

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИЦИНА ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРООККЛЮЗИИ У КРОЛИКОВ

Юлдашев Н.М., Каримова Ш.Ф., Зиямутдинова З.К., Исмаилова Г.О.,
Алимходжаева Н.Т., Азимов А.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан (100140, Ташкент, ул. Богшамол, 223), e-mail: y_nosir@rambler.ru.

Изучена эффективность глицина в устранении нарушений при экспериментальном инфаркте миокарда у кроликов. Показано, что введение глицина в дозе 100 мг/кг массы тела приводит к меньшему подъему активности кардиоспецифических ферментов – МВ-креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы в плазме крови. Выявлено, что при введении глицина наблюдается повышение содержания малонового диальдегида на 3 час коронароокклюзии, напротив, 1 часа у контрольных животных. На 3, 6, 12, 24 и 72 часа коронароокклюзии содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в плазме крови кроликов, получавших глицин, оказалось ниже по сравнению с контрольными значениями. Более низкое содержание продуктов перекисного окисления липидов у кроликов с инфарктом миокарда при лечении глицином сопровождалось более высокими значениями активности ферментов антиокислительной системы – супероксиддисмутазы и каталазы. Предполагается, что антиоксидантное действие глицина опосредуется его антистрессорными свойствами. Сделан вывод о кардиопротективном свойстве глицина при некротическом поражении миокарда.

Ключевые слова: кролики, экспериментальный инфаркт миокарда, плазма крови глицин, кардиоспецифические ферменты, продукты перекисного окисления липидов, антиокислительные ферменты.

CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY OF GLYCINE UNDER SEVERE CORONARY ARTERY OCCLUSION IN RABBITS

Yuldashev N.M., Karimova S.F., Ziyamutdinova Z.K., Ismailova G.O.,
Alimhodjaeva N.T., Azimov A.M.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent Republic of Uzbekistan (223, Bogishamol str. 100140) e-mail: y_nosir@rambler.ru

Glycine effectiveness in eliminating malfunction under experimental heart attack in rabbits was studied. It was shown, that injection of glycine in 10mg/kg body weight doze leads to less increase of cardiac enzymes activity – MB- creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase and aspartate aminotransferase in blood's plasma. It was revealed that in injection of glycine the increase of malondialdehyde in content for 3 hour coronary artery occlusion, on the contrary 1 hour in control animals was observed. For 2, 6, 12, 24 and 72 hours coronary artery occlusion content malondialdehyde and diene conjugates in rabbits' blood plasma getting glycine turned out to be less in content. The fewer concentration of peroxidation lipids products in rabbits with myocardial infarction during treating with glycine lead to higher magnitude activities of enzymes antioxidative system – superoxide dismutase and catalase. It is presumed that antioxidative effect of glycine mediate with antistress properties. The conclusion was made about cardioprotective properties of glycine during lesion of myocardium.

Keywords: rabbits, experimental myocardial infarction, blood plasma glycine, cardiac enzymes, products of lipid peroxidation, antioxidant enzymes.

Проблема эффективного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркта миокарда, все еще остается актуальной. Известно, что при тромбозе коронарных артерий наблюдается активация симпатической нервной системы, а в пораженном участке миокарда – ишемия и гипоксия на фоне активации процессов свободнорадикального окисления липидов. В этой связи представляют интерес препараты, обладающие антиоксидантным, противогипоксическим и антистрессорным действием. Глицин оказывает седативное, транквилизирующее, антидепрессивное и антиоксидантное действие [6]. Исходя из этого, можно предполагать, что данный препарат может обладать кардиопротективным действием при инфаркте миокарда.

Целью настоящего исследования явилась оценка кардиопротективного действия глицина в динамике экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) у кроликов.

Материал и методы исследования. В опытах использовано 10 кроликов-самцов

масса 2,5–2,8 кг. ЭИМ вызывали путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. После перевязки погиб 1 кролик, через час еще 1 кролик (смертность – 20 %). Сразу после перевязки 5 кроликам через зонд в желудок вводили водный раствор глицина (МНПК «Биотики», РФ) в дозе 100 мг/кг массы тела. Далее животные каждые сутки перорально получали глицин в указанной дозе. 3 животных, не получавшие глицин, составили контрольную группу. Кровь из ушной вены животных получали до перевязки (исходная), через 30 мин, 1, 3, 6, 12 час и на 1, 3 и 7 сутки течения ЭИМ в пробирки с гепарином. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. Активность кардиоспецифических ферментов – МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови определяли на автоанализаторе “DAYTONA” фирмы Randox (Великобритания). Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) определяли по М. Mihara (1980), а диеновых конъюгатов (ДК) по В.Б. Гаврилову и М.И. Мишкорудной (1983). Активность ферментов антиокислительной системы (АОС) – супероксиддисмутазы (СОД) определяли по В.Г. Мхитарян и Г.Е. Бадалян (1978), а каталазы по М.А. Королюк и др. (1988). Цифровые данные были обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Выявлено, что при ЭИМ статистически значимое повышение активности МВ-КФК на 386 % наблюдается, начиная с 3 ч коронароокклюзии (табл. 1). На 6 и 12 часа после окклюзии наблюдалось повышение активности МВ-КФК на 758 и 981 % по сравнению с исходным показателем. Максимальное повышение активности фермента (на 1172 % от исходного показателя) наблюдалось на 1 сутки ЭИМ. На 3 сутки патологии активность МВ-КФК была выше исходного показателя на 1046 %, а на 7 сутки оказалась на уровне исходного показателя.

Таблица 1

Динамика активности кардиоспецифических ферментов в плазме крови у кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда и на фоне введения глицина

| Срок | МВ-КФК | | ЛДГ | | АсАТ | |
|------|----------|----------|----------|---------|------------|-----------|
| | контроль | лечение | контроль | лечение | контроль | лечение |
| Исх. | 44,8±3,0 | | 628±21 | | 124,5±7,3 | |
| 30 м | 47,0±7,2 | 44,8±3,7 | 661±53 | 653±37 | 132,5±13,1 | 135,4±7,5 |

| | | | | | | |
|------|-------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 1 ч | 53,0±4,9 | 52,6±3,1 | 739±47 | 636±23 | 150,0±4,6 ^a | 148,2±6,4 ^a |
| 3 ч | 217,7±24,9 ^a | 192,6±21,9 ^a | 748±69 | 634±32 | 196,7±8,8 ^a | 194,2±10,1 ^a |
| 6 ч | 384,3±41,9 ^a | 312,6±22,6 ^a | 1048±69 ^a | 932±26 ^a | 283,3±31,8 ^a | 274,2±10,7 ^a |
| 12 ч | 484,3±31,4 ^a | 434,3±47,4 ^a | 1315±49 ^a | 1208±55 ^a | 356,7±18,6 ^a | 335,3±20,6 ^a |
| 1 с | 570,0±40,4 ^a | 282,6±31,3 ^{a,б} | 1500±40 ^a | 1112±63 ^{a,б} | 383,3±16,7 ^a | 174,8±15,3 ^{a,б} |
| 3 с | 513,3±18,6 ^a | 44,8±3,7 ^б | 1620±63 ^a | 1048±42 ^{a,б} | 158,3±22,0 | 147,3±11,3 |
| 7 с | 49,7±2,9 | 50,6±3,3 | 1420±38 ^a | 872±46 ^{a,б} | 130,0±8,7 | 127,2±2,1 |

Примечание: здесь и в табл. 2, 3: а – $P < 0,05$ по сравнению с исходным показателем;
б – $P < 0,05$ по сравнению с показателем контроля

Глицин в ранние сроки развития заболевания (30 мин, 1, 3, 6, 12 ч) существенно не влиял на динамику активности МВ-КФК. Однако на 1 сутки активность фермента оказалась значительно ниже по сравнению с контролем (на 50,4 % от контроля). Нормализация активности МВ-КФК, в отличие от контроля, наблюдалась уже на 3 сутки заболевания. Изучение активности ЛДГ показало, что при ЭИМ наблюдается ее повышение, начиная с 6 часа после окклюзии (на 66,9 % от исходного показателя) и остается повышенным до 7 суток. Максимальное повышение активности ЛДГ при ЭИМ наблюдалось на 3 сутки заболевания (на 157,8 % от исходного показателя). При введении глицина кроликам с ЭИМ на 1, 3 и 7 сутки наблюдалась значительно меньшая активность ЛДГ по сравнению с контрольными показателями. Так, на 1 сутки она оказалась ниже контроля на 25,9 %, а на 3 и 7 сутки – на 35,3 и 38,6 % соответственно. Активность АсАТ при ЭИМ оказалась повышенной на 20,4 % уже на 1 час окклюзии. Далее наблюдалось прогрессивное повышение активности АсАТ и максимальное повышение (на 207,9 % от исходного показателя) зафиксировали на 1 сутки ЭИМ. К 3 и 7 суткам активность АсАТ оказалась на уровне исходного показателя. При введении глицина до 1 суток в активности АсАТ статистически значимых изменений от контрольных значений не выявили. На 1 сутки ЭИМ активность АсАТ оказалась ниже на 54,4 % от контрольного показателя. На 3 и 7 сутки заболевания активность фермента оказалась на уровне исходного показателя.

Результаты показали, что при ЭИМ статистически значимое повышение содержания МДА на 39,3 % наблюдается, начиная с 1 часа после перевязки (табл. 2).

Таблица 2

Динамика содержания продуктов ПОЛ в плазме крови у кроликов
при ЭИМ и на фоне введения глицина

| Сроки | МДА, нмоль/мл | | ДК, Е/мл | |
|-------|---------------|---------|----------|---------|
| | контроль | лечение | контроль | лечение |

| Исходное | 1,07 ± 0,14 | | 1,67 ± 0,12 | |
|----------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 30 минут | 1,23 ± 0,20 | 1,21 ± 0,03 | 1,98 ± 0,19 | 1,65 ± 0,04 |
| 1 час | 1,49 ± 0,10 ^a | 1,29 ± 0,02 | 2,49 ± 0,10 ^a | 2,25 ± 0,03 ^{a,б} |
| 3 часа | 6,07 ± 0,25 ^a | 4,60 ± 0,22 ^{a,б} | 7,70 ± 0,29 ^a | 6,06 ± 0,23 ^{a,б} |
| 6 часов | 3,42 ± 0,05 ^a | 2,60 ± 0,22 ^{a,б} | 5,45 ± 0,12 ^a | 4,31 ± 0,21 ^{a,б} |
| 12 часов | 2,52 ± 0,06 ^a | 2,18 ± 0,02 ^{a,б} | 3,52 ± 0,06 ^a | 3,24 ± 0,33 ^a |
| 1 сутки | 3,46 ± 0,19 ^a | 2,99 ± 0,18 ^a | 4,09 ± 0,10 ^a | 3,66 ± 0,04 ^{a,б} |
| 3 сутки | 4,45 ± 0,19 ^a | 3,20 ± 0,03 ^{a,б} | 5,09 ± 0,10 ^a | 3,68 ± 0,05 ^{a,б} |
| 7 сутки | 1,45 ± 0,19 | 1,19 ± 0,03 | 2,09 ± 0,10 ^a | 1,66 ± 0,04 ^б |

На 3, 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии наблюдалось повышение содержания МДА на 467,3, 219,6, 135,5, 223,4 и 315,9 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое повышение содержания МДА на 329,9 % наблюдалось через 3 часа. На 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии содержание МДА оказалось по вышесказанному от исходного значения соответственно на 143,0, 103,7, 179,4 и 199,1 %, что было значительно ниже по сравнению с контрольными значениями. Содержание МДА как в контроле, так и при лечении глицином оказалось на уровне исходного показателя только на 7 сутки ЭИМ. Содержания ДК также было повышено на 1 час коронароокклюзии (на 49,1 %). На 3, 6, 12, 24, 72 и 168 часа после окклюзии наблюдалось повышение содержания ДК на 361,1, 226,4, 110,8, 144,9, 204,8 и 25,2 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое повышение содержания ДК на 34,7 % также наблюдалось через 1 час. На 3, 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии содержание ДК оказалось по вышесказанному от исходного значения соответственно на 262,9, 158,1, 94,0, 119,2 и 120,4 %, что также было значительно ниже по сравнению с контрольными значениями.

Изучение активности ферментов АОС показало, что при ЭИМ статистически значимое снижение активности СОД на 63,8 % наблюдается, начиная с 3 часа после перевязки (табл. 3).

Таблица 3

Динамика активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах кроликов при ЭИМ и на фоне введения глицина

| Сроки | СОД, усл. ед./мл | | Каталаза, кУ/мл | |
|----------|------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | контроль | Лечение | контроль | лечение |
| Исходное | 1146,60±77,99 | | 356,60±28,37 | |
| 30 минут | 1151,25±150,92 | 1135,40±7,53 | 401,25±36,31 | 382,00±30,50 |

| | | | | |
|----------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 1 час | 1093,75±114,93 | 1095,40±28,72 | 318,75±40,46 | 321,00±6,16 |
| 3 часа | 415,67±21,18 ^a | 595,40±28,01 ^{a,б} | 186,67±7,26 ^a | 223,00±8,18 ^{a,б} |
| 6 часов | 594,33±46,93 ^a | 792,40±21,67 ^{a,б} | 211,67±6,01 ^a | 283,20±11,24 ^{a,б} |
| 12 часов | 743,33±63,33 ^a | 887,25±33,23 ^a | 243,33±18,56 ^a | 275,25±10,27 ^a |
| 1 сутки | 718,67±34,07 ^a | 788,40±31,12 ^a | 219,00±4,00 ^a | 253,40±12,48 ^{a,б} |
| 3 сутки | 485,33±18,10 ^a | 767,25±26,36 ^{a,б} | 179,67±2,91 ^a | 263,00±9,22 ^{a,б} |
| 7 сутки | 1039,33±33,51 | 1108,40±26,16 | 293,33±29,46 | 353,40±12,48 |

На 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии наблюдалось снижение активности СОД на 48,2, 35,2, 37,3 и 57,7 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое снижение активности СОД на 48,1 % также наблюдалось через 3 часа. На 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии активность СОД оказалась сниженной от исходного значения соответственно на 30,9, 22,6, 31,2 и 33,1 %, что было значительно выше по сравнению с контрольными значениями. Активность СОД как в контроле, так и при лечении глицином оказалась на уровне исходного показателя только на 7 сутки исследования. Изучение активности каталазы при ЭИМ показало ее снижение также на 3 час коронароокклюзии (на 47,7 %). На 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии наблюдалось снижение активности каталазы на 40,6, 31,8, 38,6 и 49,6 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое снижение активности каталазы на 37,5 % также наблюдалось через 3 часа. На 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии активность каталазы оказалась сниженной от исходного значения соответственно на 20,6, 22,8, 28,9 и 26,3 %, что также было значительно выше по сравнению с контрольными значениями.

Данные свидетельствуют, что глицин в дозе 100 мг/кг веса положительно влияет на динамику активности кардиоспецифических ферментов при инфаркте миокарда. В литературе имеются данные о том, что глицин резко снижает нарушения ультраструктуры ткани коры мозга, возникающие при острой аноксии [2], а также при ишемических повреждениях [8]. Учитывая, что повышение активности кардиоспецифических ферментов в крови является прямым результатом некролиза миокарда, можно предполагать о кардиопротекторном действии глицина. Отмечено депримирующее влияние глицина на вазомоторные рефлексы, выраженное «специфическое» тормозное действие на активность нейронов ретикулярной формации [5], а также его влияние на функциональное состояние симпатoadреналовой системы и в процессы адренергической медиации [4]. Именно способность глицина подавлять активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем порождает антистрессорное влияние на сердце за счет уменьшения альтернативных

изменений миокарда при стрессе [9]. С другой стороны, глицин обладает также общеметаболическим действием, проявляющемся в связывании низкомолекулярных токсичных продуктов, которые в больших количествах образуются в процессе ишемии [7]. На фоне применения глицина отмечалось статистически значимое снижение концентраций продуктов оксидативного стресса в зоне ишемии, что сопровождалось быстрой нормализацией поведения и условных рефлексов у крыс [10].

Имеются сведения об антиоксидантном действии глицина как в эксперименте [2], так и в клинических условиях у больных с инсультом средней или тяжелой степени [3]. Наши результаты также свидетельствуют, что глицин существенно снижает уровень как МДА, так и ДК при ЭИМ. В то же время с точки зрения строения самой молекулы глицина трудно представить его в качестве прямого антиоксиданта – ловушки для свободных электронов. Вероятнее всего, антиоксидантное действие глицина все же обусловлено его опосредованным действием. На фоне применения глицина отмечалось статистически значимое снижение концентраций продуктов оксидативного стресса в зоне ишемии, что сопровождалось быстрой нормализацией поведения и условных рефлексов у крыс [1].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об кардиопротективном свойстве глицина. Учитывая эффективность, доступность, безвредность, а также широкий спектр метаболических эффектов, глицин можно рекомендовать при инфаркте миокарда в качестве вспомогательного препарата.

Работа выполнена по прикладному гранту АДСС 30.3 «Разработка способа усиления заживления некротических поражений миокарда в эксперименте» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Список литературы

1. Баланс нейромедиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс: эффекты пираретама и глицина / К.С. Раевский, Г.А. Романова, В.С. Кудрин и др. // Бюлл. экс. биол. – 1997. – Т. 123, № 4. – С. 370-373.
2. Влияние тормозного нейромедиатора глицина на медленные деструктивные процессы в срезах коры больших полушарий головного мозга при аноксии / А.Л. Тоньшин, Н.И. Лобышева, Л.С. Ягужинский, Е.Н. Безгина, Д.А. Мошков, Я.Р. Нарциссов // Биохимия. – 2007. – Т. 72, № 5. – С. 631-641.
3. Глицин: изменения концентраций вторичных продуктов ПОЛ // <http://humbio.ru/humbio/ishemia/0004c2df.htm>.
4. Годовалова Л.А., Ковалев Г.В. Влияние глицина на периферические механизмы регуляции

вегетативных функций // Физиол. журн. – 1983. – Т. 29, № 4. – С. 492-496.

5. Гокин А.П., Павласек Ю. Влияние стволовых микроинъекций глицина и стрихнина на стартл-рефлексы у крыс // II Всесоюзная конференция по нейронаукам: Тез. докл., 1988. – С. 179-180.

6. Использование сублингвального препарата Глицин для профилактики и лечения психо-эмоциональных расстройств при стрессовых ситуациях / Н.Г. Дьячкова, Ю.В. Гудкова, Т.Д. Солдатенкова, Т.Т. Кондрашова, Н.М. Бурбенская, И.А. Комиссарова // III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 1996. – С. 263.

7. Лаврецкая Е.Ф. Фармакологическая регуляция умственных процессов. – М.: Наука, 1985. – 280 с.

8. Малышев В.В., Ощепкова О.М., Семинский И.Ж., Нефедова Т.В., Морозова Т.П. Ограничение гипероксидации липидов и предупреждение стрессорных повреждений сердца производными глицина // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1996. – № 5. – С. 23-25.

9. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 24-26.

10. Romanova G.A., Kudrin V.S., Malikova L.A. Correction by glycine and piracetam of the alterations in neurotransmitter amino acids and high integration functions of brain after focal cortex ischemia // Pharmacol. Res. – 1995. – V. 31 (suppl). – P. 128.

Рецензенты:

Сабирова Р.А., д.м.н., профессор кафедры «Биологической и биоорганической химии» Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент;

Закиров Ё.У., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Ташкентского педиатрического медицинского института, г. Ташкент.