

УДК 616.12-008.318-06:612.013.7

## ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

**С.І.Крижна, М.Є.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фоміна, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авідзба**

Національний фармацевтичний університет

**DYNAMICS OF THE ACTIVITY OF LIPID PEROXIDATION UNDER CONDITIONS OF ACUTE REGIONAL MYOCARDIAL ISCHEMIA**

**S.I.Kryzhna, M.E.Berezyakova, O.M.Litvinova, G.P.Fomina, L.V.Karabut, Yu.N.Avidzba**

*National University of Pharmacy*

*Key words: quinoline ethanamide; lipids; membranes; peroxidation*

*The effect of quinoline ethanamide on the activity of lipid peroxidation has been investigated in acute regional ischemia of the heart muscle. It has been shown that the antioxidant effect of quinoline ethanamide is implemented as a result of reduction in the content of primary molecular products of lipid peroxidation in tissues and blood. The results of the biochemical study have been confirmed by submicroscopic examination of the myocardium paying attention to the ultrastructure of the cardiomyocyte nucleus, sarcoplasm, the presence of mitochondria in the juxtannuclear area, borders of the "insert disc" between sarcomeres, etc. After introduction of quinoline ethanamide in animals the number of mitochondria significantly increased, borders of "insert discs" between sarcomeres slightly "expanded", a lot of different organelles appeared in the sarcoplasm. Restoration of the myocardiocyte ultrastructure has been confirmed by the changes revealed appearing due to hypoxia and in the presence of the antioxidant action of both tocopheryl acetate and quinoline ethanamide. Data concerning the content of conjugated dienes and trienes in the myocardium and the blood serum of animals show that vitamin E and quinoline ethanamide significantly inhibited generation of both the primary and secondary products of free-radical oxidation. Unidirectionality of shifts in the myocardium and the blood serum is also notable. The results of studying the content of Schiff bases have shown that Vitamin E and quinoline ethanamide inhibited generation of such bases both in the myocardium and the blood serum. When comparing the drugs' activity, it has been found that quinoline ethanamide to a greater degree prevented accumulation of peroxidation products.*

Інтерес до використання хінолін-карбонових кислот та їх похідних для створення лікарських засобів обумовлений важливою роллю їх метаболітів у мітохондріальних енергетичних процесах і високою ефективністю при різних патологічних станах, які супроводжуються порушенням енергетичного метаболізму і тканинного дихання [4, 6].

Метою роботи було дослідження впливу субстанції хінолінамідетану на активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в умовах гострої регіонарної ішемії міокарда.

### Матеріали та методи

Гостру регіонарну ішемію міокарда викликали за методом R.V.Jennings під етаміналнатрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньовенно) [12]. Активність ПОЛ та ключових ферментів антиоксидантної системи ви-

значали шляхом забору у декапітованих тварин сироватки крові і міокарда. Останній гомогенізували в п'ятикратному обсязі молярного фізіологічного розчину, центрифугували при  $41,67 \text{ c}^{-1}$  протягом 15 хв і брали супернатант для дослідження. У сироватці та міокарді вивчали вміст ТБК-продуктів (ді- і триєнових кон'югатів), шіфових підстав (флюоресціюючих продуктів) і супероксиддисмутазну активність методом В.Б.Гаврилова і М.І.Мішкорудної [7, 8].

Ступінь пошкодження міокарда і їх мембран вивчали на електронному мікроскопі EM 100 БР шляхом перегляду контрастованих ураніацетатом і цитратом свинцю ультратонких зрізів міокарда.

Всі тварини були розділені на три групи: 1-ша – контрольна (біологічний контроль) без впливу фармакологічних засобів; 2-я – тварини, які отримували вітамін Е; 3-я – щури, яким

внутрішньошлунково вводили хінолінамідетан.

Хінолінамідетан – нове похідне хінолін-карбонових кислот вводили в дозі 40 мг/кг маси тварин перорально один раз на добу. За такою ж схемою призначали вітамін Е (природний антиокиснювач) у формі 10% олійного розчину в дозі 1 мл, що містить 100 мг синтетичного  $\alpha$ -токоферолу ацетату [9].

Дослідження виконані згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин та лікувальних засобів синтетичного та біологічного походження, їх застосування в медичній практиці».

### Результати та їх обговорення

Виявлено прямий кореляційний зв'язок ( $r = +0,58$ ) між вмістом продуктів вільнорадикаль-

Таблиця 1

**Вміст ТБК-реактивних первинних продуктів (мкмоль/л) у міокарді та сироватці крові тварин ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

| Група | Міокард   | Сироватка крові |
|-------|-----------|-----------------|
| 1     | 100,0±5,0 | 100,0±6,3       |
| 2     | 37,6±5,3  | 38,0±4,2        |
| 3     | 26,4±4,1  | 28,2±3,3        |

Примітка. \* –  $p < 0,001$ .

Таблиця 2

**Вміст дієнових і триєнових кон'югатів у міокарді та сироватці крові (нмоль/мл) тварин ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

| Група | Міокард    |            | Сироватка крові |            |
|-------|------------|------------|-----------------|------------|
|       | дієни      | триєни     | дієни           | триєни     |
| 1     | 100,0±12,2 | 100,0±10,5 | 100,0±9,9       | 100,0±11,5 |
| 2     | 82,2±8,5   | 72,5±12,5* | 86,5±10,3       | 73,2±9,0*  |
| 3     | 22,6±5,4** | 14,3±3,2** | 39,2±6,1**      | 26,4±5,6** |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; \*\* –  $p < 0,001$ .

ного окиснення в міокарді і ступенем ушкодження міокардіоцитів і зворотний зв'язок ( $r = -0,52$ ) з вмістом супероксиддисмутази. У табл. 1-4 показана порівняльна антиоксидантна ефективність препаратів (у відсотках до контролю).

Дані табл. 1 і 2 свідчать про те, що вітамін Е і хінолінамідетан значно пригнічують утворення як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення. Привертає увагу односпрямованість зрушень у міокарді і сироватці крові.

Результати вивчення вмісту шіфових підстав показали, що вітамін Е і хінолінамідетан гальмували утворення цих підстав як у міокарді, так і в сироватці крові (табл. 3). При порівнянні активності препаратів виявлено, що хінолінамідетан більшою мірою попереджав накопичення продуктів перекисного окиснення.

У захисті тканин від вільнорадикального окиснення одну із значних ролей відіграє супероксиддисмутаза [7]. Встановлено, що попереднє внутрішньовенне введення останньої перешкоджає стресово-ішемічному та реперфузійному пошкодженню міокардіоцитів, зберігає силу і швидкість скорочення міокарда, запобігає інгібуючій дії низького рН на швидкість споживання кальцію саркоплазматичним ретикуломом. Не менш важливе значення має і той факт, що супероксиддисмутаза знешкоджує гідроксильні радикали з усіх джерел їх продукції [8].

Виявлено збільшення супероксиддисмутазної активності міокарда і супероксидусуваючої активності сироватки крові під впливом хінолінамідетану і токоферолу (табл. 4) [7, 8].

Проведені дослідження показали, що використання хінолінамідетану достовірно знижувало вміст первинних молекулярних продуктів ПОЛ у тканині серця і крові, зменшувало співвідношення холестерин/фосфо-

ліпіди [5, 10], стимулювало супероксиддисмутазну активність тканини міокарда та супероксидперехоплюючу – сироватки крові.

За своїм впливом на процеси ПОЛ хінолінамідетан перевершував вітамін Е.

Результати біохімічних досліджень підтверджені електронно-мікроскопічним вивченням міокарда, при якому звертали увагу на ультраструктуру ядра кардіоміоцитів, саркоплазму, наявність у навколоядерній зоні

Таблиця 3

**Вміст шіфових основ (П-460 нм відн. од. флюор.) у міокарді та сироватці крові тварин ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

| Група | Міокард    | Сироватка крові |
|-------|------------|-----------------|
| 1     | 100,0±5,4  | 100,0±5,1       |
| 2     | 83,6±4,5*  | 91,0±2,7*       |
| 3     | 52,6±7,9** | 58,2±5,1**      |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; \*\* –  $p < 0,001$ .

Таблиця 4

**Динаміка росту супероксиддисмутазної активності міокарда (ОД/хв х мг білка) та сироватки крові ( $X \pm S_x$ ), % до контролю, n=21**

| Група | Міокард     | Сироватка крові |
|-------|-------------|-----------------|
| 1     | 100,0±5,4   | 100,0±6,1       |
| 2     | 128,8±7,5*  | 118,3±7,9*      |
| 3     | 220,1±9,3** | 195,2±10,4**    |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем; \*\* –  $p < 0,001$ .

мітохондрій, кордони «вставного диску» між саркомерами та ін. Після введення тваринам хінолінамідетану значно збільшувалася кількість мітохондрій, дещо «розсувалися» кордони «вставних дисків» між саркомерами, в саркоплазмі з'являлося багато різних органел [11]. Про відновлення ультраструктури міокардіоцитів свідчили виявлені зміни, які настають у результаті гіпоксії та при наявності антиокиснювальних вла-

стивостей як у токоферолу ацетату, так і у хінолінамідетану.

Аналіз даних літератури [1, 2, 10], що вказують на здатність токоферолу ацетату поліпшувати метаболізм і скорочувальну активність міокарда, знижувати споживання кисню міокардом, брати участь у тканинному диханні та в інших найважливіших процесах клітинного метаболізму, дозволяє з великим ступенем імовірності, вра-

ховуючи результати власних досліджень, припустити наявність подібних властивостей у хінолінамідетану.

#### ВИСНОВКИ

Антиоксидантний ефект хінолінамідетану реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів ПОЛ у міокарді і крові, стимуляції супероксиддисмутазної активності серцевого м'яза і супероксидперехоплюючої активності сироватки крові.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Березнякова М.Є. // Пробл. екол. та медицини. – 2003. – №3-4. – С. 18-12.
2. Бугаєнко В.В. // Укр. мед. часопис. – 2002. – №6. – С. 94-98.
3. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Долженко Е.В. и др. // Укр. кардиол. журн. – 2007. – №3. – С. 97-103.
4. Воронков Л.Г. // Укр. кардиол. журн. – 2009. – Додаток 1. – С. 165-170.
5. Литвицкий П.Ф. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – №3. – С. 2-11.
6. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции / Форум «Ишемическая болезнь сердца», г. Москва. – М., 2000. – №2. – С. 2-4.
7. Плужников Н.Н. // Вестник оториноларингол. – 2010. – №5. – С. 72-75.
8. Сапрунова В.Б., Солодовникова И.М., Бакеева Л.Е. // Цитол. – 2008. – Т. 50, №3. – С. 268-274.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
10. Храпак В.В. Нормовані величини основних структурних елементів ЕКГ статевозрілих щурів-самців // В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 271-283.
11. Naalliwel B. // Bull. Eur. Physio-pathol. Res. – 1981. – Vol. 21, №17. – P. 21-29.
12. Jennings R.B., Reimer K.A. // Am. J. Pathol. – 1981. – Vol. 102. – P. 241-255.

#### ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ РЕГІОНАРНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

**С.І.Крижна, М.Є.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фоміна, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авідзба**

**Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова:* хінолінамідетан; ліпіди; мембрани; перекисне окиснення

*Вивчений вплив хінолінамідетану на активність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) при гострій регіонарній ішемії серцевого м'яза. Показано, що антиоксидантний ефект хінолінамідетану реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів ПОЛ у тканинах і крові. Результати біохімічних досліджень підтверджені електронно-мікроскопічним вивченням міокарда, при якому звертали увагу на ультраструктуру ядра кардіоміоцитів, саркоплазму, наявність у навоколярній зоні мітохондрій, на кордони «вставного диску» між саркомерами та ін. Після введення тваринам хінолінамідетану значно збільшувалася кількість мітохондрій, дещо «розсувалися» кордони «вставних дисків» між саркомерами, в саркоплазмі з'являлося багато різних органел. Про відновлення ультраструктури міокардіоцитів свідчили виявлені зміни, які настають у результаті гіпоксії та при наявності антиокиснювальних властивостей як у токоферолу ацетату, так і у хінолінамідетану. Дані вмісту дієнових і триєнових кон'югатів у міокарді та сироватці крові тварин свідчать про те, що вітамін Е і хінолінамідетан значно пригнічували утворення як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення. Привертає увагу односпрямованість зрушень у міокарді і сироватці крові. Результати вивчення вмісту шіфових підстав показали, що вітамін Е і хінолінамідетан гальмували утворення цих підстав як у міокарді, так і в сироватці крові. При порівнянні активності препаратів виявлено, що хінолінамідетан більшою мірою попереджав накопичення продуктів перекисного окиснення.*

**ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ РЕГИОНАРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА****С.И.Крыжняя, М.Е.Березнякова, О.М.Литвинова, Г.П.Фомина, Л.В.Карабут, Ю.Н.Авидзба****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: хинолинамидэтан; липиды; мембраны; перекисное окисление*

*Изучено влияние хинолинамидэтана на активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) при острой регионарной ишемии сердечной мышцы. Показано, что антиоксидантный эффект хинолинамидэтана реализуется в результате снижения содержания первичных молекулярных продуктов ПОЛ в тканях и крови. Результаты биохимических исследований подтверждены электронно-микроскопическим изучением миокарда, при котором обращали внимание на ультраструктуру ядра кардиомиоцитов, саркоплазму, наличие в околоядерной зоне митохондрий, границы «вставного диска» между саркомерами и др. После введения животным хинолинамидэтана значительно увеличивалось количество митохондрий, несколько «расширялись» границы «вставных дисков» между саркомерами, в саркоплазме появлялось много различных органелл. О восстановлении ультраструктуры миокардиоцитов свидетельствовали обнаруженные изменения, которые наступают в результате гипоксии и при наличии антиокислительных свойств как у токоферола ацетата, так и у хинолинамидэтана. Данные содержания диеновых и триеновых конъюгатов в миокарде и сыворотке крови животных свидетельствуют о том, что витамин Е и хинолинамидэтан значительно подавляли образование как первичных, так и вторичных продуктов свободнорадикального окисления. Привлекает внимание однонаправленность сдвигов в миокарде и сыворотке крови. Результаты изучения содержания шиффовых оснований показали, что витамин Е и хинолинамидэтан тормозили образование этих оснований как в миокарде, так и в сыворотке крови. При сравнении активности препаратов выявлено, что хинолинамидэтан в большей степени предупреждал накопление продуктов перекисного окисления.*

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Тел. (57) 706-30-66. E-mail: klinlab@ukr.net.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.09.2014 р.