

УДК 615.2/.3(045)

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Елаева Е. Е., Якимова Е. А., Комарова Н. А.

*ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт
имени М. Е. Евсевьева», Саранск, Россия
E-mail: yakimovalena@mail.ru*

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы особое место отводится нарушениям сердечного ритма, которые рассматриваются как самое распространенное осложнение инфаркта миокарда, являясь зачастую предвестниками неблагоприятного. Наличие большого количества побочных, в том числе аритмогенных, эффектов значительно ограничивает применение имеющихся антиаритмиков в ряде клинических ситуаций, угрожающих жизни больного, в частности при инфаркте миокарда. Сложность, многообразие и широкая распространенность нарушений сердечного ритма диктуют необходимость поиска новых эффективных и нетоксичных противоаритмических препаратов, воздействующих на первичные звенья аритмогенеза. В статье проведен анализ возможностей применения фармакологических препаратов метаболического типа действия для коррекции предпатологических и патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: патология сердечно-сосудистой системы, кардиопротекторное действие, адаптация, аминокислоты.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений современного здравоохранения является поиск наиболее безопасных методов лечения кардиологической патологии. Наиболее грозными осложнениями заболеваний сердца, значительно увеличивающими прогрессирование сердечной недостаточности и риск внезапной смерти, являются нарушения ритма. Несмотря на то, что аритмии не являются нозологической формой, а представляют собой симптом заболеваний сердца и связанных с ним систем, нередко они могут иметь самостоятельное, urgentное клиническое значение [1–3].

Сердечно-сосудистая система с ее нейрогуморальным аппаратом реагирует на малейшие изменения потребности разных органов и систем в кровоснабжении и обеспечивает согласование кровотока в них с гемодинамическими параметрами на организменном уровне. Все это дает основание рассматривать систему кровообращения в качестве универсального индикатора адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма. Оценка деятельности сердечно-сосудистой системы является показательной и часто используемой, так как гемодинамические изменения в различных органах обычно возникают раньше

метаболических и изменения энергетических процессов в миокарде предшествуют снижению его сократительной способности, а значит и развитию нарушений кровообращения [2, 4, 5].

Основной причиной развития таких нарушений является повсеместное снижение двигательной активности, усложнение содержания образовательного процесса, увеличение нервно-психического напряжения в учебной и повседневной деятельности и, как следствие, прогрессирование нарушений сердечно-сосудистой системы. Актуальность проблемы определяется настоящей необходимостью разработки новых адресно направленных на конкретную нозологическую группу безопасных лекарственных препаратов [1].

В настоящее время для лечения патологии со стороны сердечно-сосудистой системы существует большой арсенал как медикаментозных, так и немедикаментозных методов. Однако несмотря на то, что в последние годы достигнуты несомненные успехи в профилактике и лечении данных нарушений, разработаны новые эффективные препараты, актуальной проблемой остается развитие их нежелательных побочных эффектов, из которых наиболее опасными являются кардиотоксические. Их морфологической основой являются индуцированные ими же изменения ультраструктурной организации миокарда, сопряженные с нарушением потребления кислорода кардиомиоцитами и ионным дисбалансом [6].

Исследованиями последних лет показано, что перспективным путем предупреждения альтеративных изменений сердечно-сосудистой системы является применение веществ, обладающих метаболическим типом действия, которые в большинстве своем характеризуются малой токсичностью и в то же время широким спектром фармакологического и терапевтического действия [1, 2].

Аминокислоты являются составной частью ферментов, гормонов, витаминов и других биологически активных веществ. Недостаток или избыток их приводит к нарушению важнейших функций организма. К настоящему времени накоплен огромный фактический материал об участии биологически активных пептидов и отдельных аминокислот в различных физиологических процессах в норме и патологии, в том числе их действии на сердечную мышцу. Пример – нейротензин, включающий в свой состав 13 аминокислот, при применении которого увеличивается частота сердечных сокращений, повышается сократительная способность миокарда и изменяется характер парасимпатической регуляции ритма сердца [2, 3].

Учитывая вышеизложенное, для нас представляло интерес исследование возможности применения аминокислот для профилактики и коррекции предпатологических и патологически изменений миокарда, возникающих под влиянием агрессивных факторов современности. В нашем случае таким фактором является адреналин, оказывающий альтеративное воздействие на кардиомиоциты в стрессовых ситуациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования кардиотоксического действия адреналина мы вызывали нарушения сердечного ритма его внутривенным введением в виде 0,1 % раствора в дозе 16 мг/кг у белых мышей массой 18–20 г. Испытуемые вещества вводили в хвостовую вену за 5 мин. до инъекции аритмогенного фактора. Запись электрокардиограммы проводили по стандартной методике во II отведении на протяжении всего эксперимента.

В качестве экспериментальных кардиопротекторных средств мы использовали композиции, отличающиеся качественным и количественным содержанием следующих аминокислот: лейцин, изолейцин, валин, триптофан, фенилаланин, метионин, лизин, гистидин, серин, глутамин (композиция № 4), лейцин, изолейцин, валин, триптофан, фенилаланин, метионин, лизин, гистидин, серин, глутамин (композиция № 6), гистидин (композиция № 7). Кроме того, изучалась аминокислота L-пролин, проявившая наибольшую антиаритмическую активность на скрининговых моделях аритмий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На описанной выше модели нарушений сердечного ритма противоаритмическую активность исследуемых веществ оценивали по их способности предупреждать появление преждевременных желудочковых комплексов или ослаблять их тяжесть, что выражалось в уменьшении частоты эктопических сокращений (ЧЭС). Кроме того, оценивалась способность исследуемых веществ предупреждать гибель мышей, вызванную введением адреналина гидрохлорида.

Все исследуемые соединения (L-пролин, композиции № 4, № 6 и № 7) и препарат сравнения обзидан вводили в хвостовую вену за 5 мин. до инъекции 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида, объем которого не превышал 0,5 мл. Результаты представлены в таблице 1.

В контрольной серии экспериментов (n=18) введение раствора адреналина гидрохлорида в дозе 16 мг/кг через 140 ± 18 секунд вызвало появление желудочковых экстрасистол с ЧЭС 123 ± 29 в мин. при общей частоте сердечных сокращений (ЧСС) 485 ± 20 в мин. у 12 животных (67 %). Блокады проведения импульса по миокарду возникали у 6 животных (33 %). Летальность в контрольной группе составила 56 %.

Обзидан в дозе 1,0 мг/кг (n=7) проявил выраженный противоаритмический эффект ($P < 0,05$) на данной экспериментальной модели. В то же время на фоне действия препарата увеличился риск развития нарушений проводимости с 33 % в контроле до 71 %. В 1 (14 %) случае через 290 с после введения аритмогенного фактора возникла ЖЭ с ЧЭС 196 в мин. Продолжительность аритмии составила 85 с., а летальность возникла у 2 животных (29 %) против аналогичных показателей в контрольной серии экспериментов, которые составили соответственно 298 ± 19 с и 56 %.

Таблица 1

Исследование антиаритмической активности испытуемых соединений и препарата сравнения на модели адреналиновых аритмий

Испытуемое соединение	Доза, мг/кг	Количество животных			Исход. ЧСС (M±m)	ЧСС после введения в-ва (M±m)	Летальность, n (%)
		в опыте, n	у которых возникли				
			ЖЭ, n (%)	нарушения проводимости, n (%)			
Контроль	-	18	12 (67%)	6 (33%)	485±20	-	10 (56%)
Обзидан	1,0	7	1 (14%)*	5 (71%)	476±23	420±3	2 (29%)
L-пролин	10,0	8	0 (0%)*	8 (100%)	353±29	396±41	1 (13%)*
Композиция 4	200,0	8	2 (25%)*	1 (13%)	345±15	356±25	1 (13%)*
Композиция 6	1000,0	8	0 (0%)*	5 (63%)	450±11	488±14	2 (25%)
Композиция 6	500,0	6	1 (17%)*	4 (67%)	390±26	377±24	0 (0%)*
Композиция 6	200,0	6	1 (17%)	2 (33%)	350±24	370±18	0 (0%)*
Композиция 7	10,0	8	2 (25%)*	1 (13%)	330±16	375±22	0 (0%)*

Введение L-пролина в дозе 100 и 50 мг/кг у всех исследованных животных вызвало атриовентрикулярные нарушения проводимости III степени и вследствие этого – гибель. Снижение дозы до 10 мг/кг не ухудшило проводимость, но введение адреналина гидрохлорида на фоне этой дозы аминокислоты через 21±9 с вызвало во всех случаях блокаду проведения импульса по миокарду длительностью 154±12 с. Однако желудочковую экстрасистолию вещество предупреждало у всех 8 животных. Летальность также была достоверно предупреждена (13 % против 56 % в контрольной серии экспериментов).

Композиция № 4 (1000 мг/кг) достоверно предупредила частоту возникновения желудочковой экстрасистолии (25 % против 67 % в контрольной серии) и снизила летальность с 56 % до 13 % (P<0,05). Нарушение проводимости возникло в 1 случае.

Применение композиции № 6 в дозе 200 мг/кг снизило частоту возникновения нарушений сердечного ритма на 50 % и во всех случаях предупредило летальность. Увеличение дозы до 500 мг/кг не привело к повышению противоаритмической активности соединения. Использование дозы 1000 мг/кг полностью предупредило желудочковую экстрасистолию (ЖЭС), однако не повлияло на летальность экспериментальных животных.

Композиция № 7, изученная в дозе 10 мг/кг, полностью предупредила гибель животных и достоверно снизила риск возникновения адреналиновых аритмий.

Следовательно, все исследованные соединения проявили на данной модели противоаритмическую активность и не уступали препарату сравнения обзидану по способности предупреждать желудочковую экстрасистолию, а комбинации № 4, № 6 в одной из примененных доз и композиция № 7 предупреждали летальность подопытных животных, чем выгодно отличались от препаратов сравнения (рисунок 1).

Антиаритмическое действие аминокислот можно объяснить несколькими

механизмами, одним из которых является взаимодействие тестируемых субстратов со специфическими рецепторными структурами. Так, к настоящему времени идентифицированы рецепторы гамма-аминомасляной кислоты, таурина, глутамата, аспартата. В исследованиях В.К. Рыбальченко и соавт. (1991) показано, что нонапептидный тканевой гормон, включающий в свой состав пролин и другие аминокислоты, проявляет широкий спектр биологической активности на сердечно-сосудистую систему и одним из ранних этапов действия его является связывание с липидным матриксом плазматической мембраны эффекторной клетки [3].

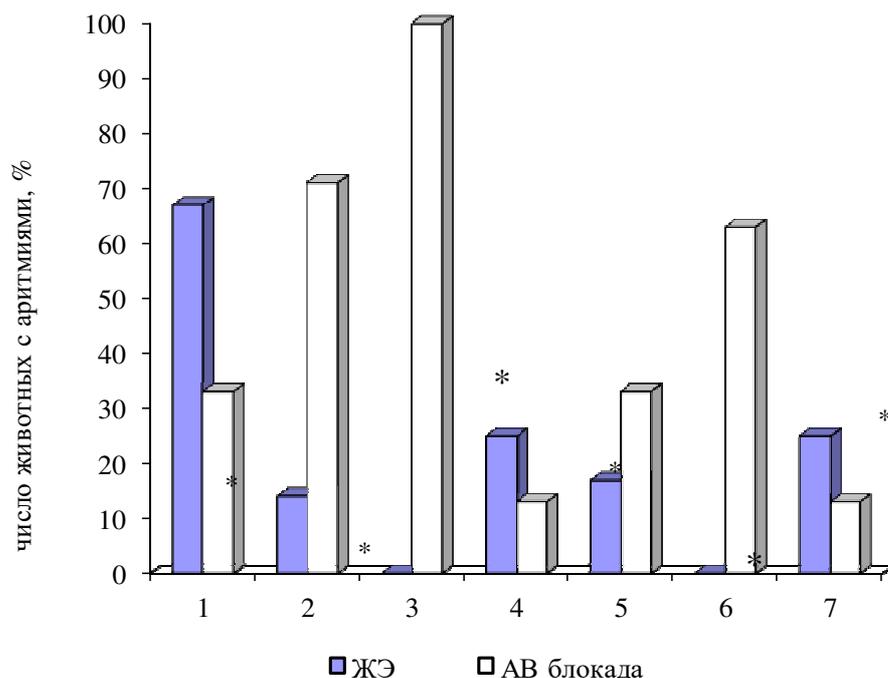


Рис. 1. Антиаритмическая активность испытуемых соединений и препарата сравнения на модели адреналиновых аритмий
*– достоверность различия рассчитана при $P < 0,05$; 1 – контроль; 2 – обзидан (1 мг/кг); 3 – L-пролин (10 мг/кг); 4 – композиция № 4 (1000 мг/кг); 5 – композиция № 6 (200 мг/кг); 6 – композиция № 6 (1000 мг/кг); 7 – композиция № 7 (10 мг/кг)

Изменения, возникающие при альтерации миокарда любого генеза и влекущие за собой нарушения сердечного ритма, могут быть скорректированы применением аминокислот, которые, являясь интермедиатами цикла Кребса, оказывают неспецифическое воздействие на обменные процессы в миокарде [1].

С позиций возможного включения аминокислот в биоэнергетику миокарда в условиях ишемии потенциально наиболее активными из исследуемых являются аспарагин, гистидин и глутамин, то есть те, которые не требуют для своего

превращения в субстраты цикла Кребса АТФ и окисленных форм ферментов [6].

Имеются данные, что серусодержащие аминокислоты, являясь донаторами тиоловых групп, уменьшают или устраняют гистотоксическую гипоксию миокарда, возникающую под влиянием адреналина, восстанавливают сократительную способность и нормализуют ритм сердца [1].

В механизме аритмогенного действия тирозина, являющегося предшественником катехоламинов, существенную роль играет, видимо, его способность в больших дозах активировать симпатическую иннервацию. Данное обстоятельство в большинстве случаев играет решающую роль в развитии эктопической автоматии [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция нарушений сердечного ритма остается актуальной проблемой современной кардиологии. Несмотря на большое количество лекарственных препаратов, не каждый соответствует требованиям клиницистов из-за их недостаточной эффективности и наличия побочных эффектов.

Перспективным является создание новых лекарственных средств на базе естественных метаболитов. Эта область экспериментальной фармакологии, несмотря на обилие теоретических работ и опубликование ряда монографий, пока находится на стадии становления.

Одним из направлений фармакотерапии является комбинированное применение лекарственных средств, позволяющих использовать феномен потенцирования и одновременно воздействовать на ряд звеньев патологического процесса.

Таким образом, можно заключить, что применение композиций, созданных на основе аминокислот, может оптимизировать фармакокоррекцию нарушений сердечного ритма в кардиологической практике. Малая токсичность и преимущественное воздействие на метаболические процессы миокарда теоретически дает возможность применения данных соединений людям молодого возраста для коррекции некоторых предпатологических и патологических состояний сердечно-сосудистой системы без определенного риска развития кардиотоксических осложнений.

Результаты исследований служат обоснованием для продолжения исследований по разработке новых высокоэффективных кардиопротекторных средств.

Список литературы

1. Лишманов Ю. Б. Противоаритмический эффект опиоидного пептида ноцицептина и его воздействие на быстрые натриевые каналы / Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – № 12. – С. 655–658.
2. Либис Р. А. Оценка качества жизни у больных с аритмиями / Р. А. Либис, А. Б. Прокофьев, Я. И. Коц // Кардиология. – 1997. – № 3. – С. 49–52.
3. Рыбальченко В. К. Взаимодействие брадикинина и составляющих его аминокислот с липидными монослоями / В. К. Рыбальченко, В. С. Гевод, А. М. Шамонина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – № 7. – С. 64.

4. Игнатъева Л. Е. Исследование индивидуального «вегетативного портрета» и функционального состояния сердечной мышцы юных биатлонистов / Л. Е. Игнатъева, Е. Е. Елаева, Ю. В. Киреева, А. С. Каирова // Культура физическая и здоровье: научно-методический журнал. – 2016. – № 5(60). – С. 19–24.
5. Yakimova E. A. Seasonal features of the clotting reactions to physical load / E. A. Yakimova, E. E. Elaeva, L. V. Grizlova. – Advances in Environmental Biology. – 2014. – № 8 (10). – P. 313–317.
6. Dollins A. B. L-tyrosine ameliorates some effects of lower body negative pressure stress. / Dollins A. B., Krock L. P., Storm W. F. [et al.] // Physiol. Behav. – 1995. – 57(2). – P.223–230.

POSSIBILITY OF USING AMINO ACIDS WITH THE PURPOSE OF CORRECTION OF FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Elaeva E. E., Yakimova E. A., Komarova N. A.

*Mordovian State Pedagogical Institute named after M. E. Evsejev, Saransk, Russia
E-mail: yakimovalena@mail.ru*

In modern conditions of social and economic development of Russian society, the problem of maintaining human health is one of the leading. Among diseases of the cardiovascular system, a special place is given to cardiac rhythm disturbances, which are considered to be the most common complication of myocardial infarction, often being harbingers of the unfavorable. Sudden cardiac death, caused in a large percentage of cases by ventricular fibrillation, is one of the most serious problems of modern cardiology, not only because of dramatic, but also because of high. Currently, there is a large arsenal of antiarrhythmic drugs, but their use is associated with a known risk, since many of these drugs can cause severe violations of atrioventricular and intraventricular conduction. The presence of a large number of side effects, including arrhythmogenic effects, significantly limits the use of existing antiarrhythmics in a number of clinical situations that threaten the life of the patient, in particular, with myocardial infarction. The complexity, diversity and wide prevalence of cardiac arrhythmia dictate the need to search for new effective and non-toxic antiarrhythmic drugs that affect the primary links of arrhythmogenesis.

The article analyzes the possibilities of using pharmacological preparations of metabolic type of action for correction of pre-pathological and pathological changes in the cardiovascular system. To model the cardiotoxic effect of epinephrine, we caused disturbances in the heart rhythm by its intravenous injection. As experimental cardioprotective agents, we used compositions characterized by the qualitative and quantitative content of the following amino acids: Leucine, isoleucine, valine, tryptophan, phenylalanine, methionine, lysine, histidine, serine, glutamine, leucine, isoleucine, valine, tryptophan, phenylalanine, methionine, lysine, histidine, serine, glutamine, histidine. In addition, we studied the amino acid L-proline, which showed the greatest anti-arrhythmic activity in screening models of arrhythmias. In the above model of cardiac rhythm disturbances, the antiarrhythmic activity of the test substances was assessed by their ability to prevent premature ventricular complexes or weaken their severity, which was expressed in a decrease in the frequency of ectopic contractions (BSEC). In addition, the ability of the test substances to prevent mice death caused by the administration of

epinephrine hydrochloride was assessed. It was revealed that all the compounds studied showed antiarrhythmic activity and were not inferior to the comparison drug obzidan by the ability to prevent ventricular extrasystole, and certain combinations prevented the lethality of experimental animals, which favorably differed from the comparators. Thus, it can be concluded that the use of compositions based on amino acids can optimize the pharmacocorrection of cardiac rhythm disturbances in cardiac practice. The low toxicity and the predominant effect on the metabolic processes of the myocardium theoretically makes it possible to use these compounds for young people to correct some of the pre-pathological and pathological conditions of the cardiovascular system without a definite risk of developing cardiotoxic complications. The results of the studies serve as a rationale for continuing research on the development of new highly effective cardioprotective agents.

Keywords: pathology of the cardiovascular system, cardioprotective action, students, adaptation, amino acids.

References

1. Lishmanov Yu. B., Krylatov A. V., Maslov L. N. Antiarrhythmic effect of the opioid peptide nociceptin and its effect on fast sodium channels, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **12**, 655 (1998).
2. Libis R. A., Prokofiev A. B., Kots Ya. I. Evaluation of the quality of life in patients with arrhythmias, *Cardiology*, **3**, 49 (1997).
3. Rybalchenko V. K., Gevod V. S., Shamonina A. M. Interaction of bradykinin and its constituent amino acids with lipid monolayers, *Bulletin of experimental biology and medicine*, **7**, 64 (1991).
4. Ignatieva L. Ye., Elaeva E. E., Kireeva Yu. V., Kairova A. S. Research of the individual "vegetative portrait" and functional state of the cardiac muscle of young biathletes, *Physical and health culture : scientific and methodical journal*, **5 (60)**, 19 (2016).
5. Yakimova E. A., Elaeva E. E., Grizlova L. V. Seasonal features of the clotting reactions to physical load, *Advances in Environmental Biology*, **8 (10)**, 313 (2014).
6. Dollins A. B., Krock L. P., Storm W. F. et al. L-tyrosine ameliorates some effects of lower body negative pressure stress, *Physiol. Behav*, **57 (2)**, 223 (1995).