

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ  
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ

На правах рукопису

ГОЛЕЦЬ Валентина Олександрівна

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИГІПОКСИДАНТНОЇ  
АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ – АЛАНТОНУ,  
КВЕРЦЕТИНУ ТА  $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛУ АЦЕТАТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

14.00.25 – фармакологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття вченого ступеня кандидата  
біологічних наук

Київ – 1993

Робота виконана на кафедрі фармакології Запорізького  
медичного інституту

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор  
В.В. Дунаєв

Науковий консультант: кандидат медичних наук, доцент  
В.А. Візір

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор  
М.А. Мохорт,

доктор медичних наук, професор  
С.Б. Французова

Провідна установа: Дніпропетровський медичний інститут

Захист відбудеться " 12 " 01 1994 р. о \_\_\_\_\_ годині  
на засіданні спеціалізованої ради Д.088.19.01 при інституті  
фармакології та токсикології АМН України

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці інституту  
фармакології та токсикології АМН України /252057, м.Київ,  
вул. Ежена Потьє, 14/.

Автореферат розісланий 10 грудня 1993 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої ради  
д.м.н., професор

В.С. Даниленко

ЛНБ України ім.В.Стефаника



00802378 (S)

AB - 28.646

## АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Ішемічна хвороба серця та його запальні захворювання різноманітної етіології є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини в зв'язку з їх широким розповсюдженням серед населення, оскільки вони є причиною високої смертності та інвалідизації найбільш працездатної частини населення / Мазур М.А., 1988; Забрискі Дж. Б., 1979/.

На цей час нагромаджено достатньо фактичного матеріалу щодо етіології, патогенезу та фармакотерапії подібних захворювань, розроблені схеми лікування. Так, при ішемічній хворобі серця засобами так званої "базисної терапії" є органічні нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, у випадку необхідності - тромбо- та фібринолітики. При міокардитах - це стероїдні чи нестероїдні протизапальні засоби, імуномодулятори, антибактеріальні препарати.

В той же час, завданням медицини є більш глибоке проникнення в патогенетичні механізми захворювань та підвищення ефективності традиційної фармакотерапії. За останні роки увагу значного ряду вчених привернуло вивчення ролі процесів перекисного окислення ліпідів при різноманітних гіпоксичних станах / Месрзон Ф.З., 1984; Біленко М.В., 1989/. Установлено, що активність цих процесів при ішемічних та реперфузійних ураженнях органів вносить істотний вклад в порушення функцій органів, які піддавались таким впливам. Проте, застосування препаратів "базисної терапії" позитивно впливають на стан процесів перекисного окислення ліпідів / Французова С.Б., 1993/. Таким чином, можна передбачити, що застосування препаратів з антиоксидантною дією виявляють ефективну лікувальну дію на ішемізований орган та організм в цілому.

На сьогоднішній день як антиоксиданти знайшли застосування препарати  $\alpha$ -токоферолу ацетат, дибунол, рутин, похідні убіхінону та значне число природних і синтетичних сполук різноманітних груп. Відмічена їх висока ефективність при токсичних ураженнях печінки, ішемічної хвороби серця, ішемічних ураженнях головного мозку, при деяких запальних станах. Ряд препаратів уже широко застосовується у вітчизняній клінічній практиці.

Разом з тим, не завжди існують чіткі уявлення про механізм впливу препаратів на різні ланки перекисного окислення ліпідів, але їх ефективність поки не дозволяє відмінити препарати "базисної терапії". В зв'язку з цим актуальним є вивчення впливу деяких традиційних та нових антиоксидантів рослинного походження на стан процесів перекисного окислення ліпідів, енергозабезпечення міокарду при відтворенні моделей широко розповсюджених захворювань загальної та незапальної етіології. Крім цього, ми вважали необхідним вивчити вклад антигіпоксичного та антиоксидантного ефекту цих препаратів щодо захисту міокарду при ішемічних та запальних хворобах та організму при цьому.

Таким чином, нами були вибрані "класичні" антиоксиданти - синтетичного походження - дибунол, природного  $\alpha$ -токоферолу ацетат, кверцетин та представник групи сесквітерпенових лактонів-алантон, який застосовується в наш час як противиразковий засіб.

### М Е Т А Р О Б О Т И

Головний метов роботи є проведення порівняльного вивчення впливу деяких антиоксидантів на параметри, які характеризують стан процесів перекисного окислення ліпідів та енергозабезпечення при різноманітних ураженнях міокарду; виявлення найбільш

ефективних при цих станах та рекомендація їх для впровадження в клінічну практику.

### ОСНОВНІ ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Вивчити зміни, які відбуваються в міокарді при ізадрин-пітуїтриновому та аутоімунному ураженні, базуючись на визначенні показників перекисного окислення ліпідів, енергопродукції міокарду та ступеня ферментемії.

2. Оцінити ступінь інформативності показників, які характеризують стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканині міокарду, плазмі крові та еритроцитах лабораторних тварин.

3. Провести вивчення впливу препаратів на стійкість тварин щодо гіпобаричної гіпоксії.

4. Провести оцінку ефективності антиоксидантів при експериментальному інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті з метою подальшого впровадження найбільш ефективних в клінічну практику.

### НАУКОВА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На основі вивчення показників енергозабезпечення, перекисного окислення ліпідів, ферментемії, вперше отримано нові дані про високу кардіопротективну ефективність лікарського препарату алантоку, яка обумовлена його вираженою антигіпоксичною та антиоксидантною дією.

Антигіпоксична активність препарату в умовах гіпобаричної гіпоксії порівняна з такою в еталонного препарату беметилу.

Експериментально показана доцільність застосування алантоку і кверцетину при інфаркті міокарду та його аутоімунних ураженнях.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ

1. Застосування алантону та кверцетину при експериментальному інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті приводить до зниження активності процесів перекисного окислення ліпідів, покращення енергообміну міокарду, зниження ступеня ферментемії.

2. При експериментальній терапії аутоімунного міокардиту, який має схожі риси з Ізадрин-пітуїтриновим ураженням міокарду, застосування антиоксидантів є необхідним для підвищення ефективності проводжуваної фармакотерапії.

3. Найбільшу кардіопротективну активність проявляє алантон, який вміщує в собі як антиоксидантні, так і виражені антигіпоксичні властивості.

## ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ, ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Отримані дані про ефективність алантону та кверцетину при експериментальному інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті та враховуючи відсутність у цих препаратів протипоказань, дозволяє рекомендувати їх застосування в клінічній практиці. Подібність змін процесів перекисного окислення ліпідів при вивчених видах патологічних станів дає змогу зробити висновок про доцільність включення антиоксидантів в комплексну терапію не тільки інфаркту міокарду, але і його запальних захворювань.

Отримані результати використовуються при читанні лекцій та проведенні практичних занять на кафедрах фармакології Запорізького, Одеського, Сімферопольського, Дніпропетровського, Донецького медичних інститутів.

Особистий вклад в спільні праці дорівнює 80% і стосується, зокрема, моделювання експериментальних патологій, вивчення активності реакцій ПОД та біоенергетики як в умовах патоло-

гії, так і при експериментальній терапії.

### АПРОВАЦІЯ РОБОТИ

Матеріали дисертації апробовані на Всесоюзній нараді "Транспорт кислорода и антиоксидантные системы" /Гродно, 1989/; VI з'їзді фармакологів УРСР /Харків, 1990/; II-я Всесоюзній конференції "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний" /Гродно, 1991/; на IV з'їзді кардіологів України /Дніпропетровськ, 1993/; на I-я Українській науковій конференції за участю країн СНД /Вінниця, 1993/; на засіданні Запорізького товариства фармакологів /Запоріжжя, 1993/.

### СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ РОБОТИ

Дисертація викладена на 124 сторінках друкованого тексту. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та покажчика використаної літератури. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 9 графіками. Покажчик літератури містить 213 джерел, в тому числі, 117 - вітчизняних та 96 зарубіжних авторів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведені на 240 щурів лінії Вістар, різної статі, масою 180-250 г і 90 незлізаних мишах, отриманих із розплідника Стовбова АМН СРСР, які находились на стандартизованому раціоні віварію.

Інфаркт міокарду у щурів моделювався шляхом його пітуїтарно-ізадринного ураження по модифікованій методиці Резнікова К.М. та співавт./1985/. Досліджувані препарати вводились двічі, за одну год. до першої ін'єкції пітуїтрину та через 24 год. Моделювання аутоімунного міокардиту у щурів проводилось по методиці Віхера А.М. /1977/. Препарати вводились на протязі

7 днів щоденно після другої імунізації сумішшю повного ад'юванта Фрейнда та білкової ритяжки міокарду щурів.

Дибунол вводився внутрішньочеревно в дозі 100 мг/кг маси тіла тварини, решта препаратів - зондом внутрішньощлунково:  $\alpha$ -токоферолу ацетат - 60 мг/кг, кверцетин та алантон - 100 мг/кг маси тіла тварин.

Гіпобарична гіпоксія моделювалась в барокамері шляхом "підняття" мишей на висоту 11000 м. Досліджувані препарати вводились за 1 год. до формування гіпоксії в аналогічних дозах. Паралельно група тварин отримувала еталонний антигіпоксанти беметил, в дозі 100 мг/кг маси тіла тварини зондом внутрішньощлунково. Вимірювалась тривалість життя тварин в барокамері.

Тварини з експериментальним інфарктом міокарду виводились із експерименту через 25 год. після початку формування аутоімунним міокардитом - через 7 діб застосування препаратів.

Тварини піддавались наркозу каліпсолом, після чого проводився забір крові із черевної аорти; охолодженими щипцями виділялось серце і швидко поміщувалось в рідкий азот, після чого визначали вміст макроергічних фосфатів та продуктів перекисного окислення ліпідів. Для дослідження активності ферментів проводилась гомогенізація серця в холодному розчині KCl з ледяльником виділенням цитоплазматичної фракції.

В тканині міокарду визначалась активність ферментів антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази /СОД/ по методу Чеварі /1963/; глутатіонредуктази /ГР/ по методу, Прохорової М.І. /1982/; каталази /К/ по методу Панченко Л.Ф. і співавт. /1985/.

Крім цього, оцінювався вміст продуктів перекисного окислення ліпідів /ПОЛ/ - дієнових кон'югатів /ДК/ та продуктів,

реагуючих з тіобарбітуровою кислотою /ТБКРП/ по методикам, описаних Стальною І.Д. /1977/.

Про стан енергопродукції міокарду судили по вмісту в ньому аденилових нуклеотидів АТФ, АДФ, АМФ по методу Захарової І.Б., Рубіна В.І. /1980/ а, також, креатинфосфату по методу Алексеевої А.М. /1951/.

В плазмі крові визначився вміст ДК та ТБКРП, активність СОД, ГР, каталази видесказаними методами. Для оцінки ступеню ураження міокарду також визначали активність, так званих, "маркерних" ферментів - лактатдегідрогенази /ЛДГ/ та ІІ сечовиностабільної фракції /ЛДГ<sub>I</sub>/ по методу Бергмейера та співавт. /1974/; креатинкінази /ККК/ по методу Левіна Ф.Б., Якубсона І.М. /1978/.

В еритроцитах визначали вміст ДК та ТБКРП видесказ. ями методами.

Результати експериментів оброблені статистично, значимість відмін визначали з допомогою критерія Ст'юдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень установлені загальнобіологічні закономірності при модифікації ізадрин-пітуїтринового інфаркту міокарду по методиці Рєзнікова К.М. та співавт. /1985/, аутоімунного міокардиту по методиці Віхерта А.М., /1977р./.

При обох патологічних ситуаціях спостерігається однонаправленість ефектів, але з різним ступенем інтенсивності.

Відбувалось порушення як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ /ДК та ТБКРП/ в міокарді /табл.І/, на фоні зниження активності ферментів, компетентних за забезпечення антиоксидантного захисту тканин - СОД, ГР, каталази. При обох моделях спостерігалось підвищення активності в плазмі крові так званих "маркерних" ферментів ураження міокарду: ЛДГ, ІІ сечовиностабільної

Таблиця I

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПОЛ В МІОКАР-  
ДІ ТВАРИН, ЯК ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРАЖЕНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ

	ДК М $\pm$ м мм/г тканини	ТЕКП М $\pm$ м мм/г тканини
Інтактні тварини	1,575 $\pm$ 0,101	1,491 $\pm$ 0,107
Тварини з Ізод- рин-пітуїтрино- вим інфарктом без лікування		
	3,185 $\pm$ 0,28 P<0,01	3,33 $\pm$ 0,21 P<0,001
Ліковані дибу- нолом		
	3,55 $\pm$ 0,367 P>0,05	2,793 $\pm$ 0,185 P>0,05
-"-"-токоферо- ла ацетатом		
	1,925 $\pm$ 0,21 P<0,05	2,562 $\pm$ 0,200 P<0,05
-"-"-кверце- тином		
	2,62 $\pm$ 0,21 P>0,05	2,275 $\pm$ 0,171 P<0,01
-"-"-алантоном		
	1,837 $\pm$ 0,21 P<0,01	2,81 $\pm$ 0,168 P>0,05
Інтактні тварини	1,72 $\pm$ 0,140	1,94 $\pm$ 0,132
Тварини з ауто- імунним міокар- дитом без ліку- вання		
	2,345 $\pm$ 1,123 P<0,05	3,19 $\pm$ 0,212 P<0,01
Ліковані дибу- нолом		
	1,98 $\pm$ 0,088 P<0,05	2,77 $\pm$ 0,134 P>0,05
-"-"-токоферо- ла ацетатом		
	2,14 $\pm$ 0,095 P>0,05	2,43 $\pm$ 0,128 P<0,05
-"-"-кверце- тином		
	1,68 $\pm$ 0,074 P<0,01	2,69 $\pm$ 0,168 P>0,05
-"-"-алантоном		
	2,01 $\pm$ 0,126 P>0,05	2,23 $\pm$ 0,088 P<0,01

Значення P відносно рівня інтактних тварин

фракції, відповідаючій по даним літератури, ЛДГ<sub>1</sub> та ЛДГ<sub>2</sub> ізоферментам, тобто, кардіоспецифічним, а також креатинкінази /табл.2/. В плазмі ж спостерігався ріст активності СОД та ГР, тоді як активність каталази знижувалась /табл.3/. Це пояснюється тим, що в умовах гіпоксії II синтез і активність в плазмі різко зникли. Підвищення активності СОД та ГР в плазмі свідчить про лабілізацію клітинних мембран, тобто, про порушення тонкої клітинної структури, в даному випадку, міокардіоцитів.

В міокарді спостерігалось зникнення вмісту АТФ, АДФ, КФ /табл.4/. З цього ряду випадає АМФ, кількість якого при інфаркті міокарду знижена, а при аутоімунному міокардиті збільшується. Цей дисонанс можна пояснити як тривалістю формування та лікування міокардиту, так і адаптаційною компенсацією фонду аденілових нуклеотидів та свідченням, в зв'язку з цим, менш грубим ураженням енергоутворюваної функції міокарду.

При оцінці даних щодо вмісту продуктів ПОЛ - ДК та ТЕКРП в плазмі, є важливим те, що плазма, по суті, - це резервуар, в який попадають продукти ПОЛ із ураженої тканини. Еритроцити ж здібні не тільки нагромаджувати продукти ПОЛ, генеровані в інших органах, але й обезшкоджувати їх за рахунок власних ензиматичних і других антиоксидантних можливостей. В плазмі крові хоч і відмічалася активність практично усіх антиоксидантних ферментів, але порушення їх компартменталізації робить процес обезшкодження вільних радикалів та активних форм кисню малоефективним.

Характерною рисою є підвищення росту ДК /на 175% /порівняно з ТЕКРП /на 87% / в плазмі крові при інфаркті, тоді як при міокардиті більш виражено підвищувалась кількість ТЕКРП /на 41% /, ніж ДК /на 28% /. Цей факт можна пояснити тривалістю ішемії при міокардиті. При інфаркті фонд ендогенних антиоксидантів, в т.ч.,

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АКТИВНІСТЬ МАРКЕРНИХ  
ФЕРМЕНТІВ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

	ЛДГІ М ± м ммоль НАДН/л·г	ККЖ М ± м ммоль креатину/л·г
Інтактні тварини	6,8±0,27	1,36±0,151
Тварини з ізад- рин-пітуїтрино- вим інфарктом без лікування	48,2±8,34 P<0,01	8,53±0,520 P<0,001
Ліковані дибу- нолом	22,3±6,74 P<0,05	3,91±0,445 P<0,01
---л-токоферо- ла ацетатом	18,6±9,37 P<0,05	4,98±0,258 P<0,001
---кверце- тином	16,4±5,05 P<0,05	2,64±0,434 P<0,001
---алантоном	13,8±3,36 P<0,05	2,38±0,181 P<0,001
Інтактні тварини	6,9±0,47	1,13±0,136
Тварини з ауто- імунним міокар- дитом без ліку- вання	10,75±0,065 P<0,01	2,35±0,12 P<0,001
Ліковані дибу- нолом	11,55±1,037 P>0,05	1,84±0,135 P<0,05
---л-токоферо- ла ацетатом	11,12±0,974 P>0,05	1,78±0,130 P<0,05
---кверце- тином	10,27±0,569 P>0,05	2,21±0,104 P>0,05
---алантоном	8,15±0,664 P<0,05	2,07±0,167 P>0,05

Значення P відносно рівня інтактних тварин

ліпофільних, тормозить розпад ДК жирних кислот, зменшуючи, тим самим, вторинну альтерацію тканин. У випадку тривалої ішемії при міокардиті цей фонд виснажується рівно як і вміст ненасичених жирних кислот. В результаті ДК розпадаються з утворенням значної кількості вторинних продуктів - ТЕКРП.

Ступінь підвищення вмісту продуктів ПОЛ в еритроцитах при інфаркті міокарду менше, ніж в плазмі, що зв'язано з підключенням ензиматичної антиоксидантної системи цих клітин в процесі обеззараження вільних радикалів, які мають позаеритроцитарне походження.

При міокардиті відмічалось значне перевищення вмісту ДК над ТЕКРП в еритроцитах /73% і 17% відповідно/, тоді як в плазмі відбувалась зворотна тенденція, причому ступінь підвищення кількості ДК був вищий, ніж в плазмі /73% та 28% відповідно/, а ТЕКРП - нижчий /17% та 41% відповідно/. Можливо, тривала ішемія міокарду приводить до порушення транспорту кисню, і кисень, який знаходиться в еритроцитах в зв'язку з гемоглобіном, може переходити в активну форму і пошкоджувати мембранні структури. Але за рахунок ензиматичних антиоксидантних систем еритроциту цей процес частково обмежується, чим і пояснюється відносно низький вміст ТЕКРП. Зміни вмісту продуктів ПОЛ в плазмі та еритроцитах відражають інтенсивність надходження їх із уражених тканин і здібність антиоксидантів до обезшкодження безпосередньо в циркуляторному руслі.

Таким чином, ми спостерігали подібність змін біохімічних параметрів при експериментальних інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті, які можна пояснити різною силою ураження та тривалістю гіпоксії.

Відповідно з поставленими задачами ми провели вивчення ан-

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА АКТИВНІСТЬ КАТАЛАЗИ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА ПЕРІОД ЇХ ЖИТТЯ ПРИ ГІПОБАРИЧНІЙ ГІПОКСІЇ

	Активність каталази мм/л год. $\bar{M} \pm m$		Період життя секунди $\bar{M} \pm m$
	при інфаркті	при міокардиті	
Інтактні тварини	$1,133 \pm 0,058$	$1,18 \pm 0,064$	$109,7 \pm 9,6$
Неліковані тварини з експериментальною патологією	$0,351 \pm 0,06$ $P < 0,001$	$0,0495 \pm 0,061$ $P < 0,001$	
Ліковані дибунолом	$0,659 \pm 0,024$ $P < 0,05$	$0,688 \pm 0,095$ $P > 0,05$	$146,7 \pm 8,7$ $P < 0,05$
— " —" — токоферола ацетатом	$0,815 \pm 0,058$ $P < 0,01$	$0,872 \pm 0,069$ $P < 0,01$	$288,0 \pm 29,7$ $P < 0,05$
— " —" — кверцетином	$0,750 \pm 0,082$ $P < 0,01$	$0,865 \pm 0,073$ $P < 0,01$	$437,0 \pm 47,2$ $P < 0,01$
— " —" — алантоном	$0,88 \pm 0,054$ $P > 0,05$	$1,101 \pm 0,027$ $P > 0,05$	$1891,1 \pm 339,9$ $P < 0,001$
— " —" — беметидом	-	-	$1825,0 \pm 357,8$ $P < 0,001$

Значення P відносно рівня інтактних тварин

тиоксидантною та антигіпоксичною активності препаратів -  $\alpha$ -токоферолу ацетату, кверцетину та алантону з метою подальшого впровадження найбільш ефективних в клінічну практику.

Вивчені препарати знижували вміст продуктів ПОЛ як при інфаркті, так і при міокардиті /табл.І/. Дибунол в повній відповідності з літературними даними, в більшій мірі знижував вміст вторинних продуктів ПОЛ /ТЕКРП/ при обох моделях, мало впливав на первинну хвилю альтерації.

Токоферолу ацетат в випадку інфаркту в міокарді виражено знижував рівень первинних продуктів /ДК/, а при тривалому ураженні - міокардиті - знижував і рівень вторинних /ТЕКРП/ продуктів, що зв'язано з виснаженням пулу ендогенних антиоксидантів.

Кверцетин приблизно однаково знижував вміст ДК та ТЕКРП при обох моделях. В першу чергу, це зв'язано з хелатуючою дією відносно металів із змінною валентністю - Fe, Си, та інгібуючим впливом на ліпоксігенази.

Найбільшу ефективність проявляв алантон, знижуючи кількість ДК та ТЕКРП при обох моделях /табл.І/.

Без всякого сумніву, подібні зміни повинні бути зв'язані і зі змінами активності ферментів антиокислювального захисту. Так, дибунол виражено активізував СОД, паралельно з інгібуванням каталази при інфаркті, що свідчить про його виражений вплив на первинну фазу альтерації мембран. В випадку міокардиту, під його впливом підвищувалась і активність ГР /на І<sup>4</sup>% в міокарді/, що говорить про вплив в підгострому досліді на обидві фази альтерації. Кверцетин імовірно підвищував активність СОД при обох моделях і решту ферментів при міокардиті. Найбільш виражена активність ферментів антиоксидантного захисту в міокарді при обох

ВПЛИВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ВМІСТ АТФ ТА КРЕАТИНФОСФАТУ  
В ІШЕМІЗОВАНОМУ МІОКАРДІ

	АТФ М ± м мкм/г тканини	КФ М ± м мкм/г тканини
Інтактні тварини	4,25±0,185	6,36±0,264
Тварини з Ізад- рин-пітуїтрино- вим інфарктом без лікування	2,84±0,150 P<0,01	2,44±0,263 P<0,001
Ліковані дибу- нолом	3,35±0,117 P<0,05	3,21±0,128 P<0,05
---"--- токоферо- ла ацетатом	3,41±0,172 P<0,05	4,122±0,238 P<0,01
---"---кверце- тином	3,15±0,220 P>0,05	4,40 ±0,306 P<0,01
---"--- алантоном	3,82±0,124 P<0,01	5,47±0,281 P<0,001
Інтактні тварини	4,18±0,228	6,29±0,306
Тварини з ауто- імунним міокар- дитом без ліку- вання	3,15±0,188 P<0,05	4,19±0,247 P<0,01
Ліковані дибу- нолом	2,75±0,160 P>0,05	4,48±0,221 P>0,05
---"--- токоферо- ла ацетатом	2,77±0,139 P>0,05	4,96±0,261 P>0,05
---"--- кверце- тином	3,10±0,165 P>0,05	4,25±0,204 P>0,06
---"--- алантоном	3,67±0,087 P<0,05	5,95±0,136 P<0,01

Значення P відносно рівня інтактних тварин

моделях досягалась при призначенні алантону.

Подібні зміни статусу ПОД не могли не відобразитись на рівні макроергічних фосфатів.

Дибунол та токоферолу ацетат, як видно із табл.2,4, діють в випадку гострої ішемії, а при міокардиті малоєфективні. В протилежність Ім, кверцетин, а особливо алантон, проявляють більшу ефективність при гострому /інфаркт/ та підгострому /міокардит/ ураженнях.

Для задач, які рішаються клінічною практикою, важливим є питання про значимість визначення ферментів антиоксидантного захисту в периферичній крові. Під впливом досліджуваних препаратів знижувалась активність "маркерних" ферментів в плазмі крові при обох патологіях, причім, найбільш виражено під впливом алантону та кверцетину /табл.2/. Разом з тим, в плазмі крові підвищувалась активність ГР та СОД при зниженні Іх в міокарді. Подібне співвідношення говорить про підвищений вихід в кров молекул ферментів антиоксидантного захисту, що являється свідомством лабілізації мембран. Підвищення активності каталази говорить про зниження ступеня гіпоксії організму, що відповідає даним літератури.

Наглядним був вклад антигіпоксичної активності препаратів в Іх кардіопротективний ефект. Найбільш ефективним як антигіпоксикант, порівняним з еталонним препаратом беметилом, явився алантон /табл.3/. Решта препаратів уступали по антигіпоксичній активності. Таким чином, можна допустити, що алантону властиво не тільки пряма антиоксидантна дія, але й кардіопротективний ефект через механізми другого порядку. Можливо, препарат сприяє більш економічній витраті кисню в період гіпоксії, що призводить до зниження утворення його активних форм.

Отже, ймовірно, для повноцінного лікування ішемічних уражень міокарду необхідна наявність у препаратів як антиоксидантної дії, так і антигіпоксичної.

Цікаво відмітити також, що вперше дія алантону була описана як ранозагоююча та капіляростабілізуюча, а це є важливим, особливо при застосуванні його в випадку аутоімунного міокардиту. Можливо, всі ці особливості дії представника групи сесквітерпенових лактонів і лежали в основі його найбільшої ефективності серед досліджуваних препаратів.

### В И С Н О В К И

1. При ізадрин-пітуїтриновому інфаркті та при аутоімунному міокардиті спостерігаються подібні за направленістю зміни у вмісті продуктів ПОЛ, факторів антиоксидантного захисту, показників, які характеризують стан енергопродукції та стабільності мембран міокарду, що дозволяє говорити про загальнобіологічні реакції організму на ішемію різноманітного генезу.

2. Застосування антиоксидантів при ішемії міокарду різноманітного генезу дозволяє зменшити ступінь ураження міокарду.

3. Еталонні антиоксиданти антирадикального типу дії - дибунол та  $\alpha$ -токоферолу ацетат проявляють порівняно низьку ефективність при лікуванні експериментального аутоімунного міокардиту.

4. Застосування кверцетину при інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті є обґрунтованим міром в зв'язку з позитивним впливом препарату на різні ланки перекисної альтерації.

5. Застосування антиоксидантів при тривалому ішемічному ураженні доцільно поєднувати з препаратами антигіпоксичного типу дії.

6. Алантон по вираженості антиоксидантного та антигіпоксичного ефектів значно перевищує еталонні антиоксиданти - дигунол та токоферолу ацетат, а також кверцетин, до поясного його кардіопротективну дію при інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті.

7. Враховуючи низьку токсичність, відсутність протипоказань та значну кардіопротективну активність кверцетину, та, особливо алантону можна рекомендувати для клінічної апробації їх при інфаркті міокарду та аутоімунному міокардиті.

#### ПЕРЕЛІК ДРУКОВАНИХ РОБІТ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Голец В.А., Евдокимов Е.И. Оценка антиоксидантного действия алантона при экспериментальном инфаркте миокарда //Транспорт кислорода и антигипоксантичные системы: Тез. докл. Всес. совещ., Гродно, 19-22 сент., - Гродно, 1989. - С.34.

2. Голец В.А., Сидельников В.И., Паршин А.А. Оценка антигипоксической и кардиопротекторной эффективности алантона //Фармакология: состояние и перспективы исследований: VI съезд фармакологов СССР: Тез. докл., Харьков, 25-27 сент., 1990. - Харьков, 1990.- С.70.

3. Голец В.А., Евдокимов Е.И., Сидельников В.И. Сравнительная оценка антигипоксической, антиоксидантной активности препарата алантона и кверцетина в эксперименте // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: 2-я Всес. конф., Гродно, 19917-С.76.

4. Евдокимов Е.И., Дунаев В.В., Сидельников В.И., Голец В.О. Дослідження антиоксидантної дії та порівняльної ефективності деяких лікарських засобів при експериментальних ураженнях міокарду // Тези допов. ІУ з'їзду кардіологів України, Дніпропетровськ, 15-17

вересня, 1993. - Дніпропетровськ, 1993. - С.108.

Б. Дунаев В.А., Звдокимов Е.И., Голец В.А., Сидельников В.И.  
Оценка критериев эффективности при изучении антиоксидантной и антигипоксической активности некоторых препаратов // Актуальні проблеми клінічної фармакології /Перспективи розвитку науки і викладання/: I укр. наукова конф. за участю країн СНД.- Вінниця, 1993. - С.99-100.



Підп. до друку 6.12.93 Друк офсетний Тираж 100 Замовлення 2788  
Підрозділ оперативної поліграфії ЗНТБ  
330002, м. Запоріжжя, пр. Леніна, 77



463140

AB 28.646