 4 мг/кг 2 группа – после введения адреналина (4 мг/кг), грызунам вводили препарат «Анфен-натрий» в дозе 50 мг/кг.

Для оценки эффективности применения препарата контролировали следующие показатели:

- выживаемость животных после введения адреналина;
- изменения на электрокардиограмме, снятой через 4 часа после введения животным адреналина. Кардиограммы снимали на электрокардиографе «CardiMax FX-7102» во II стандартном отведении (II – левая задняя и правая передняя конечности) в спинном положении;
- наличие в крови крыс тропонина (TnI) через 4 часа после введения адреналина.

Определение содержания тропонина I осуществляли тестовым устройством «Тропонin 1-

Неск-1», основанным на формировании окрашенной полосы при взаимодействии антител с TnI из образца крови.

Результаты

Применение препарата «Анфен-натрий» после введения адреналина предотвращало гибель подопытных животных в 4 из 5 экспериментов.

Перед испытаниями животные вели себя обычно, отклонений в их поведении, потреблении корма и воды отмечено не было.

Электрокардиограммы всех животных были в норме (рис. 1)

В первой группе смертность в течение первых 48 часов после введения адреналина составляла 100 % . Наблюдаемые при вскрытии павших животных патолого-анатомические изменения указывали на отек легких, по видимому, кардиогенной природы.

Крысы второй группы через 24 часа после введения адреналина и «Анфен-натрий» остались живыми, хотя в первые 2 суток проявляли сильную заторможенность; у двух крыс этой группы отмечалась дыхание ртом, судороги.

Через 4 часа после введения адреналина электро-кардиограммы показали: первая группа: зона обуславливает регистрацию подъема сегмента ST на фоне резкого уменьшения высоты зубца R и замедления сердечного ритма. Высота зубца R уменьшается за счет образования зоны повреждения в миокарде (рис. 2).

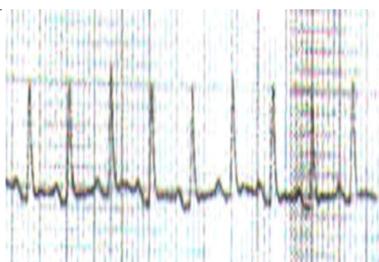


Рис. 1. ЭКГ крысы во втором стандартном отведении перед испытаниями



Рис. 2. ЭКГ крысы во втором стандартном отведении из первой группы

Через 24 часа после введения адреналина в крови крыс был обнаружен тропонин I. Вторая группа: ЭКГ регистрирует подъем сегмента ST выше изолинии и слияние его с положительным зубцом T (рис. 3).

На 20 сутки 4 крысы из 5 подопытных продолжали жить с признаками вялого поведения.

Обсуждение

Влияние антиоксидантов на процессы в миокарде в условиях гипоксии отмечалось ранее [5], однако их роль в развитие инфаркта не обсуждалась. С учетом радикальных процессов, при некрозе кардиомиоцитов следует учитывать процесс взаимодействия кислорода с радикалами, что предопределяет возможность развития инфаркта миокарда по цепному механизму. Участие в этом процессе антиоксиданта замедляет скорость цепной реакции, что должно приводить к более ограниченной области инфаркта миокарда с сохранением жизнеспособности животного. Структура «Анфен-натрий» обеспечивает высокие антиокислительные параметры и способность внедряться в липидную оболочку эритроцита, что придает данному препарату уникальные свойства. Результаты подтверждают, что в начальной стадии развития инфаркта миокарда в опытах «*in-vivo*» на крысах «Анфен-натрий» оказывает лечебный результат. На электрокардиограм-

ме животного после введения адреналина и далее последовательно физиологического раствора «Анфен-натрий» наблюдается подъем сегмента ST (рис. 3), что может указывать на начальную стадию развития инфаркта миокарда. В то же время высота зубца R не изменяется, тогда как в эксперименте из первой группы (рис. 2) зубец R малозаметен. По сравнению с контролем, выживаемость составляет 4 животного из 5 подопытных, тогда как в контроле отмечалась 100 % смертность. Этот результат можно интерпретировать как следствие ингибирования развития инфаркта миокарда под действием антиоксиданта и частично радикальной природы этого патологического процесса. На стадии прединфарктного состояния в результате гипоксемии происходит накопление радикалов до некоторой критической концентрации и далее запускается цепной механизм взаимодействия радикалов с кислородом (стадия развития инфаркта миокарда). Механизм аналогичных процессов описан [10], который протекает по схеме 1.

Образование радикалов из кардиомиоцитов (R^{\cdot}) при инфаркте миокарда известно [6; 11].

(реакция 1). Реакции (2) и (3) указывают на расход кислорода по цепному механизму, что может соответствовать стадии развития инфаркта по цепному механизму. Антиоксиданты (InH) по реакции (4) приостанавливают этот процесс.

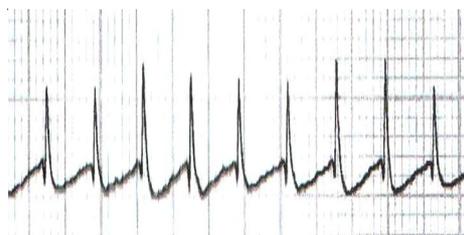


Рис. 3. ЭКГ крысы во втором стандартном отведении из второй группы

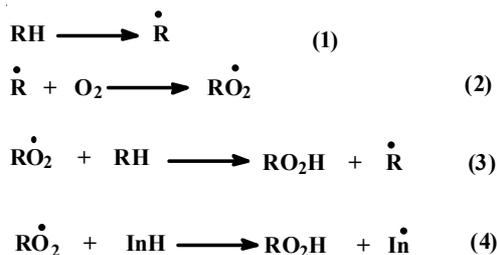


Схема 1

Выводы

Качественные результаты на основании электро-кардиограмм подопытных животных подтверждают эффективность препарата «Анфен-натрий» в возможности предотвращения развития инфаркта миокарда с летальным исходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бердышев, Д. В. Изучение механизмов антиоксидантного действия 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинохрома А) с использованием теории функционала плотности / Д. В. Бердышев, В. П. Глазунов, В. Л. Новиков // Известия РАН. Серия химическая. – 2007. – № 3. – С. 400–415.
 2. Володькин А. А. Строение и биологические свойства 1-карбоксит-1-(п-метиламид)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропанатов натрия и калия / А. А. Володькин и др. // Химическая физика. – 2013. – Т. 32. – № 2. – С. 66.
 3. Володькин, А. А. Результаты эксперимента и квантово-химических расчетов структур 1-(карбоксит)-1-(п-метиламид)-2-(3',5'-ди-трет. Бутил-4'-гидроксифенил)-пропановой кислоты, 1-(карбоксит)-1-(п-метиламид)-2-(3',5' ди-трет. Бутил-4'-гидроксифенил)-пропаната натрия и калия в приближении рмб / А. А. Володькин // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – № 2. – С. 99–107.

4. Володькин, А.А. Известия РАН. – Серия химия. – 2009. – С. 900.
 5. Лакомкин, В. Л. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 уменьшает интенсивность желудочковых аритмий, вызванных адреналином / В. Л. Лакомкин, А. А. Абрамов, В. И. Капелько // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 11. – С. 60–64.
 6. Мищенко Н.П. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром / Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, В. Л. Багирова // Хим.- фарм. журн. 2003. – Т. 37. – № 1. – С. 49–53.
 7. Непомнящих, Л. М. Альтернативная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях / Л. М. Непомнящих. – М. : Изд-во РАМН, 1998. – С. 56.
 8. Трифонов, И. Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Ч. 1 Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций / И. Р. Трифонов // Кардиология. – 2001. – № 11. – С. 93–95.
 9. Чуваев, И. В. Оптимизация адреналиновой модели инфаркта миокарда на крысах / И. В. Чуваев, С. В. Глотова // Материалы Всероссийского съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии», С.Пб., 2009 – С. 28–31.
 10. Эмануэль Н. М. Торможение процессов окисления жиров / Н. М. Эмануэль, Ю. Н. Ляскова. – М. : Пищепромиздат. – 1961. – 359 с.

INNOVATIVE METHODS OF PREVENTION OF THE MYOCARDIAL INFARCTION

Volodkin Alexandre Alexandrovich

Doctor of chemical sciences, Leading researcher of the Federal State Budget Institution of Science N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow
 AlVolodkin@yandex.ru
 Kosygina St., 4, 119334 Moscow, Russian Federation

Zaikov Gennady Efremovich

Doctor of chemical sciences, Professor, Head of Division of biological and chemical physics of Polymer of the Federal State Budget Institution of Science N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, chembio@sky.chph.ras.ru
 Kosygina St., 4, 119334 Moscow, Russian Federation

Abstract. Biological properties of a preparation 1-(carboxy)-1-(N-acetylamino)-2-(3',5'-di-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)-propionate sodium (Anphen-sodium) on epinephrine model of development of a heart attack of a myocardium at rats. In an initial stage in experiences «in-vivo» «Anphen-sodium» stops developments of a heart attack of a myocardium development of a myocardial infarction with preservation of life of animals.

Key words: 1-(carboxy)-1-(N-acetylamino)-2-(3',5'-di-tert-butyl-4'-hydroxyphenyl)-propionate sodium, epinephrine, myocardial infarction.