

# ВЛИЯНИЕ ЦИТОПРОТЕКЦИИ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В.Шабалин<sup>1,2</sup>, Ю.И.Рагино<sup>2</sup>, С.А.Любимцева<sup>2</sup>, Я.В.Полонская<sup>2</sup>, М.В.Иванова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирская государственная медицинская академия, <sup>2</sup> НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

## Влияние цитопroteкции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца

А.В.Шабалин<sup>1,2</sup>, Ю.И.Рагино<sup>2</sup>, С.А.Любимцева<sup>2</sup>, Я.В.Полонская<sup>2</sup>, М.В.Иванова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирская государственная медицинская академия; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

**Цель.** В открытом контролируемом исследовании изучить влияние цитопротектора милдроната (Гриндекс, Латвия) на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых больных ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** Обследованы 117 пожилых пациентов с ИБС: мужчин и женщин старше 60 лет с сердечной недостаточностью II или III класса (согласно классификации NYHA) и контролируемой артериальной гипертензией (АГ). Основная группа состояла из 67 пациентов (средний возраст 75,4±0,5 лет), принимавших базисную терапию и милдронат в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель. Пациенты группы сравнения аналогичного возраста (средний возраст 74,0±0,6 лет, p>0,05) получали только базисную терапию без милдроната. Биохимический анализ крови у пациентов проводили троекратно: до начала, через 4 недели и через 12 недель исследования. Определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности, (ЛНП), антиоксидантный потенциал ЛНП (содержание в них α-токоферола и ретинола), исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП, их устойчивость к окислению и концентрацию в крови метаболитов (нитратов/нитритов) оксида азота (NO).

**Результаты.** Терапия милдронатом не влияла на параметры липидного профиля крови у пожилых пациентов с ИБС. После 12 недель приема милдроната исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился в среднем на 33%, а устойчивость ЛНП к окислению повысилась на 26% в сравнении с показателями до начала исследования и с показателями в группе сравнения (p<0,05). Уровень метаболитов NO в крови у пациентов с ИБС после 12 недель приема милдроната повысился в среднем в 1,4 раза в сравнении с показателями до приема препарата и с показателями в группе сравнения (p<0,05). Выявили более выраженное повышение устойчивости ЛНП к окислению после 12-недельного приема милдроната у мужчин, чем у женщин, у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем ФК III и у больных с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.

**Заключение.** У пожилых пациентов с ИБС милдронат имеет антиатерогенные эффекты, такие как снижение интенсивности процессов ПОЛ в ЛНП и повышение синтеза NO.

**Ключевые слова:** цитопroteкция, пожилые больные, ишемическая болезнь сердца, перекисное окисление липидов, эндотелиальная функция

**РФК 2006; 3: 32-36**

## Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease

A.V. Shabalina<sup>1,2</sup>, Yu.I. Ragino<sup>2</sup>, S.A. Lyubimtseva<sup>2</sup>, Ya.V. Polonskaya<sup>2</sup>, M.V. Ivanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical Academy, <sup>2</sup>Research Institute of Therapy of Siberia Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

**Aim.** To investigate the effects of cytoprotection with mildronate (Grindex, Latvia) on oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease (IHD).

**Material and methods.** 117 elderly (upwards 60 y.o.) patients with IHD were included into controlled study. They were also suffering from heart failure II-III functional class (according to NYHA classification) and from arterial hypertension (AH). All patients were randomized into 2 groups: 1) 67 patients (75,4±0,5 y. o.) were treated with mildronate 500 mg/day simultaneously with basic therapy during 12 weeks (the main group) and 2) 50 patients (74,0±0,6 y. o.) were treated only with basic therapy during 12 weeks (the compare group). Total cholesterol (CH), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL), high density lipoprotein CH (HDL), LDL antioxidant potential (concentration of α-tocopherol and retinol in LDL), initial level of lipid peroxidation (LPO) products in LDL, LDL resistance to oxidation and blood level of NO metabolites were determined before and after 4 and 12 weeks of the therapy.

**Results.** Mildronate did not have any effect on the blood lipid profile in elderly patients with IHD. The initial level of LPO products in LDL was decreased by 33% and LDL resistance to oxidation was increased by 26% in the main group after 12 weeks of therapy in comparison with the same parameters before the study and in comparison with control group of patients (p<0,05). The blood level of NO metabolites was 1,4 fold higher in the main group of patients after 12 weeks of therapy in comparison with the same parameters before therapy and in comparison with control group of patients (p<0,05). More prominent growth of LDL resistance to oxidation after 12 week therapy with mildronate was revealed in men than in women, in patients with angina II class than in patients with angina III class, in patients with heart failure II class than in patients with heart failure III class.

**Conclusion.** Some antiatherogenic effects of mildronate are observed in elderly patients with IHD. These are the decrease in LPO activity in LDL and the increase in synthesis of NO.

**Key words:** cytoprotection, elderly patients, ischemic heart disease, lipid peroxidation, endothelial function

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 3: 32-36**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения России [4]. Известно, что значимыми патогенетическими компонентами атеросклероза, наряду с гиперхолестеринемией и высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), являются окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [7,9,10], причем интенсивность этих патологических изменений увеличивается с возрастом [5]. Окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации ЛНП и повышению в них активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8,10]. Окисленные ЛНП способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования синтеза и высвобождения эндотелиального NO, одного из основ-

ных регуляторов нормальной функции эндотелия [6].

Терапевтические воздействия, направленные на нормализацию вышеперечисленных нарушений, являются сегодня актуальными и приоритетными в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с большим перечнем современных сердечно-сосудистых медикаментов возникает необходимость выявления и выделения преимуществ одних лекарств по отношению к другим, необходимость получения данных относительно их эффектов антиатерогенной направленности. Это позволит объективно обосновать дополнительные рекомендации практическим клиницистам к применению таких препаратов. В настоящем исследовании нами изучена потенциально антиатерогенная эффективность цитопротекторного препарата милдронат (Гриндекс, Латвия).

Целью исследования явилось изучение воздействия милдроната на некоторые параметры окислительных процессов и эндотелиальной функции у пожилых пациентов с ИБС в процессе комплексной медикаментозной терапии.

## Материал и методы исследования

Исследование было одобрено Этическим Комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №3 от 22 мая 2002 г.). В открытое контролируемое исследование продолжительностью 12 недель было включено 117 пожилых пациентов с ИБС. Критериями включения пациентов в исследования были: пациенты обоого пола старше 60 лет с ИБС, проявлениями сердечной недостаточности II или III функциональных классов (ФК), согласно классификации NYHA, корригируемой артериальной гипертонией (АГ), без наличия сахарного диабета. Включенные в исследование пациенты были разделены случайным методом на 2 группы. Основная группа состояла из 67 больных в возрасте от 60 до 84 лет (в среднем  $75,4 \pm 0,5$  лет), дополнительно к базисной общепринятой терапии добавляли милдронат в капсулах, в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель. Группа сравнения включала 50 пациентов аналогичного возраста ( $74,0 \pm 0,6$  лет,  $p > 0,05$ ) и пола, которые получали только общепринятую терапию без милдроната. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

Забор крови для биохимических исследований проводили трехкратно: до начала исследования, через 4 недели и через 12 недель терапии. Забор крови осуществляли утром, натощак, из локтевой вены, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи.

Общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и липопротеины высокой плотности (ЛВП) определяли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов «Bioscop» на биохимическом автоанализаторе «Labsystem-FP-901». ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald W.T. et al. (1972). Уровень атерогенного ХС («не ЛВП») рассчитывали как разницу общего ХС и ЛВП.

ЛНП крови выделяли методом осаждения с гепарином. В выделенных ЛНП определяли исходный уровень продуктов ПОЛ, проводили индуцированное катализаторами окисление ЛНП *in vitro*, исследовали концентрации жирорастворимых антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферола и ретинола) [8]. Концентрацию белка в ЛНП оценивали по методу Лоури и соавторов (1951). Концентрации  $\alpha$ -токоферола, ретинола, малонового диальдегида (МДА) в ЛНП детектировали флуориметрическими методами на спектрофлуориметре «Hitachi F-300». Уровень метаболитов NO в крови (нитриты/нитраты) оценивали спектрофотометрическим методом, с предварительными депротеинизацией сыворотки и восстановлением  $\text{NO}_3^-$  до  $\text{NO}_2^-$  и использованием гранулированного кадмия [1].

Статистическую обработку результатов выполняли на компьютере типа «Pentium» в статистической программе SPSS (версия 11.5). Использовали методы вариационной статистики с применением парного и независимого t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа. Критерием достоверности считали уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

До начала исследования различий по оцениваемым показателям между двумя группами пациентов не отмечено (таблицы 1,2). Исходный уровень общего ХС и ЛНП в двух группах пациентов был повышенным (более 190 мг/дл и 115 мг/дл, соответственно), согласно критериям Национальных рекомендаций 2005 г. ВНОК [2]. Исходный уровень ТГ в двух группах пациентов был близок к верхней границе рекомендуемых значений ( $< 150$  мг/дл). Через 4 и 12 недель терапии статистически значимых различий в исследуемых параметрах липидного профиля крови внутри групп и между группами пациентов не зафиксировано (табл. 1). Таким образом, нами не выявлено воздействия 12-недельного приема милдроната на показатели липидного профиля крови (общий ХС, ТГ, ЛВП, ЛНП, «не ЛВП») у пациентов с ИБС.

При исследовании эффекта терапии милдронатом на параметры окислительных процессов нами был сделан акцент на оценку прооксидантно-антиоксидантного потенциала частиц ЛНП, и в частности, содержания в них продуктов ПОЛ и жирорастворимых антиоксидантов, а также устойчивости ЛНП к индуцированному катализаторами окислению. Обнаружено, что у пожилых пациентов с ИБС после 12 недель приема милдроната снизился исходный уровень продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП на 33% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до начала исследования. В группе сравнения подобных изменений выявлено не было (табл. 2). Отмечено также различие между сравниваемыми группами: через 12 недель исследования в основной группе пациентов, принимавших милдронат, указанный показатель был ниже на 29% ( $p < 0,05$ ) по отношению к аналогичному показателю группы сравнения. Таким образом, после 12-недельного курса терапии милдронатом ЛНП из крови пожилых пациентов с ИБС оказались менее окисленными, то есть они в меньшей степени подверглись окислительной модификации *in vivo*.

С целью оценки воздействия милдроната на «предрасположенность» ЛНП к окислительной модификации нами исследовалась их устойчивость к окислению *in vitro* в присутствии катализаторов окисления – ионов  $\text{Cu}^{2+}$ . Этот показатель отражает в целом, с одной стороны, прооксидантную возможность ЛНП (содержание в них ненасыщенных жирных кислот, гидроперекисей липидов и других субстратов окисления), с другой стороны – антиоксидантный потенциал ЛНП, обусловленный содержанием в них  $\alpha$ -токоферола,  $\gamma$ -токоферола, рети-

нола и других антиоксидантов [3]. У пациентов с ИБС, принимавших милдронат, после 12 недель исследования количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 0,5 ч их инкубации с ионами меди (начальный этап окисления ЛНП *in vitro*) оказалось ниже на 26% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с этим показателем до лечения (табл. 2). В группе сравнения подобных изменений показателя устойчивости ЛНП к окислению не было прослежено. Различия между группами по этому показателю через 12 недель исследования также были отмечены: количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 0,5 ч их инкубации с катализаторами окисления было на 30% ( $p < 0,05$ ) ниже в основной группе, чем в группе сравнения. С другой стороны, каких-либо изменений в содержании  $\alpha$ -токоферола и ретинола в ЛНП в период исследования в обеих группах пациентов нами зафиксировано не было (табл. 2).

Таким образом, после 12-недельного курса терапии милдронатом, у пожилых пациентов с ИБС устойчивость ЛНП к окислению на начальном этапе их инкубации с катализаторами процесса ПОЛ повысилась, что свидетельствует о меньшей предрасположенности ЛНП подвергаться окислению в сосудистой стенке. Причем, по нашим данным, эти изменения связаны не с повышением содержания жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП, а, вероятно, со снижением в ЛНП уровня липидных прооксидантов – потенциальных субстратов процесса ПОЛ.

Для оценки воздействия милдроната на эндотелиальную функцию исследовался уровень метаболитов NO (нитриты/нитраты) в крови (табл. 2). У пациентов с ИБС, принимавших милдронат, после 12 недель терапии концентрация метаболитов NO в крови повысилась в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до приема препарата. В группе сравнения подобной динамики этого показателя не было. Различия между группами в концентрации метаболитов NO в крови через 12 недель терапии показало следующее: уровень метаболитов NO в крови оказался в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ) выше в основной группе, чем в группе сравнения. Таким образом, после

**Таблица 1. Показатели липидного профиля пациентов с ИБС основной (М) и группы сравнения (К) (M $\pm$ m)**

		0 неделя	4 недели	12 недель
Общий ХС, мг/дл	М	242,4 $\pm$ 30,0	238,5 $\pm$ 30,1	236,9 $\pm$ 29,9
	К	228,3 $\pm$ 23,7	228,2 $\pm$ 27,7	233,1 $\pm$ 27,3
ЛВП, мг/дл	М	50,2 $\pm$ 9,2	49,6 $\pm$ 8,1	50,6 $\pm$ 8,5
	К	50,7 $\pm$ 7,8	52,4 $\pm$ 6,4	52,6 $\pm$ 5,4
ТГ, мг/дл	М	153,3 $\pm$ 29,1	147,5 $\pm$ 28,3	147,7 $\pm$ 27,6
	К	138,8 $\pm$ 26,5	136,1 $\pm$ 25,2	135,7 $\pm$ 23,2
ЛНП, мг/дл	М	161,5 $\pm$ 22,1	159,4 $\pm$ 20,8	156,8 $\pm$ 21,7
	К	149,8 $\pm$ 21,6	148,6 $\pm$ 19,8	153,4 $\pm$ 20,9
«не ЛВП», мг/дл	М	192,2 $\pm$ 19,6	188,9 $\pm$ 19,3	186,3 $\pm$ 20,3
	К	177,6 $\pm$ 19,1	175,8 $\pm$ 20,7	180,5 $\pm$ 20,4

12-недельного курса терапии милдронатом, у пожилых пациентов с ИБС повысился уровень нитратов/нитритов в крови, что свидетельствует о возросшем образовании/секреции NO эндотелиальными клетками и улучшении функции эндотелия. Проведенный корреляционный анализ показал значимые обратные связи между изменениями исходных и стимулированных катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрацией метаболитов NO в крови (коэффициенты корреляции Спирмена:  $-0,409$  и  $-0,297$ ,  $p < 0,001$ , соответственно).

При статистической обработке результатов в разных подгруппах пациентов группы милдроната было проведено детальное исследование таких показателей прооксидантно-антиоксидантного потенциала ЛНП как исходный уровень продуктов ПОЛ в выделенных ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению *in vitro* в присутствии ионов меди. Было проведено разделение пациентов группы милдроната на следующие подгруппы: 1) в зависимости от пола (мужчины и женщины), 2) в зависимости от ФК стенокардии напряжения (ФК II и ФК III), 3) в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (есть ИМ и нет ИМ в анамнезе), 4) в зависимости от ФК сердечной недостаточности (СН) (ФК II и ФК III).

У мужчин в группе милдроната (табл. 3) исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 13% и 33%, соответственно ( $p < 0,01$ ), у женщин также – на 12% и 33%, соответственно ( $p < 0,01$ ). У мужчин устойчивость ЛНП к окис-

**Таблица 2. Показатели окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП и функции эндотелия у пациентов с ИБС в группе, получающей милдронат (М), и в группе сравнения (К) (M $\pm$ m)**

		0 неделя	4 недели	12 недель
$\alpha$ -Токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	М	0,26 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,07	0,25 $\pm$ 0,07
	К	0,25 $\pm$ 0,03	0,27 $\pm$ 0,05	0,27 $\pm$ 0,04
Ретинол ЛНП, мкг/мг белка ЛНП	М	26,0 $\pm$ 6,9	27,0 $\pm$ 8,1	27,0 $\pm$ 8,4
	К	25,0 $\pm$ 7,0	24,0 $\pm$ 6,9	24,0 $\pm$ 7,4
0 ч	М	6,9 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 1,0*^
	К	6,5 $\pm$ 1,3	6,3 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 0,6
0,5 ч	М	24,3 $\pm$ 4,8	21,5 $\pm$ 5,0	17,9 $\pm$ 3,7*^
	К	25,7 $\pm$ 4,8	25,0 $\pm$ 5,3	25,4 $\pm$ 4,5
1 ч	М	26,6 $\pm$ 4,5	25,5 $\pm$ 4,7	24,8 $\pm$ 4,8
	К	28,4 $\pm$ 4,7	27,8 $\pm$ 5,0	28,5 $\pm$ 4,1
2 ч	М	28,3 $\pm$ 4,6	27,3 $\pm$ 4,6	26,3 $\pm$ 4,7
	К	30,1 $\pm$ 4,7	29,7 $\pm$ 5,2	30,2 $\pm$ 4,2
Метаболиты NO в крови, мкмоль/л	М	5,8 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 1,2	8,4 $\pm$ 1,3*^
	К	5,1 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 1,2

\* разница внутри группы с показателем до лечения при  $p < 0,05$ ;  
^ разница между группами через 12 нед исследования при  $p < 0,05$ .

лению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 11%, а у женщин на 12% ( $p < 0,01$ ) в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у мужчин уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут, 1 ч и 2 ч инкубации ЛНП был на 25%, 8% и 9% ниже, соответственно ( $p < 0,01$ ), чем показатели до начала исследования. У женщин же статистически значимое снижение уровня продуктов ПОЛ в ЛНП отмечено только в 30 минутной точке инкубации ЛНП (на 27%,  $p < 0,01$ ). Таким образом, у мужчин после 12-недельного приема милдроната выявлено более выраженное повышение устойчивости ЛНП к окислению, чем у женщин.

У пациентов со стенокардией напряжения ФК II в группе милдроната (табл. 4) исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 12% и 33%, соответственно ( $p < 0,01$ ), у пациентов со стенокардией напряжения ФК III также – на 13,5% и 36%, соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов со стенокардией напряжения ФК II устойчивость ЛНП к окислению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 11% ( $p < 0,01$ ). У пациентов со стенокардией напряжения ФК III значимых изменений в этом показателе через 4 недели исследования не выявлено в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у пациентов со стенокардией напряжения ФК II уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут, 1 ч и 2 ч инкубации ЛНП был на 26%, 7% и 7% ниже, соответственно ( $p < 0,01$ ), чем показатели до начала исследования (табл. 4). У пациентов со сте-

нокардией напряжения ФК III статистически значимое снижение уровня продуктов ПОЛ в ЛНП отмечено только в 30 минутной точке инкубации ЛНП (на 29%,  $p < 0,01$ ). Таким образом, более заметное положительное влияние 12 недельного приема милдроната на устойчивость ЛНП к  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимому окислению показано у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем у больных стенокардией ФК III.

У пациентов с ИМ в анамнезе в группе милдроната исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 14% и 26%, соответственно ( $p < 0,01$ ), у пациентов без ИМ в анамнезе также – на 13,5% и 33%, соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов с ИМ в анамнезе устойчивость ЛНП к окислению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 13%, а у пациентов без ИМ в анамнезе на 10% ( $p < 0,01$ ) в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у пациентов с ИМ в анамнезе уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут инкубации ЛНП был на 28% ниже ( $p < 0,01$ ), а у пациентов без ИМ в анамнезе – на 25% ниже ( $p < 0,01$ ), чем показатели до начала исследования. Таким образом, не замечено существенных различий в отношении положительного влияния 12 недельного приема милдроната на устойчивость ЛНП к окислению между подгруппами пациентов с ИМ и без ИМ в анамнезе.

У пациентов с сердечной недостаточностью ФК II в группе милдроната (табл. 5) исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП снизился за 4 и 12 недель приема препарата на 13% и 34%, соответственно ( $p < 0,01$ ), у пациентов с сердечной недостаточностью ФК III также – на 14% и 32%, соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов с сердеч-

**Таблица 3. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их устойчивость к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин и женщин в группе милдроната ( $M \pm m$ )**

	Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди			
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
Мужчины	7,2±0,3	24,5±1,1	26,6±1,0	28,0±1,0
Женщины	6,6±0,3	24,1±1,1	26,5±1,1	28,6±1,1
Мужчины	6,3±0,3*	21,8±1,1*	25,2±1,0	26,6±0,9
Разница в %	-13%	-11%	-5%	-5%
Женщины	5,8±0,3*	21,2±1,1*	25,8±1,1	28,1±1,0
Разница в %	-12%	-12%	-3%	-2%
Мужчины	4,8±0,2*	18,2±0,7*	24,4±1,0*	25,4±0,9*
Разница в %	-33%	-25%	-8%	-9%
Женщины	4,4±0,2*	17,6±0,8*	25,2±1,1	27,3±1,1
Разница в %	-33%	-27%	-5%	-5%

\* отличие при  $p < 0,01$  и разница в % в сравнении с показателями у лиц того же пола до приема препарата

**Таблица 4. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их устойчивость к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у пациентов со стенокардией напряжения ФК II и III в группе милдроната ( $M \pm m$ )**

	Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди			
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
II	6,9±0,2	24,3±0,8	26,7±0,8	28,6±0,8
III	6,7±0,5	23,9±2,1	25,4±2,1	26,1±1,7
II	6,1±0,2*	21,7±0,8*	25,7±0,8	27,6±0,7
Разница в %	-12%	-11%	-4%	-3,5%
III	5,8±0,6	20,1±2,0	24,0±2,0	25,4±1,7
Разница в %	-13,5%	-16%	-6%	-3%
II	4,6±0,1*	18,1±0,6*	25,0±0,8*	26,6±0,7*
Разница в %	-33%	-26%	-7%	-7%
III	4,3±0,5*	17,0±1,6*	23,3±1,7	24,6±1,6
Разница в %	-36%	-29%	-8%	-6%

\* отличие при  $p < 0,01$  и разница в % в сравнении с данными у лиц того же ФК стенокардии напряжения до приема препарата

**Таблица 5. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их устойчивость к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II и III в группе милдроната ( $M \pm m$ )**

Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди				
	0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
II	7,0±0,2	24,6±0,8	26,9±0,8	28,7±0,7
III	6,6±0,4	23,3±1,4	25,8±1,4	28,4±1,2
II	6,1±0,2*	21,9±0,8*	25,7±0,7	27,7±0,7
Разница в %	-13%	-11%	-5%	-4%
III	5,7±0,2*	21,3±1,5	23,8±1,2	26,4±0,9
Разница в %	-14%	-9%	-8%	-7%
II	4,6±0,2*	18,2±0,5*	25,1±0,8*	26,7±0,7*
Разница в %	-34%	-26%	-7%	-7%
III	4,5±0,4*	18,1±0,9*	23,6±1,5	26,2±0,9
Разница в %	-32%	-22%	-9%	-8%

\* - отличие при  $p < 0,01$  и разница в % в сравнении с данными у лиц той же группы по ИМ в анамнезе до приема препарата

ной недостаточностью ФК II устойчивость ЛНП к окислению через 4 недели исследования на 30 минутном временном отрезке инкубации липопротеинов в присутствии катализаторов окисления была выше на 11% ( $p < 0,01$ ). У пациентов с сердечной недостаточностью ФК III значимых изменений в этом показателе через 4 недели исследования не выявлено в сравнении с данными до начала исследования. Через 12 недель исследования у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, стимулированный ионами меди, через 30 минут, 1 ч и 2 ч инкубации ЛНП был на 26%, 7% и 7% ниже, соответственно ( $p < 0,01$ ), чем показатели до начала исследования (табл. 6). У пациентов с сердечной недостаточностью ФК III статистически значимое снижение уровня продуктов ПОЛ в ЛНП отмечено только в 30 минутной точке инкубации ЛНП (на 22%,  $p < 0,01$ ). Таким образом, более заметное положительное влияние 12 недельного приема милдроната на устойчивость ЛНП к  $Cu^{2+}$ -зависимому окислению показано у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.

Подытоживая результаты полученных исследований, можно заключить, что у пациентов с ИБС старше 60 лет,

принимавших милдронат в течение 12 недель в дозе 500 мг/сут, не обнаружено изменений в липидном профиле крови. Однако выявлены благоприятные изменения в виде снижения уровня продуктов ПОЛ в ЛНП, повышение устойчивости ЛНП к окислению и повышение в крови метаболитов NO. Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛНП теоретически можно объяснить двумя причинами, в частности, способностью милдроната потенцировать: а) ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛНП и/или б) снижать в ЛНП уровень ненасыщенных жирных кислот – основных субстратов процесса ПОЛ. Ассоциированный с торможением окислительных процессов в ЛНП, потенциально антиатерогенный эффект милдроната в виде нормализации функции эндотелия за счет повышения образования/секреции NO также положительно характеризует этот препарат и является основанием для дополнительных рекомендаций к его назначению пожилым пациентам с ИБС.

### Выводы

1. У пациентов с ИБС старше 60 лет, принимавших милдронат 500 мг/сут в течение 12 недель, не выявлено существенных изменений в липидном профиле крови (общий ХС, ТГ, ЛНП, ЛВП).
2. У пациентов с ИБС старше 60 лет после курса терапии милдронатом 500 мг/сут в течение 12 недель уровень продуктов перекисного окисления липидов в ЛНП снизился в среднем на 33%, а устойчивость ЛНП к окислению повысилась на 26%.
3. Терапия милдронатом в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель ассоциирована с повышением в крови концентрации метаболитов NO в среднем в 1,4 раза.
4. При анализе в разных подгруппах пациентов группы милдроната было констатировано, что у мужчин после 12-недельного приема милдроната отмечено более выраженное повышение устойчивости ЛНП к окислению, чем у женщин. Более заметное положительное влияние приема милдроната прослежено у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем ФК III и у пациентов с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.
5. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239–247.
6. Haynes V., Elfering S.L., Squires R.J. et al. Mitochondrial Nitric-oxide synthase: role in pathophysiology. *IUBMB Life* 2003; 55: 599–603.
7. Osterud B. and Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. *Physiological Review*. 2003; 83: 1069–1113.
8. Shishehbor M.H., Hazen S.L. Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome. *Cur Atheroscler Report* 2004; 6: 243–250.
9. Steinberg D. Atherosclerosis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine* 2002; 8: 1211–1218.
10. Stocker R., Kearney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381–1478.

### Литература

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови. *Биомед. химия* 2004; 1: 79–85.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. 2005. М: 20.
3. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. *Клин. лабор. диагностика* 2005; 4: 11–15.
4. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. *Рос. Кардиол. Журн.* 2005; 1: 5–16.