



КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОСФОКРЕАТИНА ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Н.И. ЖЕРНАКОВА¹
О.В. РОМАЩЕНКО¹
Т.В. ГОРБАЧ²
В.А. ЗВЕРЕВА¹
С.Л. КОНСТАНТИНОВ³
С.Ю. ПЛЕТНЁВ³
Ю.А. БАЙБАКОВА³
В.В. РУМБЕШТ¹

¹⁾ *Белгородский государственный
национальный исследовательский университет*

²⁾ *Харьковский государственный
медицинский университет*

³⁾ *Областная клиническая больница
Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

Проведено клинико-экспериментальное исследование эффективности экзогенного фосфокреатина при ишемии миокарда. В ходе клинического исследования пациентов с нестабильной стенокардией обнаружено достоверное повышение клинической эффективности лечения с более значимым снижением биологического возраста больных, которым дополнительно к средствам базисной терапии назначали фосфокреатин (с торговым наименованием «Неотон») на протяжении 10 дней. В ходе экспериментального исследования на животных было показано влияние фосфокреатина на метаболизм кардиомиоцитов в виде достоверной активации креатинфосфокиназы, катализирующей дефосфорилирование экзогенного и эндогенного фосфокреатина с извлечением дополнительной энергии для лучшего функционирования клетки в условиях ишемии. Полученные данные обосновывают целесообразность использования неотона для лечения пациентов с нестабильной стенокардией.

Ключевые слова: ишемия миокарда, фосфокреатин (неотон), кардиоцитопротекция, нестабильная стенокардия, биологический возраст, эксперимент на животных.

Введение. В настоящее время распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) в России составляет 13,5% среди всего населения, что в 3 раза меньше, чем в США [1]. Наиболее тяжёлый период обострения ИБС – нестабильная стенокардия, которая может закончиться инфарктом миокарда или внезапной смертью. При инфаркте миокарда наблюдается высокая летальность, которая в среднем по России составляет 15,5%, а в отдельных регионах достигает 35% [2]. В тоже время, в США и ряде стран Западной Европы показатель летальности от острого инфаркта по данным Регистра острого коронарного синдрома (GRACE) составляет всего 8% [3]. Указанные статистические данные свидетельствуют об актуальности проблемы совершенствования оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ИБС в нашей стране, особенно в периоды её обострения.

Стандарт лечения нестабильной стенокардии предусматривает проведение медикаментозной терапии и при необходимости – хирургические методы лечения. Медикаментозная терапия обязательна, она включает в себя назначение антиагрегантов (аспирин), антикоагулянтов (гепарин, его низкомолекулярные формы), бета-адреноблокаторов и нитратов [4]. Дополнительное использование кардиоцитопротекторов регламентировано стандартом лечения стабильной стенокардии [5], а при нестабильной – вопрос остаётся открытым.

Назначение кардиоцитопротекторов с целью защиты миокарда в период ишемии обосновано патогенетически [6,7]. В неотложной и интервенционной кардиологии внимание учёных и практических врачей привлекает экзогенный фосфокреатин (препарат с торговым наименованием «Неотон»), который согласно инструкции к применению показан при остром инфаркте миокарда и интраоперационной ишемии миокарда [8,9,10]. Однако, высокая стоимость данного препарата и сомнения относительно его эффективности резко ограничивают использование последнего в клинической практике.

Целью настоящего клинико-экспериментального исследования явилось определение клинической эффективности фосфокреатина у пациентов с нестабильной стенокардией, а также экспериментальное обоснование механизма действия данного препарата.

Объект и методы исследования. Клиническая часть исследования была выполнена на базе кардиологического отделения №2 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Объектом открытого рандомизированного клинического исследования явились 23 пациента с диагнозом: ИБС, нестабильная стенокардия. Верификация диагноза, комплекс обследований и лечебная тактика проводились согласно Приказа Минздравсоцразвития России № 559н от 19 августа 2009 г. [4]. Больных поделили на две группы: 1-ю составили 9 пациентов, которые получали только базисное лечение (антиагреганты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, нит-

раты, при необходимости – антиаритмические препараты), 2-ю – 14 больных, которым дополнительно к базисной терапии назначали экзогенный фосфокреатин (препарат с торговым наименованием «Неотон») в дозе 2г/сутки внутривенно капельно ежедневно на протяжении 10 дней. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Средний паспортный возраст пациентов 1-й группы составил $62,67 \pm 2,02$ года, 2-й группы – $60,43 \pm 2,67$ лет ($p > 0,05$). Кроме стандартного обследования пациентам определяли биологический возраст в начале и в конце периода наблюдения по методу В.П. Войтенко [11].

Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали до интервенционного вмешательства на коронарных сосудах методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчётом коэффициента эффективности лечения в процентах по разработанному нами способу (Патент Украины № 58859 А [12]) применительно к пациентам со стенокардией.

Экспериментальную часть исследования проводили на базе кафедры биологической химии Харьковского государственного медицинского университета. Объектом исследования явились 16 крыс-самцов линии Вистар возрастом 10 месяцев, которых содержали в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных: 1) интактные крысы ($n=6$); 2) крысы с экспериментальной ИБС ($n=5$); 3) крысы с ИБС, которым вводили фосфокреатин ($n=5$).

Моделирование ИБС проводили по методу, описанному Гаман Д.В. (2011) [13]: ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0,1 мл 0,1% раствора адреналина и 1 мл 2,5% эмульсии гидрокортизона. Дозу вводимого с терапевтической целью фосфокреатина (лекарственного препарата «Неотон») рассчитывали по формуле Рыболовлева Ю.Р. [14], она составила 13мг/100грамм крысы в 2 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно 1 раз в сутки, что эквивалентно использованной нами дозе у пациентов с нестабильной стенокардией (2г/сутки внутривенно капельно). Животных выводили из эксперимента через 10 дней после введения милдроната путем декапитации. Сердце перфузировали охлажденным 0,9% раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий производили по методу, описанному Н.П. Мешковой, С.Е. Севериным [15]. Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-ДФГ и свободных нуклеотидов (АТФ и АДФ) [16,17]. В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ, пирувата, лактата, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с помощью наборов реагентов фирмы НВР «DAC-SpectroMed» (Кишинёв, Молдова), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ₁) – с помощью наборов реагентов фирмы Labsystem (Финляндия) [18]; в митохондриях исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ) [18]; в гомогенате миокарда определяли активность гексокиназы, креатинфосфокиназы (КФК), фосфофруктокиназы (ФФК), уровень пирувата, лактата и АТФ [15,18].

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применялся метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента [19].

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного клинического исследования пациентов с нестабильной стенокардией обнаружена достоверно более высокая эффективность медикаментозной терапии с дополнительным введением фосфокреатина сравнительно с базисным лечением (рис. 1).

Так, при дополнительном назначении экзогенного фосфокреатина пациенты к концу периода наблюдения гораздо лучше чувствовали себя субъективно сравнительно со своими коллегами, не получавшими данный препарат, у них лучше восстанавливался объективный статус по физикальным данным, нормализовалась фаза реполяризации на ЭКГ, значительней снижалось артериальное давление при исходной артериальной гипертензии; наблюдалась также склонность к более существенному снижению функционального класса сердечной недостаточности и стенокардии, хотя по последним двум параметрам различия между группами не достигли уровня достоверности. Коэффициент эффективности лечения пациентов с нестабильной стенокардией средствами базисной терапии составил 26,53%, а средствами базисной терапии с включением в программу лечения фосфокреатина – 39,53% ($p < 0,05$), что на 13% выше.

Показатель биологического возраста учитывает ряд гемодинамических параметров, вес тела, пол пациента, его субъективную оценку здоровья и представляет собой некий интегральный показатель здоровья человека [11]. Так, биологический возраст пациентов обеих групп на фоне лечения достоверно снижался: в 1й группе с $53,14 \pm 2,25$ до $49,79 \pm 1,13$ лет (на 3,35 года) ($p < 0,05$), а во 2й группе с $51,38 \pm 1,51$ до $44,97 \pm 1,78$ лет (на 6,41 лет) ($p < 0,001$). Т.е. включение в программу лечения фосфокреатина приводило к достоверному, в два раза более значительному «омоложению» пациентов.

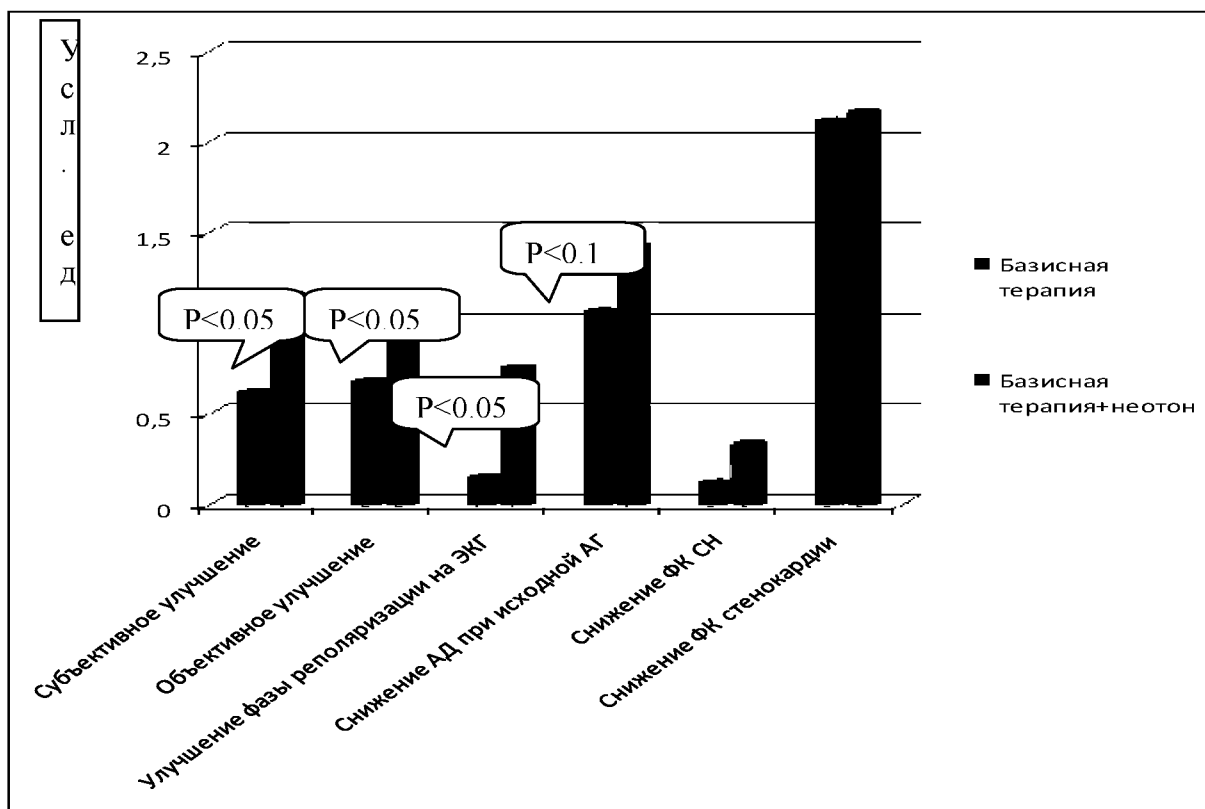


Рис. 1. Сравнительная эффективность базисной терапии и базисной терапии с дополнительным назначением фосфокреатина (неотона) у пациентов с нестабильной стенокардией.

Примечание: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, СН – сердечная недостаточность.

Для выяснения механизмов влияния фосфокреатина на метаболизм миокарда было выполнено экспериментальное исследование на животных. При моделировании ишемии миокарда у крыс 10 месяцев было обнаружено достоверное повышение уровня 2,3ДФГ и некоторое снижение концентрации АТФ в эритроцитах, что свидетельствует о тканевой гипоксии и развитии энергодифицита (табл. 1). В сыворотке крови обнаружено увеличение уровня лактата и органоспецифических миокардиальных ферментов – КФК-МВ и ЛДГ₁. Увеличение активности данных ферментов свидетельствует о дестабилизации мембран клеток миокарда и «утечке» ферментов из цитоплазмы. Увеличение лактата в сыворотке свидетельствует об активации гликолиза и о снижении захвата лактата миокардом (подтверждение – снижение его уровня в гомогенате сердечной мышцы). В митохондриях обнаружено достоверное снижение активности изучаемых ферментов цикла Кребса – СДГ, ЦС, а также ПДГ, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и окислительного декарбоксилирования пирувата. Следствием данного факта является обнаруженное достоверное снижение концентрации АТФ в гомогенате миокарда. Увеличение уровня ГК, КФК и ФФК в гомогенате свидетельствует об активации гликолитических процессов в миокарде, что является отражением метаболической адаптации кардиомиоцитов к ишемии [6,20].

Введение экзогенного фосфокреатина крысам с ишемией миокарда приводило к существенным изменениям показателей энергетического обмена в миокарде. Во-первых, достоверно повысились уровни АТФ и АДФ в сыворотке крови и концентрация АТФ в гомогенате миокарда, при этом существенно возросла активность креатинфосфокиназы в сердечной мышце, что свидетельствует об активном использовании клеткой экзогенного фосфокреатина в качестве энергетического субстрата. Известно, что фосфокреатин внутри клетки подвергается дефосфорилированию под влиянием креатинфосфокиназы, высвобождающийся остаток фосфорной кислоты переносится на АДФ, в результате чего образуется АТФ, и, что самое ценное для нашего объекта исследования, данная реакция не требует присутствия кислорода [20]. Таким образом, в условиях ишемии миокарда и дефицита кислорода, фосфокреатин может препятствовать снижению энергообеспеченности миокарда. Дополнительным свойством данного препарата является выявленное мембраностабилизирующее действие, о котором свидетельствует факт снижения уровня кардиоспецифиче-



ских ферментов (КФК-МВ и ЛДГ₁) в сыворотке крови, что согласуется с литературными данными [10,21]. Кроме того, мы обнаружили достоверное снижение концентрации пирувата в сыворотке крови и повышение его содержания в гомогенате миокарда, что свидетельствует о повышении утилизации данного метаболита кардиомиоцитами. Одновременное увеличение активности пируватдегидрогеназы в митохондриях под действием фосфокреатина свидетельствует о стимуляции процесса окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетилкоэнзима А, в результате которого также образуются молекулы АТФ. В тоже время, в митохондриях снижается активность ферментов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы и цитратсинтазы, что отражает замедление процессов окислительного фосфорилирования, требующие присутствия кислорода. Таким образом, можно сказать, что экзогенный фосфокреатин не только используется кардиомиоцитами в качестве энергетического субстрата, он также изменяет метаболизм клетки в сторону активации наиболее экономичных путей извлечения энергии в условиях дефицита кислорода и способствует стабилизации мембран клеток сердца.

Таблица 1

Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 месяцев в норме, при экспериментальной ИБС и на фоне введения фосфокреатина (M±m)

Показатели		Интактные крысы, n=6	Крысы с ИБС, n=5	Крысы с ИБС+фосфокреатин, n=5
Эритроциты	АТФ, мкмоль/л	664,54±14,49 ^{ΔΔ!}	594,44±5,75 ^{**}	589,28±5,43 ^{**}
	АДФ, мкмоль/л	315,11±8,78	330,53±16,05	328,86±2,93
	2,3ДФГ, мкмоль/л	4,82±0,29 ^{ΔΔ!}	7,21±0,32 ^{**}	6,69±0,21 ^{**}
Сыворотка крови	АТФ, мкмоль/л	200,08±3,47 ^{ΔΔ}	162,81±4,57 ^{**!}	192,02±4,76 ^{ΔΔ}
	АДФ, мкмоль/л	75,92±1,58 [!]	79,31±1,13 [!]	90,91±1,56 ^{**ΔΔ}
	Пируват, мкмоль/л	58,59±2,26 [!]	59,95±1,02 [!]	51,39±1,30 ^{*ΔΔ}
	Лактат, мкмоль/л	0,50±0,03 [!]	0,62±0,14	0,73±0,05 ^{**}
	КФК-МВ, мккатол/л	0±0 ^{ΔΔ!}	0,25±0,04 ^{**}	0,18±0,04 ^{**}
	ЛДГ ₁ , мккатол/л	0,02±0,002 ^{ΔΔ!}	0,09±0,01 ^{**!}	0,06±0,00 ^{**ΔΔ}
Митохондрии	СДГ, нмоль/мин·мг	17,82±1,10 ^{ΔΔ!}	11,83±0,47 ^{**!}	10,12±0,29 ^{**Δ}
	ЦС, нмоль/мин·мг	3,94±0,23 ^{ΔΔ!}	2,38±0,21 ^{**}	2,00±0,08 ^{**}
	ПДГ, мкмольНАД/мин·мг	31,04±0,89 ^{ΔΔ!}	21,68±0,90 ^{**!}	24,45±0,34 ^{**Δ}
Гомогенат миокарда	Гексокиназа, мкмоль/мг белка·час	27,38±1,20 ^{ΔΔ!}	36,22±0,54 ^{**!}	32,46±0,55 ^{**ΔΔ}
	КФК, мккатол/г белка·час	106,13±18,71 [!]	138,95±1,24 [!]	170,26±3,26 ^{*ΔΔ}
	ФФК, ммоль/мг белка·час	12,97±0,54 ^{ΔΔ!}	16,38±0,71 ^{**}	16,96±0,34 ^{**}
	Пируват, мкмоль/г ткани	0,16±0,01 [!]	0,19±0,01 [!]	0,24±0,01 ^{**ΔΔ}
	Лактат, мкмоль/г ткани	3,10±0,34 ^{Δ!}	2,09±0,24 [*]	1,97±0,08 [*]
	АТФ, мкмоль/л	3,08±0,24 ^{ΔΔ!}	1,18±0,08 ^{**!}	1,96±0,08 ^{**ΔΔ}

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, 2,3ДФГ – 2,3дифосфоглицерат, КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ₁- лактатдегидрогеназа (1 тип), СДГ – сукцинатдегидрогеназа, ЦС – цитратсинтаза, ПДГ – пируватдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ФФК – фосфофруктокиназа. Достоверность различий: *p<0,05; ** p<0,01 в сравнении с интактными крысами; ^Δ p<0,05; ^{ΔΔ} p<0,01 в сравнении с группой ИБС; [!] p<0,05; ^{!!} p<0,01 в сравнении с группой ИБС+фосфокреатин.

Выявленные механизмы действия экзогенного фосфокреатина на кардиомиоциты в условиях экспериментальной ишемии миокарда, на наш взгляд, объясняют полученный нами положительный клинический эффект применения препарата «Неотон» у пациентов с нестабильной стенокардией.

Выводы.

1. Включение экзогенного фосфокреатина (препарата с торговым наименованием «Неотон») в программу базисного медикаментозного лечения пациентов с нестабильной стенокардией повышает его эффективность на 13% и снижает биологический возраст больных на 3 года.
2. Экзогенный фосфокреатин при экспериментальной ишемии миокарда активно используется кардиомиоцитами в качестве энергетического субстрата, изменяет метаболизм клетки в сторону активации наиболее экономичных путей извлечения энергии в условиях дефицита кислорода и способствует стабилизации мембран клеток сердца.
3. Лекарственный препарат фосфокреатина «Неотон» можно рекомендовать к использованию пациентам с нестабильной стенокардией в дополнение к базисной медикаментозной терапии в дозе 2 грамма в сутки внутривенно капельно на протяжении 10 дней как эффективный энергетический субстрат и корректор метаболизма.



Работа выполнена при поддержке грантов НИУ «БелГУ»:

1. Проект № 14.740.11.0782 от 30 ноября 2010 года «Медико-педагогические технологии обеспечения здоровья студентов в образовательной системе вуза» федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

2. Проект № 41912011 от 17 января 2012 года «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

Литература

1. Шальнова, С.А., Деев, А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Тер. архив. – 2011. – №1. – С. 7-12.
2. Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 гг. в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского регистра ОКС) / Е.В. Ошпенкова, В.А. Дмитриев, В.И.Гриднев, П.Я. Довгалецкий // Тер. архив. – 2012. – №1. – С. 23-29.
3. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K.A. Fox, S.G. Goodman, A.Jr. Anderson et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol.24. – P. 1414-1424.
4. Приказ Минздравсоцразвития России № 559н от 19 августа 2009 г. «Об утверждении Порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению Российской Федерации при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля» (<http://minzdravsoc.ru>)
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Приложение 4. – Т.7, №8. – 40 с.
6. Асташкин, Е.И., Глезер, М.Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. Выпуск 1. Москва, 2009. – 13с.
7. Асташкин, Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце и метаболизм. 2008. – №21. – С. 1-3.
8. Навроцкая, Ю.Д. Влияние неотона на показатели внутрисердечной гемодинамики и кровоснабжение миокарда у больных ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией. Автореф. дис. канд. мед. наук... 14.00.06 (кардиология), 14.00.16 (патологическая физиология). Московский ордена трудового красного знамени медицинский стоматологический институт имени Н.А. Семашко. – Москва, 1993. – 21 с.
9. Щербак, Ю.А. Лечебный эффект внутривенного введения аденозинтрифосфорной кислоты, неотона, рибоксина на фоне чрезпищеводной электростимуляции сердца. Автореф. дис. канд. мед. наук... 14.00.06 (кардиология). Военно-медицинская академия. – Санкт-Петербург, 1994. – 24 с.
10. Регистр лекарственных средств России www.rlsnet.ru
11. Маркина, Л.Д. Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко. Учебное пособие для самостоятельной работы студентов медиков и психологов. Владивосток, 2001. – 29 с.
12. Гейченко, В.П., Мужчиц (Ромашенко) О.В. Способ оценки клинической эффективности лечения сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца Пат. 58859 А Украины, МПК 7А61В5/00 № 2002118983, заяв. 12.11.2002; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8. – 5 с.
13. Гаман, Д.В., Конопенко, М.И., Тюбка, Т.Ю. Особенности мофо-функциональной ультраструктуры сердца при экспериментальной ишемии миокарда // Укр. биофармацевтический журн. – 2011. – Т.10, №5. – С. 16-20.
14. Рыболовлев, Ю.Р., Рыболовлев, Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. // Докл. АН СССР. – 1979. – №6. – С.1513-1516.
15. Практикум по биохимии /под ред. проф. Мешковой Н.П., Северина С.Е. М.: Изд-во МГУ, 1979. – 485 с.
16. Мранова, И.С. Определение 2,3ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1975. – №7. – С. 652-654.
17. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Неферментативный метод определения 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1976. – №8. – С. 490-492.
18. Методы биохимических исследований / под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 270 с.
19. Наследов, А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. – СПб.: Питер, 2008. – 416 с.
20. Чиркин, А.А., Данченко Е.О. Биохимия: Учебное руководство. – М.: Мед. лит., 2010. – 624 с.
21. Недошивин, А.О. Цитопротекторы в терапии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. д-ра мед. наук... 14.00.06 (кардиология). НИИ кардиологии МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2002. – 40с.



CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH OF PHOSPHOCREATINE EFFICIENCY AT MYOCARDIUM ISCHEMIA

N.I. ZHERNAKOVA¹
O.V. ROMASHENKO¹
T.V. GORBACH²
V.A. ZVEREVA¹
S.L. KONSTANTINOV³
S.U. PLETNEV³
U.A. BAYBAKOVA³
V.V. RUMBESHT¹

*¹⁾ Belgorod National
Reserch University*

*²⁾ Kharkov National
Medical University*

*³⁾ Regional clinical hospital
of Sant Ioasaf, Belgorod*

e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

The clinical and experimental research of exogenous phosphocreatine efficiency was spent at a myocardium ischemia. During clinical research of patients with an unstable angina pectoris was revealed the authentic increase of treatment's clinical efficiency with more significant decrease in biological age in patients, who in addition to basic therapy appointed phosphocreatine (trade name "Neoton") throughout 10 days. During an experimental research on animals was shown the influence of phosphocreatine on the cardiomyocytes' metabolism in the form of authentic activation of creatine phosphokinase, which catalyze dephosphorilation of exogenous and endogenous phosphocreatine with extraction of additional energy for the best functioning of cardiomyocytes in the conditions of ischemia. The obtained data prove expediency of "Neoton" use for treatment of patients with unstable angina pectoris.

Key words: myocardium ischemia, phosphocreatine ("Neoton"), cardiocytoprotection, unstable angina pectoris, biological age, experiment on animals.