

УДК 615.015:615.216.6:616.127-002

О.Я. Міщенко

Національний фармацевтичний університет

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ЕЛЕУТЕРОКОКА НА МОДЕЛІ КАРДІОМІОПАТІЇ

*Досліджена кардіопротекторна активність адаптогену екстракту елеутерокока у порівнянні з бурштиновомісним засобом янтавіт на моделі алкоголь-фуразолідонової кардіоміопатії. Екстракт елеутерокока запобігає ішемічному пошкодженню міокарда в умовах кардіоміопатії, яка спричинена введенням етанолу та фуразолідону, виявляючи кардіопротекторний ефект на рівні бурштиновомісного засобу порівняння янтавіту. Кардіопротекторний ефект екстракту елеутерокока та янтавіту обумовлений здатністю засобів стабілізувати метаболічні процеси та знижувати активність цитолітичних процесів. Антиоксидантний механізм не є провідним у виявленні їх кардіопротекторної дії.*

**Ключові слова:** експериментальна кардіоміопатія, кардіопротекторна активність, екстракт елеутерокока, янтавіт.

### ВСТУП

Поліфункціональний характер дії адаптогенів забезпечує широке використання цих препаратів для профілактики та комплексної терапії ряду захворювань [2]. Механізми реалізації адаптогенної дії багатогранні: вплив на нейро-гуморальну регуляцію гомеостазу, системи енергозабезпечення органів, антиоксидантного захисту та інші [2, 6]. Серцево-судинна система зазнає значних ушкоджень в результаті впливу стресу, що реалізуються через гіперактивацію симпатико-адреналової системи, характеризуються зсувом неспецифічних адаптаційних механізмів, які забезпечують гомеостаз. Це може призводити до розвитку патологічних станів: ішемії, кардіоміопатії, артеріальної гіпертензії, інсультів і навіть смерті [2]. Серед дієвих засобів фармакологічної корекції таких станів суттєве місце займають препарати метаболічної дії, зокрема енергетичні субстрати бурштинової кислоти, антиоксиданти природного походження та інші [7, 8, 10, 11]. Кардіопротекторні властивості адаптогенів, зокрема екстракту елеутерокока, при кардіоміопатії висвітлені недостатньо.

Враховуючи це, доцільним було оцінити кардіопротекторні властивості класичного адаптогена екстракту елеутерокока у порівнянні з бурштиновомісним засобом янтавітом, засто-

сування якого показано при ішемічних станах серця [7, 8, 10, 11].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведені на нелінійних білих щурах-самцях з початковою масою 180-220 г. Токсичні речовини – етанол у дозі 5 г/кг у вигляді 25 % розчину внутрішньошлунково, фуразолідон – у дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно вводили один раз на день протягом 10-ти тижнів, 5 діб на тиждень [5]. Досліджувані засоби тварини отримували внутрішньошлунково за годину до введення токсикантів 1 раз на добу протягом десяти тижнів. Класичний адаптоген екстракт елеутерокока (виробництва ВАТ «Лубнифарм») вводили в дозі 2 мл/кг, яка найчастіше використовується в експериментальних дослідженнях та є ефективною [6]. Біологічно-активну добавку (БАД) з бурштиновою кислотою «Янтавіт» (виробництва ТОВ «СОКОР») – у дозі 270 мг/кг, яка розрахована для щурів відповідно до середньодобової дози для людини з урахуванням коефіцієнту видової стійкості [4]. Для визначення ступеня ушкоджувальної дії кардіотоксинів, а також вираженості протекторних властивостей досліджуваних препаратів на 1-й, 5-й і 10-й тиждень від початку експерименту реєстрували зміни ЕКГ-показників у другому стандартному відведенні, використовуючи електрокардіограф ЕК1Т 03М. На 10-му тижні експерименту визначали стан процесів перекисного окислення

ліпідів (ПОЛ) у тканині міокарда та сироватці крові за рівнем ТБК-реактивних (ТБК-Р) і дієних кон'югатів (ДК) [1]. Активність ендогенної антиоксидантної системи міокарду (АОС) оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [1]. Вираженість цитолітичних процесів у міокарді тварин характеризували за активністю ферменту аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її урестійкої частки, характерної для ізофермента серцевої фракції, з використанням відповідно тест-діагностикумів фірми «Lachema» та «BIO-LA-TEST». Роботу з тваринами проводили відповідно до принципів Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин з дотриманням норм GLP (Страсбург, 1986). Результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліді була використана модель хронічного ушкодження міокарду, обумовлений поєднаною дією етанолу і фуразолідону. В ряді досліджень встановлено, що післяінтоксикаційне алкогольне ушкодження серця у щурів відповідає картині формування алкогольної кардіоміопатії у людини [5]. Поєднання етанолу з фуразолідоном призводить до посилення токсичної дії алкоголю і швидкого розвитку ушкодження міокарду за типом мікронекрозів [5]. Однією з провідних ланок патогенезу етанол-фуразолідонової кардіоміопатії є надмірна активація процесу вільно-радикального окиснення (ВРО), що обумовлена порушенням метаболізму етанолу, який є сильним прооксидантом [9, 12, 13]. Цитотоксичні ефекти метаболітів ВРО потенціюються такими ацетальдегіду, який накопичується внаслідок неадекватності шляхів утилізації етанолу [12]. Посилення ВРО призводить до порушення енергетичних процесів, що є причиною гіпоксії міокарду [5].

Результати отриманих досліджень представлені в таблицях 1-2.

Розвиток етанол-фуразолідонової кардіоміопатії у білих щурів з групи контрольної патології супроводжувався порушенням функції міокарду. Після першого тижня експерименту у щурів з групи контрольної патології відмічали достовірне збільшення показника ішемії міокарду (зміщення сегменту ST від ізолінії) (табл. 1). На п'ятому та десятому тижнях експерименту цей показник достовірно збільшувався, що підтверджує ускладнення гіпоксичного стану міокарду з часом.

Патологія міокарду, яка спричинена хронічним внутрішньошлунковим уведенням етанолу та внутрішньоочеревинними ін'єкціями фуразо-

лідону, супроводжувалась розвитком дисбалансу ПОЛ/АОС. У групі нелікованих тварин як у тканині серця, так і у сироватці крові достовірно щодо аналогічних показників тварин з групи інтактного контролю підвищувався вміст ключових продуктів ліпопероксидації – ДК і ТБК-Р (табл. 2). У гомогенаті серця суттєво виснажувався пул ВГ. Підтвердженням розвитку цитолітичних процесів, які мають місце при кардіоміопатії, була вірогідна гіпераспартаттрансаміназемія та вірогідне підвищення урестійкої частки серцевої фракції ЛДГ в сироватці крові.

Таблиця 1

### ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗАСОБІВ НА ЗМІЩЕННЯ СЕГМЕНТУ ST (ММ) ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ СЕРЦЯ ТВАРИН З МОДЕЛЛЮ КАРДІОМІОПАТІЇ

Вихідні дані, n=50	Контроль на патологія, n=7	Патологія + янтавіт, n=6	Патологія + екстракт елеутерокока, n=6
1-й тиждень експерименту			
-0,33±0,17 (-1,00÷0,00)	-0,67±0,17* (-1,2÷-0,2)	-0,22±0,13*** (-0,2÷0,8)	-0,18±0,09** (-2,80÷0,0)
5-й тиждень експерименту			
-0,33±0,17 (-1,00÷0,00)	-1,48±0,40* (-2,80÷-0,3)	-0,47±0,13** (-0,9÷0,00)	-0,55±0,35 (-2,8÷0,0)
10-й тиждень експерименту			
-0,33±0,17 (-1,00÷0,00)	-1,50±0,32* (-3,00÷1,10)	-0,36±0,11** (-1,0÷0,5)	-0,74±0,17*/** (-1,6÷0,2)

Примітки: \* – відхилення вірогідні щодо вихідних даних,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення вірогідні щодо даних контрольної патології,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – тенденція до вірогідності щодо даних контрольної патології,  $0,05 < p < 0,1$ ; n – кількість тварин у групі.

Препарати вірогідно знижували рівень АсАТ та відсоток кардіоспецифічної урестійкої частки ЛДГ в сироватці крові, що вказує на їх здатність виявляти антицитолітичну дію. Проте вираженість їх впливу на рівень продуктів перекисної деградації мембран: ТБК-реактивних і ДК в серці та в сироватці крові, була різною. Обидва засоби виразно гальмували утворення обох продуктів ПОЛ в сироватці крові, проте не виявляли такого впливу в міокарді. Це можна пояснити характером фармакологічної дії обох препаратів. Янтавіт містить бурштинову кислоту і завдяки їй виявляє енерготропну дію, що в свою чергу може сприяти і посиленню енергозалежних процесів ПОЛ, і глутатіонзалежної антиоксидантної активності [11]. Прямі антиоксидантні властивості екстракту елеутерокока доведено в експериментальних дослідженнях, проте цей

**ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗАСОБІВ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ В ГОМОГЕНАТІ СЕРЦЯ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ТВАРИН З МОДЕЛЛЮ КАРДІОМІОПАТІЇ**

Показники \ Групи тварин	Інтактний контроль, n=6	Контрольна патологія, n=7	Патологія + янтавіт, n=6	Патологія + екстракт елеутерокока, n=8
Сироватка крові				
АсАТ, мкат/год x л	0,69±0,05	0,85±0,04*	0,67±0,03**	0,62±0,03**
ЛДГ, ммкат/л	1,92±0,21	1,84±0,14	2,00±0,13	2,39±0,32
Урестійка частка ЛДГ, %	28,1±4,8	71,3±8,7*	36,4±5,2**	30,3±3,8**
ТБК-Р, ммоль/л	0,53±0,05	0,86±0,03*	0,49±0,09**	0,52±0,09**
ДК, мкмоль/л	0,059±0,01	0,162±0,022*	0,074±0,014**	0,048±0,012**
Гомогенат міокарду				
ТБК-реактанти, ммоль/г	30,77±4,53	103,6±16,90*	67,9±13,20*	111,3±20,40*
ДК, мкмоль/г	6,48±0,15	8,64±0,41*	7,73±0,29*	7,80±0,51*
ВГ, мкмоль/г	0,53±0,10	0,25±0,04*	0,30±0,04	0,27±0,05*

Примітки: \* – відхилення вірогідні щодо даних інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – відхилення вірогідні щодо даних контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ; n – кількість тварин у групі.

препарат здатний посилювати метаболічні процеси в міокарді в результаті активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи [5]. Встановлено, що класичні адаптогени підвищують рівень метаболічних процесів, що дає змогу організму зберігати працездатність за умови перевантажень [6].

Ці результати свідчать, що обидва препарати виявляють певний гальмівний вплив на процеси ПОЛ, проте антиоксидантний механізм не є провідним у виявленні їх кардіопротекторних властивостей. Ймовірно, за умови патології досліджувані засоби стабілізують порушені метаболічні процеси.

Зміни біохімічних показників відбилися на характері впливу досліджуваних засобів на електрокардіографічні показники функціонального стану серця. Досліджувані засоби на десятій тиждень досліду сприяли вірогідному зменшенню вираженості показника ішемії – депресії зубця ST, тобто запобігали ішемічному пошкодженню (табл. 1).

Отже, за вираженістю нормалізувального впливу на біохімічні показники, електрофізичні характеристики функції серця, що характеризують кардіопротекторні властивості, досліджувані засоби: екстракт елеутерокока і янтавіт, практично однакові.

**ВИСНОВКИ**

1. Екстракт елеутерокока запобігає ішемічному пошкодженню міокарда в умовах кардіоміопатії, яка спричинена введенням етанолу та фуразолідону, виявляючи кардіопротек-

торний ефект на рівні бурштиновомісного засобу порівняння янтавіту.

2. Кардіопротекторний ефект екстракту елеутерокока та янтавіту обумовлений здатністю засобів знижувати активність цитолітичних процесів. Антиоксидантний механізм не є провідним у виявленні їх кардіопротекторної дії.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Арутюнян А.В. // Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма : [метод. реком.] – 2000. / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина – С-Пб : ИКФ «Фолиант» – 104 с.
2. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике : моногр. / Л.Т. Киричек. – Х. : ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
3. Лапач С.Н., Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – 2001. – 320 с.
4. Рыболовлев Ю.Р., Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247. – № 6. – С. 1513-1516.
5. Сахарова Т. С. Экспериментальне вивчення фармакодинаміки та механізму дії нової групи природних антиоксидантів на основі елаготанінів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: спец. 14.03.05. «Фармакологія» / Т. С. Сахарова. – Х., 2008. – 36 с.

6. Федоров В.Н. Фармакодинамика адаптогенов экспериментальное и клиническое исследование : автореф. дис. на соискание наук. степени д-ра. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / В.Н. Федоров. – М., 1999. – 47 с.
7. Филин Т.И. Клиническая эффективность янтарной кислоты в комплексной терапии острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Т.И. Филин, Н.К. Вознесенский, Е.В. Слобожанинова // Настоящее и будущее технологичной медицины : материалы конф. – Ленинск-Кузнецкий, 2002. – С. 275.
8. Хазанов В.А. Регуляторы энергетического обмена / В.А. Хазанов // Человек и лекарство : материалы симпозиума. IX Росс. нац. конгр. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2002. – 78 с.
9. Keith Jones W. A Murine Model of Alcoholic Cardiomyopathy. A Role for Zinc and Metallothionein in Fibrosis / W. Keith Jones // American Journal of Pathology. – 2005. – № 167. – P. 301-304.
10. Pauly D.F., Ischemic Heart Disease: Metabolic Approaches to Management. / D.F. Pauly, C.J. Pepine // Clin. Cardiol. – 2004. – V. 27. – P. 439-441.
11. Regulator of energy metabolism protects the myocardium during pathological / V.A. Khasanov, K.Yu. Vasil'ev, O.S. Bryushinina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 143, Suppl. 1. – P. 35-40.
12. Ren J., Influence of chronic alcohol ingestion on acetaldehyde-induced depression of rat cardiac contractile function / J. Ren, R.A. Brown // Alcohol and Alcoholism – 2000. – Vol. 35. – № 6. – P. 554-560.
13. Rui G. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace / G. Rui, J. Ren // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 1285-1301.

#### УДК 615.015:615.216.6:616.127-002

О.Я. Мищенко

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ЭЛЕУТЕРОКОКА НА МОДЕЛИ КАРДИОМИОПАТИИ

Исследована кардиопротекторная активность адаптогена экстракта элеутерококка в сравнении с препаратом, содержащим янтарную кислоту, янтавит на модели алкоголь-фуразолидоновой кардиомиопатии. Экстракт элеутерококка предотвращает ишемическое повреждение миокарда в условиях кардиомиопатии, вызванной введением этанола и фуразолидона, проявляя кардиопротекторный эффект на уровне средства сравнения янтавита. Кардиопротекторный эффект экстракта элеутерококка и янтавита обусловлен их способностью снижать активность цитолитических процессов. Антиоксидантный механизм не является ведущим в выявлении их кардиопротекторного действия.

**Ключевые слова:** экспериментальная кардиомиопатия, кардиопротекторная активность, янтавит, экстракт элеутерококка.

#### UDC: 615.015:615.216.6:616.127-002

O.Ya. Mishchenko

#### ASSESSMENT OF CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY OF ELEUTHEROCOCCUS EXTRACT ON CARDIOMYOPATHY MODEL

Cardioprotective activity of adaptogen Eleutherococcus extract and referent agent containing succinic acid yantavit was established on the model of alcohol-furazolidon cardiomyopathy. Eleutherococcus extract prevents ischemic damage of myocardium in cardiomyopathy caused by the introduction of ethanol and furazolidone, showing cardioprotective effect on the level of comparative preparation yantavit. Cardioprotective effect of the Eleutherococcus extract and yantavit due to their ability to reduce the activity of cytolytic processes. Antioxidant mechanism is not leading for revealing of their cardioprotective actions.

**Key words:** experimental cardiomyopathy, cardioprotective activity, yantavit, eleutherococcus extract.

Адреса для листування:  
61099, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра фармакоеконіміки НФаУ.  
Тел. (057) 752-03-47.

Надійшла до редакції:  
18.01.2013