

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.24.244

КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПРЕПАРАТІВ СОД ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МІОКАРДИТІ

Л.В.Деримедвідь

Національна фармацевтична академія України

Стаття присвячена дослідженню кардіозахисної дії препаратів Cu-Zn супероксиддисмутази, отриманих різними шляхами: СОД_{гес} — методом генної інженерії, СОД_{ер} — з еритроцитів людини, пероксинорм — з еритроцитів великої рогатої худоби традиційно використовувемим у кардіології антиоксидантом — α -токоферолу ацетатом, та порівнянню їх ефективності при модельному іздринному міокардиті у щурів. З'ясовано, що всі досліджуємі препарати СОД мають значну кардіозахисну активність. Встановлено, що за ступенем впливу на інтенсивність процесів вільнорадикальної деструкції, цитолізу, а також за впливом на функціональний стан міокарда ефективність досліджуємих препаратів змінювалася у такій послідовності: СОД_{гес}=СОД_{ер} > пероксинорм > α -токоферолу ацетат. Отримані результати свідчать про доцільність застосування препаратів СОД у кардіологічній практиці.

Однією з найбільш поширених патологій міокарда є міокардити. Згідно зі статистикою вони складають 26% з усієї патології серцево-судинної системи [3]. Незважаючи на поліетіологічність захворювання (виділяють: токсико-алергічні, аутоімунні, постінфекційні та інші міокардити), в патогенезі усіх міокардитів значна роль відводиться активації процесів вільнорадикального окислення (ВРО) з подальшою лабілізацією та пошкодженням клітинних та субклітинних структур міокарда [2, 3, 7, 8, 9].

У фізіологічних умовах ВРО знаходиться під контролем ендогенної антиоксидантної системи (ЕАОС), представленій як ферментативним (супероксиддисмутази (СОД), каталаза, система глутатіону), так і неферментативним (тіоли, вітаміни Е, С, А), а також іншим ланцюгом. При зриві адаптаційних можливостей організму активність ЕАОС знижується, і процес ВРО набуває каскадного деструктивного характеру [1, 2, 5, 8]. З метою обме-

ження інтенсивності ВРО, обумовленої деструкцією кардіоміоцитів, у кардіології досить широко використовують антиоксидантні препарати — α -токоферолу ацетат та кверцетин, а також проводяться дослідження з використанням дибунолу та інших антиоксидантів [2, 6, 8].

Метою нашого дослідження було вивчення кардіопротекторних властивостей рекомбінантної Cu-Zn супероксиддисмутази — СОД_{гес}, отриманої методом генної інженерії з культури штаму дріжджів-продуцентів *Sacharomyces cerevisiae* Y-213 у Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів, у порівнянні з еритроцитарною людською Cu-Zn супероксиддисмутазою — СОД_{ер}, отриманою там же, СОД, отриманою з еритроцитів великої рогатої худоби (препарат "Пероксинорм" фірми "Gruenthal", Німеччина) та традиційно використовувемим у терапії міокардитів антиоксидантом — α -токоферолу ацетатом. Вибір препаратів СОД у якості можливих кардіопротекторних засобів обумовлений тим, що, на відміну від інших антиоксидантів, вони діють на так званій "О", початковій стадії ВРО — стадії генерації активних форм кисню (АФК) [1, 2, 3, 8, 9], тож теоретично їх застосування дозволить зменшити ступінь ВРО-деструкції кардіоміоцитів.

Матеріали та методи

Досліди проводились на 60 щурах лінії Вістар вагою 180-200 г. Ушкодження міокарда викликали шляхом внутрішньом'язового введення розчину іздрину (60 мг/кг) на протязі 4 діб [7]. Усі дослідні тварини були розподілені на 6 груп: 1 група — інтактні тварини, яким внутрішньом'язово вводили еквівалентні об'єми фізіологічного розчину; 2 група — тварини з експериментальним міокардитом (контроль); 3, 4, 5 групам на фоні патології внутрішньом'язово вводили відповідно СОД_{гес}, СОД_{ер} та пероксинорм у дозі 0,020 мг/кг; 6 група отримувала внутрішньом'язово препарат порівняння α -токоферолу ацетат у дозі 25 мг/кг.

Вплив препаратів СОД та α -токоферолу ацетату на показники ПОЛ та цитолізу при токсико-алергічному міокардиті щурів

Показник	Інтактні тварини	Контроль (неліковані тварини)	Міокардит + СОД _{гес}	Міокардит + СОД _{ер}	Міокардит + пероксинорм	Міокардит + α -токоферолу ацетат
Сироватка крові						
МДА, мккат/л	2,0 \pm 0,12	7,24 \pm 0,26*	3,0 \pm 0,23**	2,9 \pm 0,29**	3,1 \pm 0,3**	6,01 \pm 0,30*
ДК, мккат/л	41,4 \pm 0,3	95,22 \pm 0,21*	82,14 \pm 0,17	78,4 \pm 1,4**	88,9 \pm 1,1	83,53 \pm 0,22
СОД, мккат/л	0,35 \pm 0,06	0,61 \pm 0,02*	0,63 \pm 0,08	0,6 \pm 0,07	0,6 \pm 0,04	0,51 \pm 0,07
Каталаза, мкмоль/л	0,90 \pm 0,05	1,39 \pm 0,1*	1,15 \pm 10,2**	1,12 \pm 0,3**	1,16 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3
ВГ, мкмоль/л	0,91 \pm 0,1	1,81 \pm 0,2*	1,2 \pm 0,2**	1,1 \pm 0,1**	1,2 \pm 0,2**	1,37 \pm 0,3
АсАТ, мкмоль/г \cdot л \cdot 37 $^{\circ}$ С	0,70 \pm 0,03	1,0 \pm 0,1*	0,77 \pm 0,09**	0,7 \pm 0,09**	0,8 \pm 0,05	0,83 \pm 0,09
Гомогенат						
МДА, мкмоль/г	48,7 \pm 1,25	180,4 \pm 4,4*	64,4 \pm 4,9**	61,5 \pm 3,9**	62,5 \pm 1,8**	120,2 \pm 7,8*
ДК, мкмоль/г	12,4 \pm 1,2	53,3 \pm 2,74*	28,06 \pm 1,7**	29,6 \pm 1,3**	31,1 \pm 1,4**	38,07 \pm 1,62**
СОД, мккат/г	0,91 \pm 0,03	0,41 \pm 0,05*	0,63 \pm 0,04**	0,69 \pm 0,06**	0,64 \pm 0,07**	0,60 \pm 0,08
Каталаза, мкмоль/л	0,31 \pm 0,06	0,75 \pm 0,04*	0,62 \pm 0,08	0,64 \pm 0,07**	0,61 \pm 0,08**	0,60 \pm 0,08*
ВГ, мкмоль/г	1,02 \pm 0,07	0,63 \pm 0,04*	0,76 \pm 0,08	0,7 \pm 0,05	0,7 \pm 0,04	0,66 \pm 0,04
Глікоген, г/л	8,4 \pm 0,8	5,6 \pm 0,5*	8,0 \pm 0,7**	8,12 \pm 0,6**	7,9 \pm 0,4**	7,4 \pm 0,7

* $p < 0,05$ вірогідно у порівнянні з інтактом.** $p < 0,05$ вірогідно у порівнянні з контролем.

Препарати СОД та α -токоферолу ацетат вводили за 1 годину до застосування ізадрину на протязі усього строку моделювання патології. На 5 добу досліду у тварин реєстрували показники ЕКГ, а після забивання проводили біохімічні дослідження міокарда та сироватки крові, а також визначали ваговий коефіцієнт серця (ВКС). Досліджували інтенсивність процесів цитолізу за рівнем аспартатаміно-трансферази (АсАТ) [5, 6]; активність процесів ВРО оцінювали за рівнем малонного діальдегіду (МДА) [6] дієнових кон'югатів (ДК) [7], стан ЕАОС — за рівнем відновленого глутатіону (ВГ), СОД, каталази [5-7]. Стан енергозабезпечення міокарду оцінювали за рівнем глікогену [4].

Результати та їх обговорення

Результати дослідів представлені у табл. 1 та табл. 2. Як видно з результатів досліду, патологія міокарда, викликана внутрішньом'язовим введенням ізадрину, характеризується порушенням метаболічних процесів у міокарді, активацією процесів ВРО, цитолізу, що супроводжується порушенням функціональної активності міокарда. Так, рівень МДА у міокарді контрольних тварин зріс у 3,7 рази, ДК — у 4,2 рази. При цьому активність ендогенної СОД зменшилась у 2,1 рази, ВГ — у 1,6 рази, а активність каталази компенсаторно зросла у 2,3 рази (табл. 1).

У сироватці крові спостерігалось зростання рівня МДА у 3,6 рази, ДК — у 2,9 рази. При цьому

спостерігалось відповідне зростання активності ендогенної СОД — у 1,6 рази, каталази — у 1,5 рази, ВГ — у 2 рази (табл. 1), що свідчить про адаптаційні процеси антиоксидантних систем організму. При ізадринному міокардиті також спостерігалась активація цитолітичних процесів, про що свідчить зростання рівня АсАТ у 1,4 рази (табл. 1). Рівень глікогену у міокарді зменшився у 1,5 рази, що свідчить про порушення енергообміну у міокарді. ВКС при ізадринному міокардиті зріс у 1,7 рази (табл. 2), що обумовлено ексудативними явищами у міокарді. Все це супроводжувалось порушенням функціональної активності міокарда (табл. 2). Зменшилась його скорочувальна функція (зубець R), порушилась передсердна (PQ) та шлуночкова провідність (QRS), змінилась збудливість передсердь (P), потенціал реполяризації шлуночків (T), а також з'явилась явища ішемії міокарда (сегмент ST нижче ізолінії) та виникла тахікардія (за показником ЧСС).

Застосування препаратів СОД та α -токоферолу ацетату привело до зменшення кардіотоксичних ефектів ізадрину. Так, на фоні застосування СО-Д_{гес} спостерігалось зменшення ВКС у 1,6 рази, рівень глікогену у міокарді збільшився у 1,2 рази, зменшилась інтенсивність цитолітичних процесів, рівень АсАТ зменшився у 1,3 рази. Введення СОД_{гес} гальмувало процеси ВРО-деструкції, що підтверджувалось зменшенням рівня МДА у міо-

Таблиця 2

Дія препаратів СОД_{гес}, СОД_{ег}, пероксинорму та α-токоферолу ацетату на показники ЕКГ та ВКС при модельному міокардиті у щурів

Показник	Інтактні тварини	Контрольні (неліковані тварини)	Міокардит + СОД _{гес}	Міокардит + СОД _{ег}	Міокардит + пероксинорм	Міокардит + α-токоферолу ацетат
ВКС	0,31±0,01	0,53±0,01*	0,461±0,02**	0,44±0,03**	0,45±0,06**	0,48±0,01**
ЧСС, уд./хв.	401,8±9,4	520,1±15,1*	481,2±12,1**	480,1±18,9**	486,4±17,4**	452,8±21,1**
СП, %	43,0±0,158	51,4±42,4	46,2±1,4**	48,1±1,5	48,4±1,9	55,2±1,9
PQ, сек	0,06±0,002	0,045±0,001*	0,048±0,002**	0,04±0,002	0,041±0,003	0,04±0,003*
QRS, сек	0,02±0,001	0,013±0,002	0,015±0,003	0,016±0,004	0,015±0,001	0,02±0,003**
QT, сек	0,063±0,002	0,05±0,005	0,056±0,001	0,061±0,002	0,059±0,001	0,072±0,004**
R, мВ	0,73±0,033	0,40±0,084*	0,64±0,08**	0,69±0,07**	0,07±0,08**	0,84±0,09**
P, мВ	0,112±0,007	0,069±0,019*	0,100±0,01**	0,100±0,01**	0,094±0,013**	0,096±0,016**
T, мВ	0,161±0,012	0,025±0,04*	0,152±0,003**	0,141±0,003**	0,142±0,002**	0,140±0,019*
Підйом ST над ізолінією	1,4±0,16	-0,42±0,31*	1,00±0,1*	1,0±0,1**	1,0±0,1**	-0,38±0,2

*p<0,05 вірогідно у порівнянні з інтактом.

**p<0,05 вірогідно у порівнянні з контролем.

карді у 2,8 рази, ДК — у 2,2 рази, а у сироватці крові — у 2,4 рази та 1,9 рази відповідно (табл. 1). Паралельно спостерігалось зростання активності ендогенної СОД у міокарді у 1,5 рази, а рівень ВГ зріс у 1,2 рази. Активність каталази під дією СОД_{гес} у міокарді зростає незначно (табл. 1). Дослідження ж показників інтенсивності ВРО та ЕАОС сироватки крові показало, що під дією СОД_{гес} активність ендогенної СОД дещо зростає (p>0,05), рівень ВГ зменшився у 1,5 рази, а каталази — у 1,2 рази. Всі ці зміни супроводжувались покращенням функціонального стану серцевого м'яза. Про це свідчить відновлення часу розповсюдження потенціалу у передсердях (PQ), зменшення електрокардіографічних показників ішемії (підйом сегмента ST над ізолінією), нормалізація шлуночкової провідності (QRS) та інші показники ЕКГ.

Порівняльний аналіз ефективності кардіопротекторної дії СОД_{гес} з СОД_{ег} та пероксинормом за всіма досліджуваними показниками показав їхню практично повну однотипність дії, але пероксинорм в цілому поступався СОД_{гес} та СОД_{ег} на 11-17% (табл. 2). Так, під дією СОД_{ег} рівень МДА у сироватці крові зменшився у порівнянні з нелікованим контролем у 2,5 рази, а під дією пероксинорму — в 2,3 рази; ДК — у 1,5 та 1,35 рази відповідно; АсАТ — у 1,4 та 1,25 рази відповідно. У гомогенаті міокарда під впливом досліджуваних препаратів спостерігалися аналогічні зміни: рівень МДА зменшився під дією СОД_{ег} у 2,9 рази, а пероксинорму — в 2,8 рази; рівень ДК зменшився у 1,8 та 1,7 рази відповідно. Вміст глікогену у міокарді під впливом СОД_{ег} збільшився у порівнянні з контролем у 1,5 рази, а при застосуванні пероксинорму — у 1,4 рази. Аналогічні

зміни спостерігалися і з боку антиокислювального компартменту міокарда та крові. Все це привело до покращення функціональної активності міокарда під дією досліджуваних препаратів (табл. 2).

Аналізуючи особливості фармакологічної дії α-токоферолу ацетату при даній модельній патології, слід відзначити, що він, як і препарати СОД чинив кардіопротекторну дію. Так під впливом α-токоферолу ацетату інтенсивність цитолітичних процесів зменшилась у 1,2 рази (за рівнем АсАТ); зменшилась інтенсивність процесів ВРО: рівень МДА у міокарді зменшився у 1,5 рази, ДК — у 1,4 рази; у сироватці крові відповідно рівень МДА зменшився у 1,2 рази, а ДК — у 1,15 рази. Рівень глікогену в міокарді під впливом α-токоферолу ацетату збільшився у 1,1 рази. Одночасно зі зменшенням активності ВРО під впливом α-токоферолу ацетату спостерігалось зростання активності СОД у міокарді в 1,4 рази, активність каталази зменшилась у 1,2 рази. На рівень ВГ α-токоферол ацетат суттєво не впливав (табл. 1). Покращення біохімічних показників супроводжувалось покращенням і функціонального стану міокарда, однак за впливом на систолічний показник (СП) та за здатністю зменшувати явища ішемії міокарда (зубці R, підйом сегмента ST над ізолінією) (табл. 2) α-токоферолу ацетат поступався досліджуваним препаратам СОД.

На наш погляд, отримані результати обумовлені тим, що ізадрин реалізує свою кардіотоксичну дію не тільки через надмірну стимуляцію β_{1,2}-адренергічних систем організму, але й через адренергічнообумовлену генерацію АФК та активацію процесів ВРО-деструкції міокарда [7, 9]. Антиокисники, і в першу чергу СОД, гальмують процес

ВРО на різних етапах генерації АФК і цим попереджають деструктивну дію ізадрину на міокард. Отже, все вищесказане свідчить про доцільність застосування препаратів СОД у кардіології.

ВИСНОВКИ

1. Застосування препаратів СОД при модельному міокардиті приводить до покращення функціональної активності міокарда, покращує метаболічні процеси у міокарді, зменшує інтенсивність процесів ВРО та цитолізу.

2. За більшістю досліджуваних показників при токсико-алергійному міокардиті активність досліджуваних препаратів змінювалась так: $\text{СОД}_{\text{rec}} = \text{СОД}_{\text{er}} > \text{пероксинорм} > \alpha\text{-токоферолу ацетат}$.

3. Так як під впливом СОД_{rec} , СОД_{er} та пероксинорму спостерігаються однотипні зміни показників ВРО, цитолізу та антиоксидантного гомеостазу, це свідчить про аналогічні механізми реалізації кардіозахисної дії досліджуваних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко А.Н. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерской гинекологии.* — С.-П.: Логус, 1994. — 98 с.
2. *Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.* — М.: Медицина, 1991. — 368 с.
3. *Валча К. Инфекционный миокардит.* — Таллинн: Валгус, 1990. — 168 с.
4. *Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария В.А., Западнюк В.В. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте.* — К.: Вища школа, 1983. — 271 с.
5. *Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов.* — М.: Медицина, 1995. — 398 с.
6. *Справочник по клинической химии / Под ред. М.В.Меньшикова.* — М.: Медицина, 1999. — 215 с.
7. *Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Буянтян Н.Д. // Экспер. и клин. фармакол.* — 1998. — Т. 61, №3. — С. 32-34.
8. *Barrington P.I. // Biol. and Med.* — 1990. — Vol. 9. — P. 355.
9. *Buer M., Weyrich A.S., Kefer A.V. // Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. 111-112.

УДК 615.24.244

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ СОД ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ

Л.В.Деримедведь

Статья посвящена изучению кардиозащитного действия препаратов Cu-Zn супероксиддисмутазы, полученных из различных источников: СОД_{rec} — методом генной инженерии, СОД_{er} — из эритроцитов человека; пероксинорм — из эритроцитов крупного рогатого скота традиционно используемым в кардиологии антиоксидантом — α -токоферола ацетатом, и сравнению их эффективности при модельном изадриновом миокардите у крыс. Показано, что все изучаемые препараты СОД обладают выраженной кардиопротекторной активностью. Установлено, что по степени влияния на интенсивность процессов свободнорадикальной деструкции, цитоліза, а также по степени влияния на функциональное состояние миокарда эффективность изучаемых препаратов менялась в следующей последовательности: $\text{СОД}_{\text{rec}} = \text{СОД}_{\text{er}} > \text{пероксинорм} > \alpha\text{-токоферола ацетат}$. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения препаратов СОД в кардиологической практике.

UDC 615.24.244

CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY OF SOD PREPARATIONS IN CASES OF EXPERIMENTAL MIOCARDITIS

L.V.Derimedved

The article is devoted to studying cardioprotective activity of Cu-Zn preparations of superoxide dismutase obtained by different methods: SOD_{rec} preparations were obtained by genetic engineering method; SOD_{er} preparations — from the man's erythrocytes; and peroxinorm — from erythrocytes of neat-cattle by means of traditionally used in cardiology antioxidant α -tocopherole acetate. The article also compares these preparations' effectiveness under conditions of izadrine myocarditis modelled on rats. It has been shown all the SOD preparations studied produce a strong cardioprotective effect. It has been determined that on account of the degree of influencing the intensity of such processes as free — radical destruction and cytolіsis, as well as in accordance with the of degree of influencing the functional state of myocard, the effectiveness of the studied preparations alters as follows: $\text{SOD}_{\text{rec}} = \text{SOD}_{\text{er}} > \text{peroxinorm} > \alpha\text{-tocopherole acetate}$. The obtained results are indicative of the expediency of SOD preparation's use in cardiological practice.