

ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА СТАН АО СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ АНТРАЦИКЛІНОВИМИ АНТИБІОТИКАМИ

І.В. Ніженковська, д.мед.н., професор; О.І. Ніженковський;

*В.В. Вільчинська; К.Ю. Філіпова; *Н.Є. Чумак, ст.наук.с.*

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

** Інститут екологієні і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ*

РЕЗЮМЕ. В результаті проведених наукових досліджень вивчено процеси ліпопероксидації та стан АО системи в міокарді щурів за умов експериментальної СН. Встановлено, що при введенні рубоміцину в тканині міокарда спостерігається значне підвищення ступеня накопичення МДА в умовах спонтанної ліпопероксидації та за умов ферментативного НАДФН-залежного переокислення. За дії рубоміцину вміст відновленого G-SH в міокарді та активність глутатіонпероксидази знижуються при певному зростанні глутатіонредуктазної активності.

Ключові слова: оксидантний стрес, міокард, ліпопероксидація, антрациклінові антибіотики.

РЕЗЮМЕ. В результате проведенных научных исследований изучены процессы липопероксидации и состояние АО системы в миокарде крыс в условиях экспериментальной СН. Установлено, что при введении рубомидина в ткани миокарда наблюдается значительное повышение степени накопления МДА в условиях спонтанной липопероксидации и при ферментативном НАДФН-зависимом переокислении. Под действием рубомидина содержание восстановленного G-SH в миокарде и активность глутатионпероксидазы снижаются при определенном усилении глутатионредуктазной активности.

Ключевые слова: оксидантный стресс, миокард, липопероксидация, антрациклиновые антибиотики.

SUMMARY. As results of carry out of scientific investigations lipoperoxidative processes and state of AO system at the rat's myocard at the conditions of experimental cardiac insufficiency were studied. It was shown that under rubomycin's intoxication to the myocard's tissue a strong increase of the level of accumulation of malonic dialdehyde at the conditions of spontaneous lipoperoxidation with fermentative NADPN-dependent peroxidation is observed. Contents of hydrogenated G-SH at the myocard and glutathioneperoxidase's activity are decreasing with a certain increasing of glutathionereductaze's activity after rubomycin's action.

Key words: oxidative stress, myocard, lipoperoxidation, anthracyclenic antibiotics.

Робота присвячена дослідженню активності реакцій ліпопереокислення та стану глутатіонової АОС у міокарді та печінці щурів за умов моделювання СН шляхом введення антрациклінових антибіотиків.

Пошкодження клітинних мембран, які розвиваються за умов оксидантного стресу, супроводжуються підвищенням активності пероксидного окислення жирнокислотних залишків мембранних фосфоліпідів. До того ж, у серцевому м'язі навіть короткотривалі епізоди ішемії та гіпоксії супроводжуються значною активацією ЛПО. Разом з тим, гідроперекиси, які утворюються, порушують структурну організацію ліпідного бішару мембран, що деструктивно впливають на активності мембранозв'язаних ферментів мітохондрій, пригнічують активність Na^+ - K^+ АТФази сарколеми та Са-насосу саркоплазматичного ретикулулу (СР), що становить ключовий момент у розвитку гіпоксичної загибелі кардіоміоцитів [1-3].

Матеріали й методи досліджень. Об'єкти та моделі дослідження. Основні серії експериментальних досліджень проведені на дорослих білих щурах лінії Вістар та кролях, які утримувалися у віварії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Утриман-

ня та досліди на тваринах проводили відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). Експериментальну серцеву недостатність моделювали в дослідах на щурах — самцях шляхом щотижневого внутрішньом'язового введення рубоміцину гідрохлориду в дозі 5 мг на кг маси тіла протягом 5 тижнів. Застосовували такі препарати: Рубоміцину гідрохлорид ("Мосмедпрепарати" ім. Л.Я. Карпова), Даунорубіцин (рубоміцину гідрохлорид) виробництва АТ Ферейн, РФ).

Біохімічні методи дослідження метаболітів та ферментів. Визначення вмісту в тканинах міокарду та печінки окиснених (НАД^+ , НАДФ^+) та відновлених форм (НАДН , НАДФН) нікотинамідних коферментів проводили флуорометричним методом, активності НАД -гідролізуючих ферментів вимірювали за швидкістю гідролізу НАД^+ [4]. Визначення вмісту аденілових нуклеотидів проводили електрофоретичним методом з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. Вміст креатинфосфату (КрФ) оцінювали як різницю між загальним і вільним креатином, який визначили спектрофотометричним

продовженням хвилі 525 нм, глікогену — за допомогою антронового реактиву, активність креатинфосфатокінази (КФК) — за утворенням вільного креатину при інкубації з КрФ.

Результати і обговорення. Нами проведено дослідження стосовно активності реакцій ліпопереокислення та стану глутатіонової АОС у міокарді та печінці щурів за умов моделювання СН шляхом введення антрациклінового антибіотика рубоміцину (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Стан системи ліпопереокислення (ЛПО) в міокарді щурів за умов експериментальної СН (M±m)

Показники ЛПО, Δ МДА (нмоль/г тканини)	Контроль	Рубоміцин
NADPH-залежне ЛПО	110,1±3,11	149,2±9,32*
Спонтанне ЛПО	57,1±7,84	86,0±3,89*

зростання глутатіонредуктазної активності, що може бути компенсаторною реакцією клітин на перекисне ушкодження.

Подібні ж зміни в системі ЛПО та стані глутатіонової АОС за умов моделювання СН введенням рубоміцину спостерігаються і в клітинах печінки, головного мозку та селезінці експериментальних тварин [5].

Заключення. Досліджена активність реакцій ліпопереокислення та стану глутатіонової АОС у міокарді та печінці щурів за умов моделювання СН шляхом введення антрациклінових антибіотиків. На тлі введення рубоміцину в тканині міокарда спостерігається значне підвищення ступеня накопичення МДА як в умовах спонтанної ліпопереоксидації — на 35,5%, так і, особливо, за умов ферментативного НАДФН-залежного переокислення — на 50,6%. За дії рубоміцину вміст відновленого G-SH в міокарді знижується на 60,4%; активність глутатіонпероксидази знижується на 25,6% при певному зростанні глутатіонредуктазної

Таблиця 2

Стан системи глутатіонової АОС в міокарді щурів за умов експериментальної СН (M±m)

Показники глутатіонової АОС	Контроль	Рубоміцин
Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	0,638±0,062	0,253±0,031*
Глутатіонредуктаза, нмоль NADP/мг білка	14,21±0,90	18,32±0,61*
Глутатіонпероксидаза, мкмоль GSH/мг білка . год	69,12±1,83	51,36±3,75*

Як впливає з отриманих результатів, на тлі введення рубоміцину в тканині міокарда спостерігається значне підвищення ступеня накопичення МДА як в умовах спонтанної ліпопереоксидації — на 35,5%, так і, особливо, за умов ферментативного НАДФН-залежного переокислення — на 50,6%.

Активність ЛПО в біологічних системах значною мірою визначається функціонуванням ферментної та неферментної АО систем клітини, серед яких важливе місце посідає глутатіонова система, що включає відновлений глутатіон та ферменти глутатіонпероксидазу і глутатіонредуктазу.

Отримані дані свідчать про те, що за дії рубоміцину вміст відновленого G-SH в міокарді знижується на 60,4%; активність глутатіонпероксидази знижується на 25,6% за певного

активності, що може бути компенсаторною реакцією клітин на перекисне ушкодження.

Висновки

1. У результаті проведених наукових досліджень вивчено процеси ліпопероксидації та стан АО системи в міокарді щурів за умов експериментальної СН.
2. Встановлено, що при введенні рубоміцину в тканині міокарда спостерігається значне підвищення ступеня накопичення МДА в умовах спонтанної ліпопереоксидації та за умов ферментативного НАДФН-залежного переокислення.
3. За дії рубоміцину вміст відновленого G-SH в міокарді та активність глутатіонпероксидази знижуються при певному зростанні глутатіонредуктазної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
2. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защиты сердца / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Малышев. — М.: Медицина, 1993. — 158 с.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
4. Телепнева В.И. Ферментативное превращение НАД в клеточных фракциях скелетных мышц в норме и при денервации / В.И. Телепнева, И.В. Исаева // Вопр. мед. химии, 1967. — №13. — С.242–247.
5. Ніженковська І.В. Біохімічні та мембранні механізми ушкодження міокарда за експериментальної серцевої недостатності та її корекції фізіологічно активними сполуками метаболічної дії: автореферат дис. на здобуття наук. ступ. док. мед. наук: спец. 14.01.32 "Медична біохімія" / І.В. Ніженковська. — Київ, 2009. 40 с.

Надійшла до редакції 2.03.2012 р.