

4. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н. А. Малышев [и др.]; под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 752 с.

5. *Исаков В. А.* Современная терапия герпесвирусных инфекций — СПб. — М., 2004. — 14 с.

6. Лечение ВИЧ-инфекции. Под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокстро, Б. С. Кампса /www HIVMedicine. com/, 2005. — 565 с.

7. *Рахманова А. Г., Виноградова Е. Н., Воронин Е. Е., Яковлев А. А.* ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. Приверженность к лечению. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку. Диагностика и лечение ВИЧ-

инфекции у детей. Медицинское, социальное и психологическое консультирование / Руководство для медицинской и социально-психологической служб. — Изд-е 2-е, пер., доп. — СПб.: Изд-во «ВВМ», 2006. — 158 с.

Контактная информация:

Иоанниди Елена Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной ВолГМУ, e-mail: infdis1@rambler.ru

УДК 616-005.4:547.466.3:615272.4

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРИКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

В. Н. Перфилова, И. Н. Тюреньков, О. Ю. Гречко, Ю. В. Ламтюгин

НИИ фармакологии ВолГМУ, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ

Проведено исследование влияния нового структурного аналога гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на процессы перикисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы в условиях ишемического повреждения миокарда. Выявлено, что в группе животных с окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, получавших соединение РГПУ-147 в дозе 50 мг/кг в/в, содержание диеновых конъюгатов, кротонового альдегида и малонового диальдегида в цитоплазме поврежденных кардиомиоцитов увеличивалось по сравнению с тканями интактных зон миокарда соответственно на 116,6; 40 и 40,8 %, в то время как в контрольной группе аналогичные показатели увеличивались на 341,6; 118 и 61,9 %. Активность ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а также концентрация восстановленного глутатиона в цитоплазме ишемизированных зон миокарда животных, получавших соединение РГПУ-147, снижались соответственно на 18,1; 11,5 и 32,5 % относительно регистрируемых показателей неповрежденных областей, в контрольной группе животных — на 35,2; 29,7; 52,3 % соответственно.

Ключевые слова: структурный аналог ГАМК, ишемическое повреждение миокарда, продукты ПОЛ, антиоксидантное действие.

EFFECT OF GABA STRUCTURAL ANALOG ON LPO AND ON ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN ISCHEMIC MYOCARDIAL LESION

V. N. Perfilova, I. N. Tjurenkov, O. J. Grechko, Y. V. Lamtyugin

The influence of new GABA structural analog on LPO processes and antioxidant system activity in myocardial ischemia lesion has been studied. It is shown that in the group of animals with occlusion of left coronary artery descending branch, which had received RGPU-147 compound intravenously in dose 50 mg/kg, the content of DK, KA and MDA in cytoplasm of the affected cardiac hystiocytes was increased by 116,6; 40 and 40,8 % correspondingly in comparison with tissues of intact myocardial zones, whereas analogous indices in control group increased by 341.6; 118; 61,9 %. SOD and GPO enzymes activity as well as the concentration of reduced glutathione in cytoplasm of ischemic myocardial area of animals, which had received RGPU -147 compound, were decreased by 18.1; 11.5 and 32.5 % correspondingly, relative to recorded indices of unaffected areas, in control group of animals — by 35,2; 29,7; 52,3 % correspondingly.

Key words: GABA structural analog, myocardium ischemia lesion, LPO products, antioxidant action.

Существенная роль в патогенезе ишемического и реперфузионного повреждения миокарда отводится в настоящее время процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), индуцируемым активными формами кислорода [3, 10]. Инициация и развитие процессов ПОЛ при ишемии носит комплексный

характер и сопровождается, с одной стороны, усилением механизмов свободнорадикального окисления, с другой — снижением активности антиоксидантных ферментов, то есть нарушается баланс про- и антиоксидантных систем, который находится в определенной зависимости от содержания стресслимитиру-

ющих медиаторов в гипоталамусе [8], к основным из которых относится ГАМК.

В ранее проведенных исследованиях показано, что ГАМК и ее аналоги обладают антиоксидантным действием: предупреждают процессы ПОЛ и активируют ферменты, обезвреживающие активные формы кислорода [5, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучено влияние структурного аналога ГАМК соединения под лабораторным шифром РГПУ-147 на выраженность процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в условиях ишемического повреждения миокарда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Ишемию моделировали окклюзией нисходящей ветви левой коронарной артерии (на 120 мин) на границе верхней и средней трети у 16 наркотизированных (этаминал-натрия, 40 мг/кг в/бр) собак массой 15—25 кг с открытой грудной клеткой в условиях искусственной вентиляции легких [2]. Соединение РГПУ-147 вводили в/в медленно через 10 мин после окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА), контрольная группа животных получала физраствор в аналогичном опытной группе режиме.

У эвтаназированных животных извлекали сердце и брали кусочки сердечной мышцы из интактной и инфарктизированной зон для биохимического исследования. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию первичных — диеновых конъюгатов (ДК), кротонового альдегида (КА) и вторичных — малонового диальдегида (МДА) продуктов ПОЛ. Содержание ДК и КА определяли по поглощению ультразвукового излучения при 232—220 нм (спектрофотометр SP-Ultra, «Олвекс») МДА — по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [1].

Для характеристики антиоксидантного статуса спектрофотометрически измеряли активность фермен-

тов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП) и восстановленного глутатиона при 406 и 412 нм соответственно [4, 7].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA с использованием t-критерия Стьюдента и представлена в виде $M \pm S$, где M — средняя арифметическая, S — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ишемии отмечалась значительная интенсификация процессов свободно-радикального окисления, о чем свидетельствует накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ, снижение активности ферментов антиоксидантной системы (АОС), наиболее выраженных в инфарктизированных участках сердечной мышцы собак.

В контрольной серии экспериментов острая коронароокклюзия приводила к увеличению концентрации ДК, КА и МДА в цитоплазме ишемизированных участков сердца, которая была существенно выше показателей неповрежденных областей соответственно на 341,6; 118 и 61,9 % (рис. 1). Наряду с этим наблюдалось снижение активности основных ферментов АОС — СОД и ГП, а также истощение пула восстановленного глутатиона. Активность СОД, ГП и количество восстановленного глутатиона в очаге ишемии достоверно снижались соответственно на 35,2; 29,7 и 52,3 % по сравнению с интактными участками сердца (рис. 2 А, В, С). В опытной группе животных, получавших соединение РГПУ-147 в дозе 50 мг/кг в/в, окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии вызывала накопление ДК, КА и МДА в цитоплазме поврежденных кардиомиоцитов по сравнению со здоровыми тканями сердца соответственно на 116,6; 40 и 40,8 %. Таким образом, концентрация продуктов ПОЛ в опытной группе животных была существенно ниже, чем в контрольной группе (рис. 1).

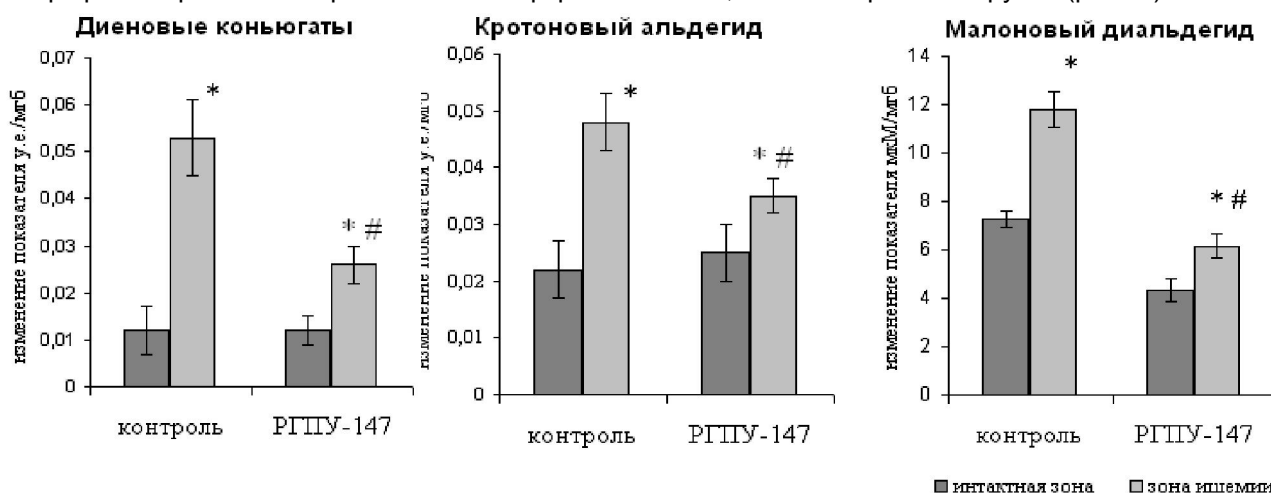


Рис. 1. Изменение концентрации диеновых конъюгатов, кротонового альдегида и малонового диальдегида под влиянием соединения РГПУ-147 в цитоплазме кардиомиоцитов после 120 мин ОНВЛКА:

* $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента по сравнению с показателями интактной зоны миокарда;

$p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента по сравнению с показателями ишемизированной зоны миокарда контрольной группы

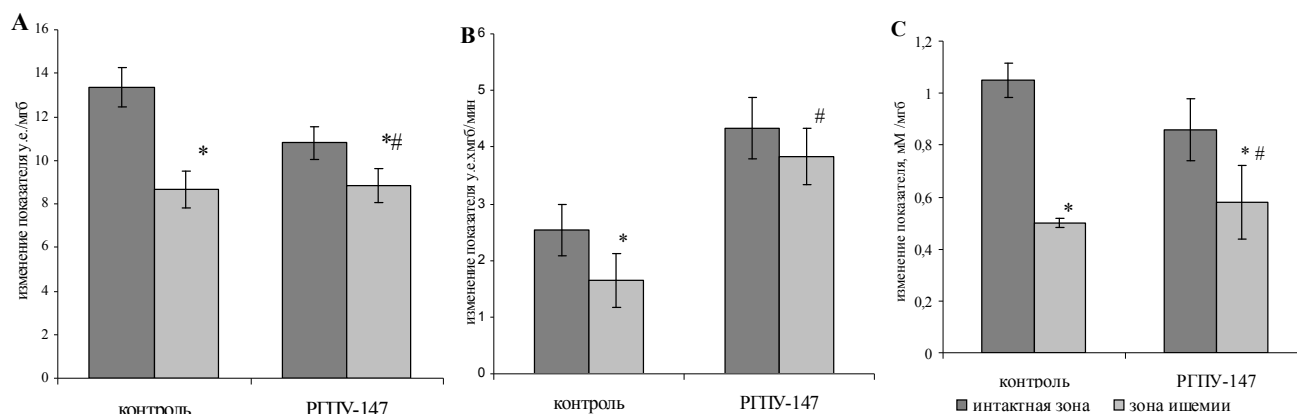


Рис. 2. Влияние соединения РГПУ-147 на активность супероксиддисмутазы (А), глутатионпероксидазы (В) и концентрации восстановленного глутатиона (С) в цитоплазме кардиомиоцитов после 120 мин ОНВЛКА:

* $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента по сравнению с показателями интактной зоны миокарда;

$p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента по сравнению с показателем ишемизированной зоны миокарда контрольной группы

Активность антиоксидантных ферментов СОД и ГП, а также содержание восстановленного глутатиона в цитоплазме ишемизированных участков сердечной мышцы животных, получавших соединение РГПУ-147, снижались соответственно на 18,1; 11,5 и 32,5 % относительно регистрируемых показателей неповрежденных областей. Активность ферментов в зоне ишемии в опытной группе животных была существенно выше, чем таковая у контрольной группы ($p \leq 0,05$) (рис. 2 А, В, С).

Таким образом, проведенное исследование показывает, что соединение РГПУ-147 ограничивает развитие окислительного стресса при ишемии, о чем свидетельствует уменьшение количества продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов СОД, ГП и концентрации восстановленного глутатиона в кардиомиоцитах ишемизированной зоны миокарда собак, получавших исследуемое соединение, по сравнению с показателями контрольной группы животных.

Вероятно, антиоксидантное действие соединения РГПУ-147 опосредовано ограничением выброса катехоламинов [6], инициирующих образование свободных радикалов супероксида на определенных этапах синтеза и окисления, способностью улучшать коронарный кровоток и микроциркуляцию, что обуславливает повышение доставки в зону ишемии кислорода, субстратов и катализаторов энергетического обмена и вымывание продуктов катаболизма, оказывающих токсическое действие на кардиомиоциты [11].

Кроме того, имеются литературные данные, свидетельствующие о том, что вещества ГАМК-ергического ряда моделируют активность антиоксидантных ферментов, в частности, марганец-зависимой супероксиддисмутазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ишемия миокарда сопровождается активацией процессов ПОЛ в кардиомиоцитах и истощением пула антиоксидантных ферментов, что проявляется увеличением количества КА, МДА и ДК и снижением активности СОД, ГП и концентрации восстанов-

ленного глутатиона в зоне ишемии миокарда животных по сравнению с интактной зоной.

2. Структурный аналог ГАМК — соединение РГПУ-147 предотвращает повреждающее действие активных форм кислорода на кардиомиоциты, о чем свидетельствует снижение концентрации продуктов ПОЛ и увеличение активности антиоксидантных ферментов в ишемизированных участках миокарда животных опытной группы по сравнению с таковыми контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л. И., Коженякин Л. А., Кишкун А. А. // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41—43.
2. Голдштейн Г. Х. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1984. — Т. 98, № 10. — С. 466—469.
3. Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. и др. // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 7. — С. 21—26.
4. Костюк В. А. // Вопр. мед. химии. — 1990. — № 2. — С. 88—91.
5. Кресюн В. И. // Патологич. физиол. и эксперим. терапия. — 1993. — №3. — С. 14—16.
6. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
7. Моин В. М. // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 12—16.
8. Николаев В. И. // Фармакология и токсикология. — 1995. — № 1. — С. 3—6.
9. Хан В. В. Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной и янтарной кислот на коронарное кровообращение в условиях ишемизированного миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д., 1990. — 26 с.
10. Шабалин А. В. // Кардиология. — 1999. — Т. 39, № 3. — С. 4—10.
11. Чичканов Г. Г., Цорин И. Б. // Фармакол. и токсикол. — 1989. — № 2. — С. 15—24.

Контактная информация:

Перфилова Валентина Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, e-mail: vnperfilova@mail.ru