

ПАРАМЕТРИ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ВМІСТ ЗАЛІЗА В КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

¹А.С. Ягупова, к.мед.н., І.В. Ніженковська, д.мед.н., професор, О.В. Вельчинська, к.хім.н., Т.А. Кулікова, Ю.П. Шамрай, В.П. Нароха, ²Н.Є. Чумак, ст.наук.с.

¹ – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

² – Інститут екогієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

РЕЗЮМЕ. У щурів лінії Вістар вивчали вміст заліза в плазмі крові, лімфі та міокарді, а також антиоксидантну активність крові при експериментальному метаболічному інфаркті міокарда (МІМ). Показано, що в експериментальних тварин підвищується вміст заліза в плазмі крові та лімфі протягом всього експерименту. В динаміці МІМ відзначалася значна інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з паралельним зниженням антиоксидантної активності. Цей факт трактується як ознака прооксидантного ефекту заліза, що поглиблює перебіг МІМ у щурів.

Ключові слова: метаболічний інфаркт міокарда, залізо, про- і антиоксидантна активність крові.

РЕЗЮМЕ. У крыс линии Вистар изучено содержание железа в плазме крови, лимфе и миокарде, а также антиоксидантную активность крови при экспериментальном метаболическом инфаркте миокарда (МИМ). Показано, что у экспериментальных животных повышается содержание железа в плазме крови и лимфе на протяжении всего эксперимента. В динамике МИМ отмечена значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с параллельным снижением антиоксидантной активности. Этот факт трактуется как проявление прооксидантного эффекта железа, что углубляет прохождение МИМ крыс.

Ключевые слова: метаболический инфаркт миокарда, железо, про- и антиоксидантная активность крови.

SUMMARY. Change of iron content in plasma, lymph and myocardium and also pro- and antioxidative activity of blood in experimental metabolic myocardial infarction (MMI) was studied in the Wistar's rats. It was shown, that in rats the content of iron in plasma and lymph during the experiment was increased. In dynamic of myocardial infarction in rats intensification of the lipid peroxidation was noted with parallel decrease of an antioxidative activity. This fact is regarded as evidence of prooxidative influence of iron and its aggravated effect on the course of MMI in rats.

Key words: metabolic myocardial infarction, iron, pro- and antioxidative activity of blood.

Патологія серцево-судинної системи посідає одне з чільних місць у світі серед причин смертності та інвалідизації населення [1,7]. Особливо актуальним є науковий і практичний інтерес щодо ролі мікроелементів (МЕ) у розвитку серцево-судинної патології. Доведено, що такі МЕ, як Fe, Cu, Zn, Mn та Se є невід'ємними складовими різних ферментних систем і можуть справляти істотний вплив на перебіг ішемічної хвороби серця та призвести до ускладнення — інфаркту міокарда (ІМ). При цьому слід враховувати що МЕ відчутно впливають на функціонування про- і антиоксидантних систем [8]. Незважаючи на досить значну кількість досліджень з даної проблеми, ряд аспектів залишається недостатньо дослідженими, існує багато суперечливих даних.

Слід враховувати такі процеси: основним механізмом пошкодження міокарда, з одного боку, є підсилена продукція антиоксидантних кисневих метаболітів (АКМ) і активація процесів окислення ліпідів (ПОЛ), а з іншого — це важлива складова про- і антиоксидантних систем. Отже, на нашу думку, важливо оцінити активність антиоксидантного захисту (АОЗ) сироватки крові в динаміці експериментального ІМ.

Метою даної роботи було проведення аналізу особливостей розподілу заліза у плазмі

крові, лімфі та міокарді щурів у динаміці при експериментальному метаболічному інфаркті міокарда (МІМ), а також стану процесів ПОЛ і АОЗ.

Матеріали і методи досліджень. Робота виконана на 116 щурах-самцях лінії Вістар. Маса тіла експериментальних тварин становила 180-200 гр. МІМ моделювали щоденним, протягом тижня, підшкірним введенням 0, 1 % розчину адреналіну гідрохлориду і верифікували електрокардіографічно й морфологічно. Зміни на ЕКГ з'являлися вже через 24 год після введення адреналіну. Через тиждень після щоденного введення препарату на ЕКГ відзначалася депресія сегмента ST і поява негативного зубця T. Морфологічні зміни, починаючи через добу після введення адреналіну, поступово наростали, а вже через тиждень було виявлено ураження кардіоміоцитів, що мало острівковий характер, відзначалася часткова втрата поперечно-клубової посмугованості, отже, з'являлися зміни, характерні для метаболічного інфаркту міокарда.

Після декапітації попередньо наркотизованих ефіром тварин на 1;2;3;7;14; і 21 добу МІМ проводився забір крові, лімфи та міокарда. Забір лімфи здійснювався із цистерни Хілі грудної протоки, пункція проводилась за допомогою аспіраційного насоса після перетину

реберної дуги з т. Egestor spinae. Лімфа негайно центрифугувалась при 900 g (3000про./мін) протягом 10 хвилин. До моменту визначення лімфа зберігалася при -20°C у морозильній камері. Із шлуночків серця брали сирі наважки тканини по 300 мг і висушували при +105°C протягом 48 годин. У сухих наважках шлуночків, плазмі крові й лімфі визначали вміст заліза на атомно-абсорбційному спектрофотометрі " Unicam 939". Плазмово-лімфатичний індекс (ПЛІ) заліза розраховували як відношення вмісту даного МЕ в плазмі крові до його вмісту в лімфі.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за концентрацією в крові малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) і дикетонів. Крім того, у гемолізаті еритроцитів визначали активність каталази й вміст відновленого глутатіону, у сироватці крові вимірювали активність супероксиддисмутази (СОД) [4].

Статистичний аналіз результатів був зроблений за допомогою пакетів програм Statistica 6.0 програмного забезпечення MS Exel XPЛ Вибіркові дані перевірялися на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка для використання параметричних методів варіаційного аналізу з використанням критерію Стьюдента.

Результати і обговорення. Як відомо, гіперкатехоламінемія — один з основних патогенетичних факторів розвитку як стресорного, так й ішемічного ушкодження міокарда [5, 9].

При цьому однією з основних причин клітинного ушкодження вважається ініціація катехоламінами процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), обумовленого продукцією активованих кисневих метаболітів (АКМ) [2, 3]. Не виключено, що причина цього в накопиченні заліза в плазмі крові. Резуль-

тати досліджень показали, що в експериментальних тварин протягом всього МІМ відзначалися вірогідно більш високі показники рівня заліза в плазмі та лімфі (табл.1). Отримані результати підтверджують клінічні та експериментальні дані про те, що підвищений вміст заліза може бути фактором ризику розвитку ІХС і ІМ [15]. Встановлено також, що існує прямий зв'язок між високим рівнем заліза в плазмі крові і ризиком фатального перебігу ІМ [14].

Ефект іонів заліза пов'язують із його активним впливом на процеси ПОЛ. Так, при підвищенні концентрації заліза в плазмі різко інтенсифікуються процеси ПОЛ у різних тканинах: серці, печінці, селезінці, самій плазмі крові і т.п. [6]. Показано, що присутність заліза є обов'язковою в усіх системах утворення АКМ із O₂ (мітохондріальної, мікосомальної, ксантиноксидазної та ін.) і особливо при утворенні ОН у реакціях Фентона та Хабера-Вейса. Крім того, при аутоокисленні залізо здатне ініціювати формування ліпідних радикалів без утворення АКМ і відіграє важливу роль в інтенсифікації процесів ПОЛ. А також підвищений вміст заліза в середовищі значно знижує активність глутатіонпероксидази — одного з основних ферментів антиоксидантів. При цьому не виключається, що негативний вплив підвищеного вмісту заліза при ІМ може бути пов'язаний не тільки з його прооксидантною активністю, а й обумовлюється іншими механізмами, природа яких поки не встановлена.

Цікавою є динаміка плазмово-лімфатичного індексу (ПЛІ) заліза в експериментальних тварин в динаміці МІМ (табл. 1). У щурів лінії Вістар протягом МІМ ПЛІ постійно знижується (у пізній термін він у 2-3 рази нижчий у порівнянні з контролем), що свідчить про перерозподіл даного МЕ в лімфатичному руслі і,

Таблиця 1

Вміст заліза в плазмі крові, лімфі та міокарді щурів у динаміці МІМ
(% до сухої ваги речовини (M±m; n=7)

Умови дослідів	Плазма крові	Лімфа	ПЛІ заліза, ум. од.	Міокард
Контроль	0.41 ±0.01	0.25 ±0.02	1.52±0.03	0.0069 ±0.0004
МІМ - 1 доба	0.31±0.02*	1.0 ±0.03*	0.32 ±0.01*	0.0051±0.0001*
- 2 доба	0.32 ±0.03*	0.81 ±0.01*	0.38 ±0.05*	0.0042 ±0.0002*
- 3 доба	0.64 ±0.05*	0.65±0.04*	1.02 ±0.02*	0.0031 ±0.0001*
-7 доба	1.58 ±0.05*	4.02 ±0.03*	0.32 ±0.003*	0.0031 ±0.0001*
- 14 доба	1.41 ±0.06*	2.63±0.05*	0.52 ±0.001*	0.0041 ±0.0002*
- 21 доба	1.65±0.05*	2.02 ±0.02*	0.92 ±0.04*	0.0032 ±0.0001*

Примітки ПЛІ — плазмолімфатичний індекс, виражений в умовних одиницях * — достовірні відмінності від відповідних показників у тварин. P < 0.05

у свою чергу, може бути захисною реакцією на підвищений вміст заліза в плазмі. Динаміка вмісту заліза в міокарді спрямована в бік зниження концентрації даного МЕ (табл. 1), що, на наш погляд, є адаптивною реакцією, яка захищає міокард від ушкоджуючої дії заліза.

Результати досліджень інтенсивності ПОЛ і АОЗ (табл. 2) показали, що у тварин з МІМ уже з першої доби виявлялося підвищення накопичення продуктів ПОЛ: МДА, ДК і дикетонів. Цей процес зростав паралельно із збільшенням розмірів ушкодження міокарда. Одночасно на тлі підвищеної продукції ліпоперексидів спостерігалось зниження активності СОД, вмісту відновленого глутатіону.

торами коронароспазму [10, 11]. Утворюється замкнене порочне коло: введення катехоламінів призводить до підвищення вмісту заліза в плазмі крові, різкого посилення продукції АКМ, активації процесів ПОЛ, які, у свою чергу, можуть індукувати коронароспазм, виснаження антиоксидантних факторів, що посилює ішемію серцевого м'яза і в остаточному результаті — вільнорадикальні процеси в міокарді.

Заключення. Таким чином, активація ендогенних механізмів генерації АКМ призводить до напруги антиоксидантного захисту і розвитку так званого "окисного стресу", що є важливою ланкою патогенезу ушкодження міокарда [10, 12, 13].

Таблиця 2

Зміна активності параметрів ПОЛ, каталази, концентрації відбудовного глутатіону (GSH) і супероксиддисмутази (СОД) у крові в динаміці розвитку метаболічного інфаркту міокарда (M±m ; n=7)

Показники	Умови дослідів			
	Контроль	МІМ 1 доба	МІМ 3 доба	МІМ 14 доби
МДА(ммоль/л)	8.7 ±0.36	10.4 ±0.32*	14.5 ±0.67*	14.95 ±0.54*
ДК (од. /опт. Пл/мол)	1.2 ±0.07	1.32 ±0.06*	1.4 ±0.05*	1.62±0.06*
Дикетони (мг, %)	2.21 ±0.03	0.28 ±0.04*	0.38±0.06*	0.45±0.05*
Каталаза (моль/л хв)	8.2 ±0.31	5.9±0.13*	10.4±0.21*	6.5. ±0.32*
CSH (мг, %)	10.8 ±0.57	4.5±0.32*	7.4 ±0.32*	6.2±0.31*
СОД (в ум. од. /л)	4.2 ±0.032	3.6±0.30*	2.6±0.15*	3.6 ±0.17*

Примітка: * — достовірні відмінності від відповідних показників в інтактних тварин. P<0.05. n — число тварин на кожному терміні спостереження

Активність каталази змінювалась протягом експериментального періоду хвилеподібно: після значного зниження в першу добу спостерігалось збільшення, що вірогідно перевищує вихідне значення. Однак, до 14 доби активність каталази знову знизилась, що, можливо, є ознакою виснаження антиоксидантного потенціалу крові.

Таким чином, при МІМ порушувався природний баланс між про- і антиоксидантними системами організму, що є причиною деструктивної дії АКМ. При цьому основною мішенню ураження, очевидно, є клітинні мембрани. Крім того, АКМ самостійно можуть бути індук-

Висновки

1. Введення адреналіну експериментальним тваринам супроводжується збільшенням вмісту заліза в плазмі крові та перерозподілом його із плазми в лімфу.
2. Посилення інтенсивності ПОЛ пов'язане з підвищенням вмісту заліза в плазмі крові.
3. При експериментальній гіперкатехоламініемії, викликаній тривалим введенням адреналіну гідрохлориду експериментальним тваринам, відбувається ушкодження міокарда за рахунок порушення балансу між процесами ППЛ і активністю антиоксидантного захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Благодоскланная Я.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Я.В. Благодоскланная, Е.В. Шляхто, Е.И. Драсильникова // Рос. мед. журнал — 2001. — Т.9, №2. — С. 67—81.
2. Дубиніна Є.Є. Активні форми кисню і їхня роль у розвитку оксидативного стресу / Є.Є. Дубиніна // Фундаментальні й прикладні аспекти сучасної біохімії: праці науч. конф. присвяч. 100-річчю каф. біохімії Спб. Гос. мед. ун-ту ім. акад. І. П. Павлова. — Спб., 1998. — Т. 2. — С. 386—398.
3. Зенков Н.К. Окисний стрес. Біохімічний і патофізіологічний аспекти / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Є.Б. Меншикова — М.: Наука/інтерперіодика, 2001. — 343 с.
4. Камишников В.С. Довідник з клініко-біохімічної лабораторної діагностики / В.С. Камишников — Мінськ, 2000. — Т. 2. — 463 с.
5. Ланкин В.З. Вільнорадикальні процеси в нормі й при захворюваннях серцево-судинної системи / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков — М: Медицина, 2000. — 280 с.
6. Марри Р. Біохімія людини / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес — М.: Изд. ин. лит., 1993. — Т. 2. — 381 с.

7. Меерсон Ф.З., Малишев І.Ю. Феномен адаптаційної стабілізації структур і захист серця / Ф.З. Меерсон, І.Ю. Малишев — М.: Наука, 1993. — 198 с.
8. Скульний А.В. Хімічні елементи у фізіології й екології людини / В.І. Скульний — М.: Наука, 2004. — 98 с.
9. Соколов Е.І. Емоції, гормони й атеросклероз / Е.І. Соколов — М.: Наука, 1991. — 294 с.
10. Ambrosio G. How to important is oxidative tress in ischemia, reperfusion and heart failure / G. Ambrosio, I. Tritto // Dialogues in Cardiovasc.med. — 1998. — Vol. 3, N 1. — P.25—31.
11. Interaction between chamokines and oxidative stress: possible pethogenic role in acute coronary syndroms / P. Aukrust, R.K. Berge, T. Ueland [et al.] // Journal of american College of Cardiology. — 2001. — Vol. 37, N2. — P. 485—491.
12. Balla G. Ferritin — a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium / G. Balla, H.S. Jacob, J. Balla // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P.18148-18153.
13. Brandier C. Antioxidant trace elements / C. Brandier, J. Leiris // Patophysiology. — 1998. — Vol. 5, N1. — P.16.
14. Basaga H.S. Biochemocal aspects of free radicals / H.S. Basaga // Biochem. and Cell Biol. — 1990. — Vol.68. — P.989—998.
15. Burrel Ch.I. Reactive oxygen metaboliyies and the human myocardium / Ch.I. Burrel, D.R. Blake // Brit. Heart J. — 1989. — Vol.1, N1. — P.4—8.

Надійшла до друку 25.03.2011 р.