УДК 615.474.3:616.127-005.8

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Юлдашев Н.М., Нишантаев М.К., Каримова Ш.Ф., Исмаилова Г.О.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, e-mail: y_nosir@rambler.ru.

Изучена эффективность глицина в ограничении интенсификации процесса перекисного окисления липидов в динамике экспериментального инфаркта миокарда у кроликов. При введении глицина в дозе 100 мг/кг массы тела наблюдается повышение содержания малонового диальдегида через 3 часа коронарооккклюзии, напротив 1 часа у контрольных животных. Через 3, 6, 12, 24 и 72 часа коронарооккклюзии содержание продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов – в плазме крови кроликов, получавших глицин, оказалось ниже по сравнению с контрольными значениями. Более низкое содержание продуктов перекисного окисления липидов у кроликов с инфарктом миокарда при лечении глицином сопровождалось более высокими значениями активности ферментов антиокислительной системы – супероксиддисмутазы и каталазы. Предполагается, что антиоксидантное действие глицина опосредуется его антистрессорными свойствами.

Ключевые слова: глицин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, экспериментальный инфаркт миокарда, плазма крови

IMPACT ON GLYCINE LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM ACTIVITY IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

Yuldashev N.M., Nishantaev M.K., Karimova S.F., Ismailova G.O.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, e-mail: y_nosir@rambler.ru.

The efficacy of glycine in limiting the intensification of the process of lipid peroxidation in the dynamics of experimental myocardial infarction in rabbits. When administered glycine 100 mg/kg body weight observed increase in the content of malondialdehyde koronarookklyuzii at 3:00, 1:00 opposite the control animals. At 3, 6, 12, 24 and 72 hours koronarookklyuzii content of lipid peroxidation products – malonic dialdehyde and conjugated diene in the blood plasma of rabbits treated with glycine was lower compared to control values. A lower concentration of lipid peroxidation products in rabbits with myocardial infarction in the treatment of glycine was accompanied by higher activity of antioxidant enzymes systems – superoxide dismutase and catalase. It is assumed that the antioxidant effect of glycine is mediated by its antistress properties.

Keywords: glycine, lipid peroxidation, antioxidant sistem, experimental myocardial infarction, blood plasma

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнение, что поддержание баланса между интенсивностью процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активностью состояния антиоксидантной системы (АОС) является важным фактором нормального функционирования клеток. В то же время нарушение этого баланса в виде снижения активности АОС или активации ПОЛ является одним из ведущих патогенетических факторов в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда [1, 2]. В этой связи представляют интерес вещества с антиоксидантным свойством. Известно, что глицин обладает антиоксидантным действием [12], однако вопрос о влиянии глицина на процессы ПОЛ при инфаркте миокарда все еще остается открытым.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния глицина на интенсивность перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в динамике экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ).

Материал и методы исследования

В опытах было использовано 10 кроликов-самцов массой 2,5–2,8 кг. ЭИМ вызывали путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. После перевязки погиб 1 кролик, через час после перевязки – еще 1 кролик (смертность составила 20%). Сразу после перевязки 5 кроликам через зонд перорально в желудок вводили водный раствор глицина (производство Медицинского научно-производственного комплекса «Биотики», Российская Федерация) в дозе 100 мг/кг массы тела. Далее животные каждые сутки перорально получали глицин в указанной дозе. 3 животных, не получавшие глицин, составили контрольную группу. Кровь из ушной вены животных получали до перевязки (исходная) и через 30 мин, 1, 3, 6, 12 часов и на 1, 3 и 7 сутки течения ЭИМ в пробирки с гепарином. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. Содержание продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) – в плазме крови определяли по M. Mihara (1980) [13], а диеновых конъюгатов (ДК) по Z. Placer (1968) в модификации В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной (1983) [3]. Активность ферментов АОС – супероксиддисмутазы (СОД) – определяли по В.Г. Мхитарян и Г.Е. Бадалян (1978) [10], а каталазы – по М.А. Королюк и соавт. (1988) [7]. Цифровые данные были обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты показали, что при ЭИМ статистически значимое повышение содержания МДА на 39,3 % наблюдается, начиная с 1 часа после перевязки (табл. 1). Через 3, 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии наблюдалось повышение содержания МДА на 467,3, 219,6, 135,5, 223,4 и 315,9 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое повышение содержания МДА на 329,9 % наблюдалось через 3 часа.

Таблица 1

Динамика содержания продуктов ПОЛ в плазме крови у кроликов при ЭИМ и на фоне введения глицина

Сроки	Экспериментальный инфаркт миокарда			
	МДА, нмоль/мл		ДК, Е/мл	
	Контроль	Лечение	Контроль	Лечение
Исходное	1,07 ± 0,14		1,67 ± 0,12	
30 минут	1,23 ± 0,20	1,21 ± 0,03	1,98 ± 0,19	1,65 ± 0,04
1 час	1,49 ± 0,10[а]	1,29 ± 0,02	2,49 ± 0,10[а]	2,25 ± 0,03[а,б]
3 часа	6,07 ± 0,25[а]	4,60 ± 0,22[а,б]	7,70 ± 0,29[а]	6,06 ± 0,23[а,б]
6 часов	3,42 ± 0,05[а]	2,60 ± 0,22[а,б]	5,45 ± 0,12[а]	4,31 ± 0,21[а,б]
12 часов	2,52 ± 0,06[а]	2,18 ± 0,02[а,б]	3,52 ± 0,06[а]	3,24 ± 0,33[а]
1 сутки	3,46 ± 0,19[а]	2,99 ± 0,18[а]	4,09 ± 0,10[а]	3,66 ± 0,04[а,б]
3 сутки	4,45 ± 0,19[а]	3,20 ± 0,03[а,б]	5,09 ± 0,10[а]	3,68 ± 0,05[а,б]
7 сутки	1,45 ± 0,19	1,19 ± 0,03	2,09 ± 0,10[а]	1,66 ± 0,04[б]

Примечания: здесь и в табл. 2.: а – $P < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; б – $P < 0,05$ по сравнению с показателем контроля.

Через 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии содержание МДА оказалось повышенным от исходного значения соответственно на 143,0, 103,7, 179,4 и 199,1 %, что было значительно ниже по сравнению с контрольными значениями. Содержание МДА как в контроле, так и при лечении глицином оказалось на уровне исходного показателя только на 7 сутки исследования. Изучение содержания ДК при ЭИМ показало их повышение также на 1 час коронарооккклюзии (на 49,1 %). Спустя 3, 6, 12, 24, 72 и 168 часов после окклюзии наблюдалось повышение содержания ДК на 361,1, 226,4, 110,8, 144,9, 204,8 и 25,2 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое повышение содержания ДК на 34,7 % также наблюдалось через 1 час. Через 3, 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии содержание ДК оказалось повышенным от исходного значения соответственно на 262,9, 158,1, 94,0, 119,2 и 120,4 %, что также было значительно ниже по сравнению с контрольными значениями.

Изучение активности ферментов АОС показало, что при ЭИМ статистически значимое снижение активности СОД на 63,8 % наблюдается, начиная с 3 часа после перевязки (табл. 2.). Через 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии наблюдалось снижение активности СОД на 48,2, 35,2, 37,3 и 57,7 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое снижение активности СОД на 48,1 % также наблюдалось через 3 часа. Спустя 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии активность СОД оказалась сниженным от исходного значения соответственно на 30,9, 22,6, 31,2 и 33,1 %, что было значительно выше по сравнению с контрольными значениями. Активность СОД как в контроле, так и при лечении глицином оказалась на уровне исходного показателя только на 7 сутки исследования.

Изучение активности каталазы при ЭИМ показало ее снижение также на 3 час коронарооккклюзии (на 47,7 %). Через 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии наблюдалось снижение активности каталазы на 40,6, 31,8, 38,6 и 49,6 % соответственно по сравнению с исходным показателем. При введении глицина статистически значимое снижение активности каталазы на 37,5 % также наблюдалось через 3 часа. Спустя 6, 12, 24 и 72 часа после окклюзии активность каталазы оказалась сниженной от исходного значения соответственно на 20,6, 22,8, 28,9 и 26,3 %, что также было значительно выше по сравнению с контрольными значениями.

Следовательно, результаты исследований показывают, что глицин способ-

ствует меньшему снижению активности антиоксидантных ферментов при инфаркте миокарда. Вероятно, это и приводит к меньшему накоплению продуктов ПОЛ (МДА и ДК) при инфаркте миокарда. Резюмируя можно сказать, что при инфаркте миокарда введение глицина приводит к меньшей интенсификации процесса свободнорадикального окисления липидов в организме.

Таблица 2

Динамика активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах кроликов при ЭИМ и на фоне введения глицина

Сроки	Экспериментальный инфаркт миокарда			
	СОД, усл. ед./мл		Каталаза, кU/мл	
	Контроль	Лечение	Контроль	Лечение
Исходное	1146,60 ± 77,99		356,60 ± 28,37	
30 минут	1151,25 ± 150,92	1135,40 ± 7,53	401,25 ± 36,31	382,00 ± 30,50
1 час	1093,75 ± 114,93	1095,40 ± 28,72	318,75 ± 40,46	321,00 ± 6,16
3 часа	415,67 ± 21,18[а]	595,40 ± 28,01[а,б]	186,67 ± 7,26[а]	223,00 ± 8,18[а,б]
6 часов	594,33 ± 46,93[а]	792,40 ± 21,67[а,б]	211,67 ± 6,01[а]	283,20 ± 11,24[а,б]
12 часов	743,33 ± 63,33[а]	887,25 ± 33,23[а]	243,33 ± 18,56[а]	275,25 ± 10,27[а]
1 сутки	718,67 ± 34,07[а]	788,40 ± 31,12[а]	219,00 ± 4,00[а]	253,40 ± 12,48[а,б]
3 сутки	485,33 ± 18,10[а]	767,25 ± 26,36[а,б]	179,67 ± 2,91[а]	263,00 ± 9,22[а,б]
7 сутки	1039,33 ± 33,51	1108,40 ± 26,16	293,33 ± 29,46	353,40 ± 12,48

Результаты исследования свидетельствуют, что глицин существенно снижает уровень как МДА, так и ДК при ЭИМ. В литературе имеются сведения об антиоксидантном действии глицина [12]. Авторы показали антиоксидантное действие глицина на срезах коры больших полушарий головного мозга при аноксии. Имеются сведения также об антиоксидантном действии глицина у больных с инсультом средней или тяжелой степени, выявляющемся на 3 сутки патологии при дозе 1–2 г/сут [4]. В то же время, с точки зрения строения самой молекулы глицина, трудно представить его в качестве прямого антиоксиданта – ловушки для свободных электронов. Вероятнее всего, антиоксидантное действие глицина все же обусловлено его опосредованным действием. В литературе имеются данные о том, что глицин резко снижает нарушения ультраструктуры ткани коры мозга, в частности, митохондрий, возникающие при острой аноксии [12], а также при ишемических повреждениях [8]. Отмечено депримирующее влияние глицина на вазомоторные рефлексы, выраженное «специфическое» тормозное действие на активность нейронов ретикулярной формации [6], а также его влияние на функциональное состояние симпатоадреналовой системы и процессы адренергической медиации [5]. Именно способность глицина подавлять активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем порождает антистрессорное влияние на сердце за счет уменьшения альтеративных изменений миокарда при стрессе [9]. На фоне применения глицина отмечалось статистически значимое снижение концентраций продуктов оксидативного стресса в зоне ишемии, что сопровождалось быстрой нормализацией поведения и условных рефлексов у крыс [11, 14]. Учитывая вышеизложенное, можно предполагать, что антиоксидантный эффект глицина при инфаркте миокарда обусловлен его опосредованными действиями через снижение степени стрессорной реакции.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об антиоксидантном свойстве глицина. Учитывая эффективность, доступность, безвредность, а также широкий спектр метаболических эффектов, глицин можно рекомендовать при инфаркте миокарда в качестве вспомогательного препарата.

Работа выполнена по прикладному гранту АДСС 30.3 «Разработка способа усиления заживления некротических поражений миокарда в эксперименте» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Список литературы

1. Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 4. – С. 20–24.

2. Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах ишемического повреждения миокарда // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 26–31.

3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.

4. Глицин: изменения концентраций вторичных продуктов ПОЛ // http://humbio.ru/humbio/ishemia/0004c2df.htm.

5. Годовалова Л.А., Ковалев Г.В. Влияние глицина на периферические механизмы регуляции вегетативных функций // Физиол. журн. – 1983. – т. 29, № 4. – С. 492–496.

6. Гокин А.П., Павласек Ю. Влияние стволовых микроинъекций глицина и стрихнина на стартл-рефлексы у крыс // II Всесоюзная конференция по нейронаукам: Тез. докл., 1988. – С. 179–180.

7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

8. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга // Эксперим. и клин. фарм. – 2006. – т. 69, № 6. – С. 24–26.

9. Ограничение гипероксидации липидов и предупреждение стрессорных повреждений сердца производными глицина / В.В. Малышев, О.М. Ощепкова, И.Ж. Семинский, и др. // Эксперим. и клин. фарм. – 1996. – № 5. – С. 23–25.

10. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние пероксидированных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот на активность супероксиддисмутазы // Журн. эксп. и клин. мед. – 1978. – № 6. – С. 7–11.

11. Баланс нейромедиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс: эффекты пирацетама и глицина / К.С. Раевский, Г.А. Романова, В.С. Кудрин, и др. // Бюлл. эксп. биол. – 1997 – т. 123, № 4. – С. 370–373.

12. Влияние тормозного нейромедиатора глицина на медленные деструктивные процессы в срезах коры больших полушарий головного мозга при аноксии / А.Л. Тоньшин, Н.И. Лобышева, Л.С.Ягужинский и др. // Биохимия. – 2007. – т. 72, № 5. – С. 631–641.

13. Mihara M., Uchiyama M., Fukazawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL, intoxication and vitamin E deficiency. Biochem. Med. – 1980. – Vol. 23(3). – P. 302–311.

14. Romanova G.A., Kudrin V.S., Malikova L.A. Correction by glycine and piracetam of the alterations in neurotransmitter amino acids and high integration functions of brain after focal cortex ischemia. Pharmacol. Res. – 1995. – Vol. 31 (suppl). – P. 128.

References

1. Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romantsov M.G. Patogeneticheskoe obosnovanie tselesoobraznosti ispol'zovaniya tsitoflavina pri ishemicheskom povrezhdenii miokarda. Fundamental'nye issledovaniya, 2006, no 4, pp. 20–24.

2. Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romantsov M.G. O roli aktivacii protsessov lipoperoksidacii v mehanizmah ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda. Sovremennye naukoemkie tehnologii, 2006, no 2, pp. 26–31.

3. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhaniya gidroperekisej lipidov v plazme krovi. Lab. delo, 1983, no 3, pp. 33–35.

4. Glicin: izmeneniya kontsentracij vtorichnyh produktov POL. http://humbio.ru/humbio/ishemia/0004c2df.htm.

5. Godovalova L.A., Kovalev G.V. Vlijanie glicina na perifericheskie mehanizmy regulyacii vegetativnyh funkcij. Fiziol. zhurn., 1983, vol. 29, no. 4, pp. 492–496.

6. Gokin A.P., Pavlasek Ju. Vliyanie stvolovyh mikroinekcij glicina i strihnina na startl-refleksy u krys. *II Vsesojuznaya konferentsiya po nejronaukam: Tez. dokl.*, 1988, pp. 179–180.

7. Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. Lab. delo, 1988, no 1, pp. 16–18.

8. Makarova L.M., Pogorelyj V.E. Eksperimental'naya otsenka effektivnosti glicina i ego fosforilirovannogo proizvodnogo pri ishemicheskih povrezhdeniyah golovnogo mozga. Eksperim. i klin. farm., 2006, vol. 69, No. 6. pp. 24–26.

9. Malyshev V.V., Oshhepkova O.M., Seminskij I.Zh., i dr. Ogranichenie giperoksidacii lipidov i preduprezhdenie stressornyh povrezhdenij serdtsa proizvodnymi glicina. Eksperim. i klin. farm., 1996, no 5, pp. 23–25.

10. Mhitarjan V.G., Badaljan G.E. Vliyanie peroksidirovannyh i neperoksidirovannyh nenasyshhennyh zhirnyh kislot na aktivnost' superoksiddismutazy. Zhurn. eksp. i klin. med., 1978, no 6, pp. 7–11.

11. Raevskij K.S., Romanova G.A., Kudrin B.C., i dr. Balans nejromediatornyh aminokislot i narusheniya integrativnoj deyatel'nosti mozga, vyzvannye lokal'noj ishemiej frontal'noj kory u krys: effekty piracetama i glicina. Bull. eksp. biol., 1997, Vol. 123, no. 4, pp. 370–373.

12. Ton'shin A.L. Lobysheva N.I., Jaguzhinskij L.S., i dr. Vliyanie tormoznogo nejromediatora glicina na medlennye destruktivnye processy v srezah kory bol'shih polusharij golovnogo mozga pri anoksii. Biohimiya, 2007, Vol. 72, no 5, pp. 631–641.

13. Mihara M., Uchiyama M., Fukazawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL, intoxication and vitamin E deficiency. Biochem. Med., 1980, Vol. 23(3), pp. 302–311.

14. Romanova G.A., Kudrin V.S., Malikova L.A. Correction by glycine and piracetam of the alterations in neurotransmitter amino acids and high integration functions of brain after focal cortex ischemia. Pharmacol. Res., 1995, Vol. 31 (suppl), pp. 128.

Рецензенты:

Сабирова Р.А., д.м.н., профессор кафедры «Биологическая и биоорганическая химия» Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент;

Саидов А.Б., д.м.н., директор НИИ Гематологии и переливания крови МЗ РУз, г. Ташкент.

Работа поступила в редакцию 20.09.2013.