

больных с сопутствующей артериальной гипертензией // Анестезиология и реаниматология. — 1993. — № 5. — С. 32-39.

4. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — С. 316.

5. Селиваненко В. Т., Нефедов Е. П., Беляков А. В. Регионарный кровоток и функциональное состояние миокарда у больных с врожденными пороками

сердца и сдавливающим перикардитом. — М.: Медицина, 1992. — 286 с.

6. Комплексное измерение гемодинамики с помощью компьютерно-автоматизированной системы "Open-Heart" / В. Т. Селиваненко, А. В. Беляков, М. А. Мартаков, Е. М. Зайветдинов // Серд.-сосуд. хирургия. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 11.

7. Селиваненко В. Т., Беляков А. В., Дюжиков А. А. Гемодинамика и регионарный кровоток после коррегиру-

ющих операций. — Ростиздат, 2000. — 400 с.

8. Munevuki M., Urabe N. The effects of catecholamines on arterialoxygenation and pulmonary shunting during the postoperative period in man // Anesthesiology. — 1971. — Vol. 34, N 4. — P. 356-364.

9. Oyama T., Takiguchi M. Prediction of adrenal hypofunction in anesthesia // Canad. Anaesth. Soc. J. — 1972. — Vol. 19, N 3. — P. 239-250.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

А. В. Беляков, В. Т. Селиваненко, П. П. Шипулин, С. Е. Вербецкий, А. В. Добруха

#### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС КАК ПРИЧИНА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В условиях послеоперационного стресса прямое влияние катехоламинов на миокард заключается в разрушении клеточных мембран кардиомиоцитов и является причиной снижения насосной функции миокарда, нарушения процесса его расслабления. Особенно трудно формируются компенсаторные реакции у больных артериальной гипертензией, что становится одной из причин миокардиальной ишемии. Высокие значения КФК и отклонения показателей диастолы правого желудочка указывают на вероятность возникновения острой миокардиальной недостаточности.

**Ключевые слова:** стресс, послеоперационный период, сердечная недостаточность.

UDC 616-089:616.12-008.331.1:612.15

A. V. Belyakov, V. T. Selivanenko, P. P. Shipulin, S. Ye. Verbetsky, A. V. Dobrukha

#### POSTOPERATIVE STRESS AS THE CAUSE OF FUNCTIONAL MYOCARDIAL FAILURE

In conditions of postoperative stress the straight influence of catecholamines on the myocard consists in cardiac hystocyte's cell membranes destruction. It is the bottom of lowering of myocardial pump function and of disturbance the process of its weakening. The compensatory reactions in patients suffering from arterial hypertension form with particular difficulty. It is one of the causes of myocardial ischemia. The high level of KPK and deviations of diastole indices for right ventricle indicate the probability of acute heart failure.

**Key words:** post-operative period, operating stress, heart failure.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, канд. мед наук, доц.,

В. Й. Кресюн, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.

## ВПЛИВ МАГНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ НА АКТИВНІСТЬ АТФ-аз МІТОХОНДРІЙ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

Одеський державний медичний університет

Як відомо, при багатьох захворюваннях серця, особливо при міокардіодистрофії, розвивається метаболічна дезадаптація, в основі якої лежить зменшення вмісту аденілових нуклеотидів — основного джерела макроергічних фосфатів. З одного боку, це пов'язано з пригніченням їх синтезу, а з другого — з надмірною утилізацією [1]. Разом із цим слід зазначити, що на-

віть легкі форми цієї патології призводять до прихованих ушкоджень мембран мітохондрій, внаслідок чого знижується стійкість ферментних систем, особливо до дії протеаз, що й позначається на їх активності [2]. Відомо, що АТФ-ази — одні з важливих маркерних ферментів мітохондрій [3]. Серцеві м'язи та їх мітохондрії, зокрема, вирізняються своєю АТФ-азною активні-

стю. Mg<sup>2+</sup>-АТФ-аза є переважно мітохондріальним ферментом. У кардіоміоциті їй притаманна суттєва роль у катаболізмі аденілових нуклеотидів, на частку якого й припадає близько 70 % гідролізу [4; 5]. Існуючі дані відносно властивостей виділених препаратів мітохондріальних АТФ-аз надто суперечливі. Деякі автори наводять дані про наявність у мітохондріях

не більше однієї АТФ-ази. Існують і протилежні погляди, прихильники яких виділяють до чотирьох фракцій АТФ-аз мітохондрій. Однак більшість із них схиляються до думки, що численні АТФ-ази мітохондрій — це різні фракції одного й того ж ферменту або ж належать до різних типів клітин [6–8]. Ще складнішими є уявлення про  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-азу. Сьогодні доведено, що  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза поєднує енергію гідролізу АТФ із селективним транспортом  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  через біологічні мембрани [9]. На її частку припадає 30–40 % утилізованої енергії АТФ, у зв'язку з чим її активність здебільшого регулюється вмістом макроергічних фосфатів [10]. З другого боку,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза формує електрозбудливість клітинних мембран і саме тому нерозривно пов'язана з механізмами збудження й проведення нервового імпульсу. Отже, за її активністю з великою вірогідністю можна судити про морфофункціональний стан біомембран.

**Метою** даної роботи було вивчення активності  $\text{Mg}^{2+}$ -,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аз у мітохондріях серцевого м'яза при розвитку міокардіодистрофії та можливості її запобігання й лікування новим біологічно активним засобом — похідним дифосфонату германію МІГУ-6.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди проведені на щурах лінії Вістар масою 200–220 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Всього задіяно 100 щурів, які були поділені на 4 групи. I група (контрольна,  $n=10$ ) — інтактні тварини, яким вводився відповідний об'єм фізіологічного розчину; II група ( $n=30$ ) — неліковані, з експериментальною міокардіодистрофією; III група ( $n=30$ ) — з міокардіодистрофією на фоні профілактичного введення МІГУ-6; IV

група ( $n=30$ ) — з міокардіодистрофією на фоні лікувального введення МІГУ-6. Міокардіодистрофію викликали так. Щурам один раз, як правило, зранку, протягом 7 діб вводили підшкірно ізадрин із розрахунку 100 мг/кг маси. Через 1 год після введення ізадрину тварини піддавалися фізичному навантаженню у тредбані з діаметром колеса 100 см і швидкістю обертання 12 об/хв протягом 1 год [11]. Внаслідок цього у тварин розвивалися виражені зміни на ЕКГ, які проявлялися порушенням ритму (екстрасистолії та тахікардії), зменшенням або зникненням зубця Р, зменшенням амплітуди зубця R, зникненням зубця Т, ослабленням скоротливої здатності міокарда [12]. Паралельно суттєво порушувався метаболізм міокарда, патоморфологічно визначалися точкові зони некрозу та стійкої ішемії міокарда. Магнієву сіль дифосфонату германію (МІГУ-6) вводили внутрішньочеревинно профілактично (за 1 год до введення ізадрину) протягом усього експерименту (7 діб) та з лікувальною метою (відразу після фізичного навантаження) дозами 1/10 (37 мг/кг) і 1/20 (18,5 мг/кг) ЛД<sub>50</sub>.

Активність ферментів визначали в мітохондріях серцевого м'яза, для чого з вилученого серця видаляли судини й промивали його охолодженим фізіологічним розчином. Виділення мітохондрій та їх очищення проводили загальновідомими методами. Чистоту виділення мітохондрій визначали за допомогою сукцинатдегідрогеназної реакції [13]. Про АТФ-азну активність (КФ 3.6.1.3) судили за наростанням у середовищі інкубації  $\text{P}_i$  [14]. Проби для інкубації в кінцевому об'ємі 1 мл містили: АТФ — 5 мМ; трис НСІ — 50 мМ; NaCl — 100 мМ; KCl — 20 мМ;  $\text{MgCl}_2$  — 5 мМ; глюкозид убаїн — 1 мМ; білок мітохондрій — 100–20 мкг; рН

— 7,4. Інкубація проводилася протягом 15 хв при  $T=37^\circ\text{C}$ . Реакцію зупиняли 10%-м ТХУ. За приростом вмісту  $\text{P}_i$  у присутності іонів  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - та  $\text{Mg}^{2+}$ - судили про величину сумарної АТФ-азної активності. Для визначення активності  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази додавали 1 мМ убаїну фірми “Sigma”. Активність  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази розраховували як різницю між активностями сумарної ( $\text{Mg}^{2+}$ -,  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази) і  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази. Активність ферментів виражали у мкмоль  $\text{P}_i$  / мг білка за 1 год.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

Як свідчать результати дослідження, міокардіодистрофія, що розвивалася у серцевому м'язі внаслідок ішемії та фізичного навантаження, призводила до пригнічення сумарної АТФ-азної активності у мітохондріях. На 7-му добу розвитку міокардіодистрофії вона зменшилася відносно контролю на 21,9 % ( $P<0,05$ ). Такі ж зміни спостерігалися й з  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азною активністю, хоча вони були більш вираженими (пригнічення активності на 31,8 %,  $P<0,05$ ; табл. 1). Проте  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-аза виявилася більш резистентною до тих змін, які відбувалися у міокарді, тобто її активність суттєво не змінювалася, хоча спостерігалася деяка тенденція до підвищення (на 14,6 %). Пригнічення майже на третину активності  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази при практично незмінній активності  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази призводило до різкої зміни їх співвідношення, яке зменшувалося порівняно з контролем на 40,5 %,  $P<0,05$ . Тому можна припустити, що пригнічення активності  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-ази є адаптивним механізмом, спрямованим на економну витрату енергетичних фосфатів, потреба у яких суттєво зростає при розвитку міокардіодистрофії. Отримані дані підтверджують результати інших до-

Динаміка змін активності АТФ-аз мітохондрій серцевого м'яза щурів при експериментальній міокардіодистрофії та довільному їх відновленні, мкмоль Р<sub>i</sub> / мг білка за 1 год

Умови експерименту	Стат. показники	Сумарна АТФ-азна активність	Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза	Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аза	Співвідношення Mg <sup>2+</sup> /Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аз
1. Контроль	M±m %	36,24±0,65 100,0	28,50±0,44 100,0	7,74±0,17 100,0	3,68 100,0
2. Міокардіодистрофія (7-ма доба)	M±m % (2-1)	28,30±0,50 -21,9*	19,43±0,24 -31,8*	8,87±0,21 +14,6	2,19 -40,5*
Післядія: 3. 10-та доба	M±m % (3-1) % (3-2)	30,15±0,45 -16,7* +6,5	21,40±0,35 -24,9* +10,1	8,75±0,15 +13,0 -1,4	2,45 -33,4* +11,9
4. 12-та доба	M±m % (4-1) % (4-2)	29,50±0,55 -18,6* +4,2	20,25±0,40 -29,0* +4,2	9,25±0,25 +19,5* +4,3	2,19 -40,5* 0
5. 14-та доба	M±m % (5-1) % (5-2)	38,45±0,71 +6,1 +35,9*	29,20±0,38 +2,4 +50,3*	9,25±0,16 +19,5* +4,3	3,16 -14,1 +44,3*

Примітка. У табл. 1-3: \* — вірогідні зміни при P<0,05.

сліджень, згідно з якими пригнічення активності АТФ-аз супроводжується депримуючою дією, тобто зменшенням активності органів і систем [15]. Відсутність різких коливань активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази при міокардіодистрофії ще раз підтверджує той факт, що цей фермент є високостабільним до дії різних чинників [16]. Відомо й те, що при ушкодженні мембран зростає активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази, що теж є компенсаторним механізмом у відповідь на ушкодження [17-19]. На підставі цього можна стверджувати, що в умовах морфофункціональних змін у мембранах послаблюється зв'язок ферменту з ліпідною частиною мембрани, що робить фермент більш лабільним і суттєво змінює його властивості. Отже, за активністю АТФ-аз можна робити висновки не тільки про функцію мітохондрій серця, але й про характеристику самого ферменту та ліпід-білкових взаємовідношень у біомембранах.

Спостереження за довільним відновленням АТФ-азної активності мітохондрій міокарда показало таке. Через 7 днів після сформованої міокардіо-

дистрофії спостерігалася поступова нормалізація активності ферментів. Сумарна АТФ-азна й активність Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази досягала рівня контролю тільки на 14-ту добу після завершення формування міокардіодистрофії. Поряд із цим, активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази, починаючи з 7-ї доби після дії, поступово зростала й на 12-ту добу збільшилася на 19,5 % (P<0,05) відносно контролю, залишаючись такою навіть на 14-ту добу експерименту. У зв'язку з тим, що загальна та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-азна активність поступово знижувалися, а активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази зростала, коефіцієнт співвідношення Mg<sup>2+</sup>/Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази залишався вірогідно значно нижчим до 14-ї доби дослідження порівняно з контролем, хоча тенденція до його нормалізації чітко простежувалася. Отже, міокардіодистрофія призводила до виразного порушення метаболізму міокарда, що проявлялось у дискоординації активності АТФ-аз.

Керуючись раніше отриманими даними, згідно з якими магнієва сіль дифосфату германію виявила кардіовазотропну й протиаритмічну

активність [20], цікавим було дослідити її вплив на АТФ-азну активність мітохондрій. Досліди були проведені у двох групах: у I — МІГУ-6 застосовувався з профілактичною метою; у II — з лікувальною.

Як свідчать отримані результати, при профілактичному застосуванні БАР, що вивчається, тобто при введенні з 1-го дня моделювання міокардіодистрофії (за 1 год до ін'єкції ізадрину), МІГУ-6 запобігав змінам активності досліджуваних АТФ-аз (табл. 2). У тварин без лікування на 3-тю добу відмічалось зменшення сумарної та Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-азної активності та підвищення активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази. Ці показники на 7-му добу досягали статистичної вірогідності при зменшенні коефіцієнта їх співвідношення на третину. При профілактичному введенні МІГУ-6 уже на 3-тю добу розвитку міокардіодистрофії активність ферментів практично не змінювалася відносно контролю й залишалася такою до 7-ї доби експерименту. При цьому ефективність доз 1/20 ЛД<sub>50</sub> (18,5 мг/кг) і 1/10 ЛД<sub>50</sub> (37,0 мг/кг) суттєво не від-

**Динаміка змін активності АТФ-аз мітохондрій серцевого м'яза щурів  
при експериментальній міокардіодистрофії та профілактичному введенні МІГУ-6,  
мкмоль Р<sub>1</sub>/мг білка за 1 год**

Умови експерименту	Стат. показники	Сумарна АТФ-азна активність	Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза	Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аза	Співвідношення Mg <sup>2+</sup> / Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -АТФ-аз
1. Контроль	M±m %	36,24±0,65 100,0	28,50±0,44 100,0	7,74±0,17 100,0	3,68 100,0
2. 3-тя доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (2-1)	34,35±0,80 -5,2	25,60±0,47 -10,2	8,75±0,30 +13,0	2,92 -20,7*
3. 3-тя доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (3-1)	37,05±0,95 +2,2	27,95±0,80 -1,9	9,10±0,45 +17,6*	3,07 -16,6*
4. 7-ма доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (4-1)	33,20±0,85 -8,4	24,85±0,60 -12,8	8,35±0,25 +7,9	2,98 -19,0*
5. 7-ма доба розвитку міокардіодистрофії на фоні введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (5-1)	35,90±0,75 -0,9	27,60±0,55 -3,2	8,30±0,20 +7,2	3,32 -9,8

різнялася. Тенденція до пригнічення активності загальної та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази й підвищення активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази залишалася такою ж, як і при їх довільному відновленні, проте не набувала статистичної вірогідності. Отже, МІГУ-6 володіє ефективною профілактичною дією щодо запобігання дискоординації активності мітохондріальних АТФ-аз при міокардіодистрофії. Якщо при довільному відновленні їх активність досягала контрольних величин тільки на 14-ту добу після 7 діб моделювання патології, то при профілактичному введенні МІГУ-6 їх активність протягом усього періоду розвитку міокардіодистрофії практично не змінювалася, що свідчить про його високу фармакологічну ефективність. Доза 37,0 мг/кг не має суттєвої переваги порівняно з дозою 18,5 мг/кг.

Особливо цікаві дані були отримані при лікуванні міокардіодистрофії МІГУ-6 (табл. 3). На 3-тю добу введення БАР дозою 1/20 ЛД<sub>50</sub>, після розвитку міокардіодистрофії, сумар-

на та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-азна активність суттєво відновились, а активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази не відрізнялася від контрольних показників. Проте коефіцієнт співвідношення залишався вірогідно нижчим від контролю. Водночас при введенні вдвічі більшої дози (1/10 ЛД<sub>50</sub>) активність сумарної та Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази підвищувалась інтенсивніше, а активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази збільшилась аж на 20,8 % (P<0,05), що спричинило зменшення на 32,9% коефіцієнта співвідношення (P<0,05). Отже, доза 1/20 ЛД<sub>50</sub> (18,5 мг/кг) за цей проміжок часу була ефективною, оскільки спричинювала синхронне відновлення активності обох АТФ-аз. На 5-ту добу введення МІГУ-6 із лікувальною метою дозою 37,0 мг/кг активність АТФ-аз і коефіцієнт співвідношення відновлювалися до величин контролю, а введення сполуки дозою 18,5 мг/кг відновлювало до величин контролю тільки активність сумарної та Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази. При цьому активність Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази була вірогідно ви-

щою (на 29,8 %), ніж у контролі, а коефіцієнт співвідношення вірогідно нижчим (на 30,5 %, P<0,05). Отже, призначення МІГУ-6 із лікувальною метою суттєво зменшувало термін відновлення активності АТФ-аз. Якщо довільне відновлення активності ферментів відбувалося тільки на 14-ту добу, то при лікувальному введенні дослідної сполуки — вже на 5-ту добу, тобто майже втричі швидше, що дуже важливо для клінічної практики.

### Висновки

1. Міокардіодистрофія, спричинена введенням ізадрину дозою 100 мг/кг маси щурам і наступним фізичним навантаженням протягом 7 діб, призводила до дискоординації метаболічних процесів, яка виявлялася суттєвим пригніченням активності загальної та Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази мітохондрій серцевого м'яза, підвищенням активності Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-АТФ-ази. Наслідком цього було зменшення на 40,5 % коефіцієнта їхнього співвідношення.

Динаміка змін активності АТФ-аз мітохондрій серцевого м'яза щурів при експериментальній міокардіодистрофії та лікувальному введенні МІГУ-6, ммоль Р<sub>i</sub> / мг білка за 1 год

Умови експерименту	Стат. показники	Сумарна АТФ-азна активність	Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -АТФ-аза	Співвідношення Mg <sup>2+</sup> / Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -АТФ-аз
1. Контроль	M±m %	36,24±0,65 100,0	28,50±0,44 100,0	7,74±0,17 100,0	3,68 100,0
2. Міокардіодистрофія (7-ма доба)	M±m % (2-1)	28,30±0,50 -21,9*	19,43±0,24 -31,8*	8,87±0,21 +14,6	2,19 -40,5*
3. 3-тя доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (3-1) % (3-2)	30,45±0,55 -16,0* +7,6	22,60±0,45 -20,7* +16,3*	7,85±0,15 +1,4 -11,5	2,88 -21,7* +31,5*
4. 3-тя доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (4-1) % (4-2)	32,50±0,50 -10,3 +14,8	23,15±0,40 -18,8* +19,1*	9,35±0,20 +20,8* +5,4	2,47 -32,9* +12,8
5. 5-та доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (18,5 мг/кг)	M±m % (5-1) % (5-2)	35,80±0,65 -1,2 +26,5*	25,75±0,35 -9,7 +32,5*	10,05±0,19 +29,8* +13,3	2,56 -30,5* +16,9*
6. 5-та доба після розвитку міокардіодистрофії та введення МІГУ-6 (37,0 мг/кг)	M±m % (6-1) % (6-2)	37,25±0,70 +2,8 +31,6*	29,15±0,65 +2,3 +50,0*	8,10±0,22 +4,5 -8,7	3,60 -2,2 +64,4*

2. Одержані результати дозволяють припустити, що ці зміни мають адаптивний характер і спрямовані на економну витрату енергетичних фосфатів, потреба в яких суттєво зростає при міокардіодистрофії. Підвищення активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-ази свідчить про ушкодження мембран, тобто послаблення зв'язку ферменту з його фосфоліпідним компонентом.

3. Через 7 діб після сформованої міокардіодистрофії спостерігалася поступова нормалізація активності ферментів, довільне відновлення яких до рівня контролю відбувалося тільки на 14-ту добу після завершення формування міокардіодистрофії.

4. Магнієва сіль дифосфату германію (МІГУ-6) суттєво впливала на активність АТФ-аз мітохондрій серця.

5. МІГУ-6 виявив ефективну профілактичну дію щодо запобігання дискоординації активності мітохондріальних АТФ-аз при міокардіодистрофії. Якщо при довільному

відновленні їх активність досягала контрольних величин тільки на 14-ту добу, то при введенні цієї сполуки активність ферментів протягом усього періоду розвитку патологічного процесу практично не змінювалася.

6. Введення МІГУ-6 із лікувальною метою відновлювало активність ферментів і коефіцієнт їх співвідношення до величин контролю вже на 5-ту добу, тобто втричі швидше порівняно з довільним відновленням.

7. Доза 1/10 ЛД<sub>50</sub> (37,0 мг/кг маси) не продемонструвала суттєвої переваги порівняно з дозою 1/20 ЛД<sub>50</sub> (18,5 мг/кг).

8. Проведені дослідження свідчать про високу фармакологічну активність досліджуваної сполуки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Active mitochondria surrounding the pancreatic acinar granule region prevent spreading of inositol triphosphate-evoked local cytosolic Ca<sup>2+</sup> signals* / Н. Tinel, J. Cancela, Н. Modami et al. // *The EMBO Journal*. — 1999. — Vol. 18. — P. 4999-5008.

2. *Влияние ГАМК и пирасетама на АТФ-азную активность митохондрий мозга и печени в условиях экспериментальной гипокинезии* / В. П. Акопян, О. П. Соцкий, К. Р. Маилян и др. // *Вопр. мед. химии*. — 1999. — № 5. — С. 74-81.

3. *Окислительное фосфорилирование и активность полиферментативных систем мембран митохондрий печени крыс при голодании* / К. Т. Алматов, Х. Г. Агзамов, М. М. Рахимов, Я. Х. Туракулов // *Вопр. мед. химии*. — 1982. — Т. 28, № 4. — С. 50-56.

4. *Сдвиги активности АТФ-фосфогидролазы в митохондриях сердца и мозга кошек при экспериментальном инфаркте миокарда под воздействием пролин-богатого полипептида* / А. А. Симонян, Р. Б. Бадалян, Л. А. Симонян, Р. А. Степанян // *Докл. НАН Армении*. — 2003. — Т. 103, № 2. — С. 156-159.

5. *Скулачев В. П. Альтернативные функции клеточного дыхания* // *СОЖ*. — 1998. — № 8. — С. 2-7.

6. *Влияние мембранного потенциала на пассивный транспорт Ca<sup>2+</sup> во фракции везикул сарколеммы миомерия* / М. Д. Курский, В. П. Фомин, О. П. Шинлова, С. А. Костерин // *Биохимия*. — 1980. — Вып. 2. — С. 242-248.

7. *Федірко Н. В., Вац Ю., Клевець М. Ю. Ідентифікація Ca<sup>2+</sup>-активованої, Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази мікросомальної фракції мембран секреторних клітин ізольованих ацинусів підщелепної слинної залози щурів* // *Віс-*

ник Львів. ун-ту. Серія біологічна. — 2002. — Вип. 28. — С. 303-310.

8. Скулачев В. П. Энергетика биологических мембран. — М.: Наука, 1989. — 564 с.

9. Капелько В. И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствие // СОЖ. — 2000. — Т. 6, № 5. — С. 14-20.

10. Скулачев В. П. Эволюция биологических механизмов запасаания энергии // СОЖ. — 1997. — № 5. — С. 11-19.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

12. Годован В. В., Кресюн Н. В. Вплив магнієвої солі дифосфонату германію на функцію мітохондрій міокарда // Праці XI міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини». — Одеса: ОДМУ, 2005. — С. 81-82.

13. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С. 166-168.

14. Lowry E. L., Lopez J. A. Determination of inorganic phosphate in the presence of labeling ester // J. Biol. Chem. — 1946. — Vol. 162, N 2. — P. 421-433.

15. Давыдов В. В., Крауз В. А., Якушев В. С. Изменения активности  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -зависимой АТФ-азы в гипоталамусе и миокарде при формировании невротического состояния у крыс // Вопр. мед. химии. — 1981. — № 3. — С. 334-336.

16. Писарева Л. Н., Глушанкова М. А., Иванова Г. И. Сравнение теплоустойчивости АТФ-гидролизующих ферментов у двух видов лягушек // Цитология. — 1983. — Т. 25, № 2. — С. 210-213.

17. Верболович В. П., Полетаев Э. В. Инфракрасные спектры и АТФ-

азная активность саркоплазматического ретикулуума миокарда при некоторых экспериментальных воздействиях // Биохимия. — 1982. — Т. 40, № 3. — С. 566-569.

18. О некоторых механизмах действия психотропных препаратов на транспортные АТФ-азы / Э. Ф. Лаврецкая, Л. В. Татьяненко, Ю. Ш. Мошковский и др. // Фармакол. и токсикол. — 1980. — Т. 43, № 3. — С. 292-295.

19. Нарушение ультраструктуры митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс со спонтанной гипертензией (SHR) / Ю. В. Постнов, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова, А. Ю. Постнов // Кардіологія. — 2000. — № 1. — С. 66-63.

20. Годован В. В., Кресюн Н. В. Вивчення протиаритмічних властивостей БАР — похідних дифосфонатів германію (Повідомлення 1) // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 22-25.

УДК 615.225.2:615.31:547.419.5

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

ВПЛИВ МАГНІЄВОЇ СОЛІ ДИФОСФОНАТУ ГЕРМАНІЮ НА АКТИВНІСТЬ АТФ-аз МІТОХОНДРІЙ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

У статті наведено результати експериментального дослідження активності  $Mg^{2+}$ - та  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ -АТФ-аз у мітохондріях серцевого м'язу при розвитку міокардіодистрофії та можливості її запобігання й лікування новою біологічно активною речовиною — магнієвою сіллю дифосфонату германію (МІГУ-6). Встановлено, що призначення МІГУ-6 із лікувальною метою суттєво зменшувало термін відновлення активності АТФ-аз. Якщо довільне відновлення активності ферментів відбувалося тільки на 14-ту добу, то при лікувальному введенні досліджуваної сполуки — вже на 5-ту добу, тобто майже втричі швидше, що дуже важливо для клінічної практики.

**Ключові слова:** міокардіодистрофія,  $Mg^{2+}$ -,  $Na^{+}$ -,  $K^{+}$ -АТФ-ази, дифосфонат германію.

UDC 615.225.2:615.31:547.419.5

V. V. Godovan, V. Y. Kresyun

INFLUENCES OF MAGNESIUM SALT OF GERMANIUM BIPHOSPHONATE ON MYOCARDIUM MITOCHONDRIAS ATP-ases ACTIVITY AT EXPERIMENTAL MYOCARDIAL DYSTROPHY

The article presents results of an experimental research of the activity  $Mg^{2+}$ - and  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ -ATP-ase in the mitochondrias of cardiac muscle at the development of myocardial dystrophy and its prevention and medical treatment by a new biologically active substance — derivative of germanium biphosphonate with magnesium (MIGU-6). It is established that the administration of MIGU-6 with a medical purpose substantially diminished the term of renewal of the ATP-ases activity. If arbitrary renewal of activity of enzymes developed on the 14th day only, at medical introduction of studied substance it developed already on the 5th day, that is almost 3 times as much, that is very important for clinical practice.

**Key words:** myocardial dystrophy,  $Mg^{2+}$ -,  $Na^{+}$ -,  $K^{+}$ -ATP-ase, germanium biphosphonate.

УДК 536.31:616.37-002-08

О. Л. Кошельник, канд. мед. наук

## МОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ІЗ L-АРГІНІН-ІНДУКОВАНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЮ КОРЕКЦІЄЮ

Одеський державний медичний університет

Останніми роками отримані нові дані про патогенез гострого панкреатиту (ГП). Важлива роль у пусковому механізмі розвитку ГП відводиться окси-

ду азоту [1–3]. Йдеться про цитотоксичні ефекти цієї субстанції та її прозапальну дію. Окис азоту індукує вазодилатацію, локальне ураження па-

ренхіми органа та ішемію, що є головним у розвитку гострого запалення паренхіми підшлункової залози [3]. Це стало підставою для вивчення ос-