УДК 615.322:582.734

Д. В. Семенів
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ НА МОДЕЛІ АДРЕНАЛІНОВОГО МІОКАРДИТУ В ЩУРІВ

В ході проведених експериментальних досліджень показано, що при патології міокарда, викликаній внутрішньом'язовим введенням адреналіну гідрохлориду, досліджувана субстанція аронії проявила кардіопротекторні властивості, що підтвердилось нормалізацією показників вільнорадикального окиснення, цитолізу, метаболічних та електрофізіологічних процесів у міокарді.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **аронія чорноплідна, кардіопротекторні властивості, модель адреналінового міокардиту.**

ВСТУП. Одним із фундаментальних досягнень сучасної кардіології є розробка концепції про роль пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембранних структур клітини у формуванні ішемічної альтерації міокарда. Відомо, що процеси ПОЛ, беручи участь у синтезі простагландинів і стероїдів, активуючи мембранозв'язувальні ферменти, змінюючи проникність клітинних мембран, є важливою ланкою нормального метаболізму. Водночас активація ПОЛ при захворюваннях міокарда може призвести до пошкодження мембран кардіоміоцитів та інших клітинних структур міокарда [1, 2, 8, 11, 19]. Таку активацію можуть викликати тривала дія прооксидантів, гіпоксія, неадекватне фізичне навантаження або інші види стресу.

ПОЛ є одним із ключових регуляторних механізмів функціонування мембран міокарда, що забезпечують збалансоване їх підвищення на початковому етапі пошкодження, збільшення проникності сарколемних структур, яке розглядають як компенсаторну адаптивну реакцію сарколеми ішемізованого кардіоміоцита. Підвищення проникності сарколеми полегшує дифузний транспорт напівокиснених продуктів метаболізму з ішемізованих кардіоміоцитів та пролонгує фазу зворотних пошкоджень внутрішньоклітинних структур. При виснаженні рівня ендогенних антиоксидантів та розвитку внутрішньоклітинного ацидозу ПОЛ набуває неконтрольованого характеру та викликає незворотне пошкодження ліпідних структур мембран, що призводить до деструкції кардіоміоцита [1, 3, 15, 22].

© Д. В. Семенів, 2013.

При активації ПОЛ утворюються токсичні продукти, які беруть участь у багатьох реакціях, що призводять до деполімеризації мукополісахаридів, окиснення сульфгідрильних груп, пошкодження нуклеїнових кислот та інактивації або модифікації ензимів [6, 9, 18, 22].

Вказані молекулярні механізми є основою розвитку захворювань серцево-судинної системи, таких, як ішемічна хвороба серця, атеросклероз, кардіоміопатія, гіпертонічна хвороба [11, 12, 19]. Досить важливу роль у патогенезі даних захворювань відіграє гіперкатехоланемія, яка може бути як ендогенного генезу (стресогенна), так і екзогенного походження (зумовлена надлишковим застосуванням адренергічних засобів: адреналіну гідрохлориду, ізопреналіну та ін.), що ініціює каскад біохімічних, імунологічних, реологічних та функціональних змін у міокарді [1, 20, 21]. Враховуючи це, а також дані літератури, перспективним є дослідження кардіопротекторних властивостей такої рослини, як аронія чорноплідна, досвід застосування якої в медичній практиці відомий при лікуванні атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, завдяки багатому комплексу біологічно активних речовин, що включає велику кількість каротиноїдів, ретиноїдів, фенолових сполук (антоціанідинів, флавоноїдів, дубильних речовин та ін.), вітамінів, органічних і жирних кислот, мікро- та макроелементів, фосфоліпідів тощо. Доведено зв'язок антиоксидантного ефекту екстракту плодів аронії з фактором кардіоваскулярного ризику.

Фітохімічний склад аронії чорноплідної може потенційно забезпечити нормалізацію

порушень при ураженнях міокарда, знижуючи запальну реакцію, поліпшуючи мікроциркуляцію в ураженій ділянці, проявляючи виражені протизапальну, антиоксидантну, анаболічну, мембраностабілізувальну дії [12]. У зв'язку з цим, було доцільним вивчити кардіопротекторну активність гідрофільної субстанції аронії чорноплідної (САГ) на катехоламінозумовленій моделі ураження міокарда – адреналінового міокардиту серцевого м'яза [4, 5, 14].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У досліді було використано 32 безпородних щурів-самців лінії Вістар масою (200±10) г. Усіх тварин поділили на 4 групи по 8 у кожній: 1-ша група – інтактний контроль; 2-га – контрольна патологія; 3-тя – тварини з адреналіновим міокардитом (АМ), ліковані САГ у дозі 2 мл/кг (доза, встановлена в попередніх дослідах за антирадикальними та мембранопротекторними властивостями); 4-та – тварини з АМ, ліковані кверцетином у дозі 5 мг/кг (умовно-терапевтична доза за кардіопротекторними властивостями) [10, 13, 16, 17]. Кверцетин і САГ вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом 5 діб.

Адреналіновий міокардит викликали шляхом внутрішньом'язового введення 0,8 мг (по 0,2–0,25 мг через кожні 30 хв) розчину адреналіну гідрохлориду виробництва ФФ "Дарниця" [5]. На даній моделі ураження міокарда препаратом порівняння було обрано кверцетин виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівського хімікофармацевтичного заводу" [17].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження наведено у таблицях 1, 2.

Таблиця 1 – **Вплив САГ та кверцетину на показники електрокардіограми при адреналіновому міокардиті**

Показник	Умова експерименту			
	інтактний контроль (n=8)	контрольна патологія (n=5)	САГ, 2 мл/кг (n=6)	Кверцетин, 5 мг/кг (n=5)
ЧСС, уд./хв	396,53±16,79	539,48±12,20*	434,88±20,16**	439,29±24,27**
PQ, с	0,04±0,002	0,03±0,002*	0,04±0,002**	0,04±0,002**
QRS, с	0,020±0,001	0,020±0,001	0,016±0,001	0,017±0,002
QT, с	0,09±0,001	0,05±0,005*	0,09±0,010**	0,08±0,009**
R, мВ	0,54±0,06	0,38±0,04*	0,53±0,08**	0,52±0,07**
P, мВ	0,10±0,013	0,04±0,007*	0,08±0,017**	0,05±0,017
T, мВ	0,14±0,02	0,07±0,01*	0,15±0,02**	0,15±0,02**
СП, %	48,78±10,6	34,50±2,9	58,38±5,6	57,67±5,3
ST, мм	1,4÷0,16	-0,4÷0,31*	1,0÷0,11	1,0÷0,11

Примітки:
1) * – відхилення достовірне відносно інтактного контролю (p≤0,05);
2) ** – відхилення достовірне відносно контрольної патології (p≤0,05);
3) ST – відхилення ST від ізолінії;
4) n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2 – **Вплив САГ та кверцетину на біохімічні показники при адреналіновому міокардиті**

Показник	Умова експерименту			
	інтактний контроль (n=8)	контрольна патологія (n=5)	САГ, 2 мл/кг (n=7)	Кверцетин, 5 мг/кг (n=6)
МКС – масовий коефіцієнт серця	0,32±0,01	0,39±0,01*	0,35±0,01**	0,35±0,01**
Гомогенат міокарда				
ТБК-реактанти, мкмоль/г	27,24±1,91	75,38±5,65*	50,49±2,15**	55,98±4,30**
G-SH, мкмоль/г	2,15±0,09	1,27±0,13*	2,03±0,14**	1,66±0,10**
Глікоген, г/л	3,82±0,04	3,12±0,02*	3,61±0,04**	3,37±0,03
Сироватка крові				
АсАТ, ммоль/г·л	0,73±0,02	1,45±0,03*	1,20±0,03**	1,25±0,03**
ТБК-реактанти, мкмоль/л	0,54±0,02	1,54±0,08*	0,60±0,04**	1,28±0,11
G-SH, мкмоль/л	4,06±0,17	2,35±0,14*	3,04±0,17**	2,80±0,12**

Примітки:
1) * – відхилення достовірне відносно інтактного контролю (p≤0,05);
2) ** – відхилення достовірне відносно контрольної патології (p≤0,05);
3) n – кількість тварин у групі.

Відомо, що при введенні токсичних доз адреналіну розвиваються гіпоксія серцевого м'яза, кардіоцитоліз. У результаті периферичного спазму кровообіг у тканинах знижується, об'єм активно циркулюючої крові зменшується, відбувається централізація кровообігу, живлення тканин порушується, що підтверджується патологічними змінами показників ЕКГ [4, 7]. У групі тварин з контрольною патологією спостерігали зміни, характерні для гострих ішемічно-некротичних процесів у міокарді. Так, адреналінове ураження міокарда проявилося перш за все достовірним підвищенням ЧСС (на 35 %) (табл. 1).

На тлі застосовування адреналіну гідрохлориду відзначали зниження систолічного показника та скорочувальної функції міокарда (зубець R) на 30 %, що необхідно розглядати як нестачу скорочувальної активності передсердь внаслідок виснаження міокарда. У результаті невідповідності між використанням кисню та потребою в ньому під час кардіотоксичного впливу адреналіну відмічали зміщення сегмента ST від ізолінії в групі щурів з контрольною патологією на 25 % (табл. 1).

Одноразове внутрішньом'язове введення розчину адреналіну гідрохлориду призводило до істотних змін у міокарді та сироватці крові, що підтверджувалось змінами біохімічних показників.

Адреналінове пошкодження міокарда супроводжувалося також істотною активацією процесів ПОЛ (табл. 2): рівень продуктів реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) у гомогенаті міокарда та сироватці крові збільшився в 2,9 раза. Пошкодження у міокарді призводили до виснаження глутатіонзберігаючої активності: рівень відновленого глутатіону знизився в гомогенаті міокарда та сироватці крові в 1,7 раза. Введення адреналіну гідрохлориду призводило до підсилення кардіоцитолізу, про що свідчило підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові в 2 рази (табл. 2).

Патологія міокарда, спричинена введенням розчину адреналіну гідрохлориду, характеризувалася розвитком проліферативних та ексудативних процесів, які сприяли збільшенню значення масового коефіцієнта серця в 1,2 раза в групі тварин з контрольною патологією порівняно з інтактним контролем (табл. 2).

Застосування субстанції аронії гідрофільної і кверцетину призвело до зниження кардіотоксичних ефектів великих доз адреналіну. При аналізі показників ЕКГ перш за все звертає увагу нормалізація ЧСС на 20 % у групі тварин, яким вводили САГ і кверцетин. Цей показник наближався до значень інтактної групи.

Про покращення електрофізіологічних процесів у серці при застосуванні досліджуваних засобів свідчили підвищення систолічного показника на 65 %, зменшення явищ ішемії (зникнення зміщення сегмента ST від ізолінії), покращення на 39 % скорочувальної здатності міокарда (зубець R).

Крім того, на тлі внутрішньошлункового введення САГ відбувалося зменшення інтенсивності процесів ПОЛ: рівень ТБК-реактантів у гомогенаті міокарда достовірно знижувався на 43 %, у сироватці крові – на 61 % порівняно з контрольною патологією (табл. 2).

При застосуванні САГ відмічали відновлення глутатіонзберігаючої активності: достовірне підвищення рівня відновленого глутатіону в сироватці крові на 29 %, у гомогенаті міокарда – на 60 %. При введенні кверцетину спостерігали лише тенденцію (на 5 %) до нормалізації даного показника в сироватці крові й на 30 % – у гомогенаті міокарда.

Під дією кверцетину відбувалося достовірне зниження рівня ТБК-реактантів у гомогенаті міокарда – на 26 %, у сироватці крові відзначали лише тенденцію до зниження цього показника на 17 %.

При адреналіновому міокардиті досліджувані засоби проявили антицитолітичну активність, що підтверджувалося зниженням активності ферменту АсАТ у сироватці крові на 17 % ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

Під впливом САГ спостерігали відновлення процесів утворення енергії та стабілізацію стану вуглеводного обміну в серці, про що свідчило підвищення глікогену на 16 %. Препарат порівняння кверцетин поступався САГ за впливом на метаболічні процеси в міокарді: вміст глікогену збільшився тільки на 8 %.

ВИСНОВКИ. При патології міокарда, викликаній внутрішньом'язовим введенням адреналіну гідрохлориду, досліджувана субстанція аронії гідрофільної проявила кардіопротекторні властивості, що підтвердилось нормалізацією показників ПОЛ, цитолізу, метаболічних та електрофізіологічних процесів у міокарді.

Одержані результати експериментально обґрунтовують доцільність подальшого дослідження субстанції аронії гідрофільної з метою використання її в лікуванні захворювань міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В. В. Абрамченко. – СПб. : Изд-во ДЕАН, 2001. – 400 с.

2. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : методические рекомендации / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. – СПб. : ИКФ "Фолиант", 2000. – 104 с.

3. Бєленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Бєленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 43–45.

4. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33.

5. Вишневская О. П. Ареактивность миокарда белых крыс к повторным инъекциям больших доз адреналина / О. П. Вишневская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1954. – № 10. – С. 29–32.

6. Горчакова Н. О. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7–13.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

9. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.

10. Ковалёв В. Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) / В. Б. Ковалёв, В. В. Ковган, Е. Ю. Колчина // Укр. мед. альманах. – 1999. – **2**, № 4. – С. 176–184.

11. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 49–59.

12. Семенів Д. В. Обгрунтування створення та використання препаратів з противиразковою та репаративною дією на основі аронії чорноплідної : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук / Д. В. Семенів. – Харків, 2011. – 36 с.

13. Чекман И. С. Кардиопротекторы: аспекты фармакодинамики / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1–2. – С. 199–205.

14. Antioxidative polyphenols from berries of Pimenta dioica / Y. Miyajima, H. Kikuzaki, M. Hisamoto, N. Nakatani // Biofactors. – 2004. – **22**, № 1–4. – P. 301–303.

15. Beninger C. W. Antioxidant activity of extracts, condensed tannin fractions, and pure flavonoids from Phaseolus vulgaris L. seed coat color genotypes / C. W. Beninger, G. L. Hosfield // J. Agric. Food Chem. – 2003. – **51**, № 27. – P. 7879–7883.

16. Kitsoni T. M. Spectrophotometric and kinetic studies on the binding of the bioflavonoid quercetin to bovine serum albumin / T. M. Kitsoni // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2004. – **68**, № 10. – P. 2165–2170.

17. Kozhukhov S. Cardioprotective effect of lipoxygenase inhibitor Quercetin in acute myocardial infarction with left ventricular heart faile / S. Kozhukhov, A. Parkhomenko, A. Moibenko // Europ. Heart J. – 2003. – **24**, № 1. – (Suppl.). – P. 620.

18. Liposomes enhance bioremediation of oil-contaminated soil / A. Barenholz, F. Fishel, E. Yakir [et al.] // J. Liposome Res. – 2003. – **13**, № 2. – P. 173–186.

19. Mechanism of the endothelium-dependent vasodilation and the antihypertensive effect of Brazilian red wine / R. S. de Moura, D. Z. Miranda, A. C. Pinto [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – **44**, № 3. – P. 302–309.

20. Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco-2 cells and in phospholipid vesicles / P. Tammela, L. Laitinen, A. Galkin [et al.] // Arch. Biochem. and Biophys. – 2004. – **425**, № 2. – P. 193–199.

21. Relationship between the action of reactive oxygen and nitrogen species on bilayer membranes and antioxidants / V. R. de Lima, M. P. Morfim, A. Teixeira, T. B. Creczynski-Pasa // Chem. Phys. Lipids. – 2004. – **132**, № 2. – P. 197–208.

22. Sengupta B. Investigations on the binding and antioxidant properties of the plant flavonoid fisetin in model biomembranes / B. Sengupta, A. Banerjee, P. Sengupta // FEBS Lett. – 2004. – **570**, № 1–3. – P. 77–81.

Д. В. Семенив
ИВАНО-ФРАНКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ АРОНИИ ГИДРОФИЛЬНОЙ НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОГО МИОКАРДИТА У КРЫС

Резюме

В ходе проведенных экспериментальных исследований было показано, что при патологии миокарда, вызванной внутримышечным введением адреналина гидрохлорида, исследуемая субстанция аронии

проявила кардиопротекторные свойства, что подтвердилось в нормализации показателей свободнорадикального окисления, цитолиза, метаболических и электрофизиологических процессов в миокарде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **арония черноплодная, кардиопротекторные свойства, модель адреналинового миокардита.**

D. V. Semeniv
IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

INVESTIGATIONS OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF CHOKEBERRY'S HYDROPHILIC SUBSTANCE TO THE MODELS OF RATS' ADRENALINE MYOCARDITIS

Summary

During experimental researches it was not investigated that with myocardial pathology caused by internal injections of adrenaline hydrochloride ,the investigated chokeberry's substance showed cardioprotective properties that influenced the normalization of indicators of free-radical oxidation, cytolysis, metabolic and electrophysiological processes in myocardium.

KEY WORDS: **chokebbery, cardioprotective properties, models of adrenaline myocarditis.**

Отримано 19.04.13

Адреса для листування: *Д. В. Семенів, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна.*