

Т. В. Кукоба, О. Є. Кириленко, А. М. Шиш,  
О. О. Мойбенко, А. В. Коцюрuba, О. В. Харченко, О. Є. Петренко

## Вплив модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран на реакцію ізольованого серця при гострій ішемії – реперфузії

*Исследовано влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), содержащихся в препарате теком, на жирнокислотный состав фосфолипидов мембран кардиомиоцитов, продукцию эйкозаноидов, свободнорадикальные процессы и функциональную деятельность изолированного сердца крыс в условиях ишемии – реперфузии. Показано, что прибавление  $\omega$ -3 ПНЖК к рациону животных в течение 4 нед приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов мембран кардиомиоцитов в сторону увеличения их ненасыщенности, уменьшению образования вазоактивных метаболитов арахидоновой кислоты, ингибированию свободнорадикальных процессов. Выявлено кардиопротективное влияние  $\omega$ -3 ПНЖК, проявляющееся в антиаритмическом эффекте и улучшении функциональных показателей работы изолированного сердца в условиях ишемии – реперфузии.*

### ВСТУП

Нині однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є розповсюдженість і частота захворювань серцево-судинної системи. За даними ВООЗ захворювання серцево-судинної системи, зокрема ішемічна хвороба серця та гострий інфаркт міокарда, а також рівень смертності населення від цих захворювань займають одне з перших місць. Важливим є також той факт, що ці хвороби в останні десятиріччя все частіше стали зустрічатися у більш молодому віці, що, підкреслює необхідність і доцільність пошуку не лише нових шляхів лікування цих хвороб, а, що також досить важливо, нових шляхів попередження їх розвитку. Одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку захворювань серцево-судинної системи є порушення структури та функцій фосфоліпідних мембран клітин.

Під впливом таких факторів, як гіпоксія, ішемія, радіація, імунні фактори тощо, відбувається деградація фосфоліпідів клітинної мембрани. Цей процес супроводжується вивільненням ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової кислоти (АК) та утворенням її метаболітів – високоактивних речовин (лейкотриєнів, тромбоксанів тощо), які мають патогенетичне значення. Модифікація жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран з метою гальмування виділення АК може мати позитивні наслідки, дозволяючи попереджувати утворення патогенних речовин. З літературних джерел відомо, що поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) типу  $\omega$ -3 ( $\alpha$ -ліноленова ( $\alpha$ -ЛК), ейкозапентаєнова (ЕПК) та докозагексаєнова (ДГК)) можуть замінювати  $\omega$ -6 ПНЖК (зокрема арахідонову та лінолеву) у фосфоліпідах

© Т.В. Кукоба, О.Є. Кириленко, А.М. Шиш, О.О. Мойбенко, А.В. Коцюрuba, О.В. Харченко, О.Є. Петренко

мембран клітин і впливати на перебіг патологічних процесів [6, 12, 16, 19, 23]. Вивчення біологічної ролі  $\omega$ -3 ПНЖК є перспективним напрямком наукових досліджень у медицині. Вже показано антиаритмічний, гіполіпідемічний, антикоагуляційний, антиагрегантний і протизапальний ефекти  $\omega$ -3 ПНЖК [1, 9, 14, 21, 22, 24]. Однак детальних досліджень кардіопротективної дії препаратів  $\omega$ -3 ПНЖК і, зокрема, вітчизняного препарату теком ще не провадилося.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран за допомогою препарату теком на функціональний стан серця та вільнорадикальні процеси при ішемії – реперфузії ізольованого серця. Препарат теком (епадол) – розробка українських учених, що за вмістом  $\omega$ -3 ПНЖК не поступається таким аналогам, як ЕПА, МахЕПА, ейколен тощо. Сумарна кількість ЕПК і ДГК, які входять до його складу, перевищує 45 %. В експериментальних дослідженнях цього препарату, проведених раніше, було показано його імуномодулюючу та ліпідкоригуючу дію [1, 6]. Також показано, що теком впливає на метаболізм АК, пригнічуючи ліпооксигеназний та активуючи циклооксигеназний шляхи її перетворення, сприяє корекції розладів метаболізму ліпідів біомембран еритроцитів та нормалізує співвідношення  $\omega$ -3 ПНЖК/ $\omega$ -6 ПНЖК, підвищуючи загальну суму ПНЖК і вміст  $\omega$ -3 ПНЖК [1, 13, 19].

## МЕТОДИКА

Експерименти проведено на шурах-самцях масою 250 – 300 г, яких було розподілено на 2 групи по 10 тварин у кожній. До першої групи (контроль) входили інтактні тварини, що утримувалися на стандартному раціоні віварію. Другу групу складала тварини, до

раціону яких протягом 4 тиж ввели препарат теком за допомогою внутрішньошлункового зонду із розрахунку 0,3 мг/100 г. Тварин забивали під уретановим наркозом (1,9 г/кг [11]), швидко вилучали серця та перфузували ретроградно за класичним методом Лангендорфа. Серця скорочувалися у спонтанному ритмі, тиск у коронарних судинах підтримувався завдяки постійній швидкості перфузії. Серця перфузували стандартним розчином Кребса – Хензелейта, який термостатували до 37°C та насичували карбогеном [4]. Реєстрували перфузійний тиск у коронарних судинах, гідравлічний опір коронарних судин (показник їх функціональної активності), кінцево-діастолічний тиск (КДТ) у лівому шлуночку, тиск, що розвиває лівий шлуночок (ТРЛШ), котрий розраховували як різницю між систолічним тиском у лівому шлуночку та КДТ, першу похідну ( $dp/dt$ ), що характеризує швидкісні процеси у міокарді, та коефіцієнт роботи серця ( $KPC = ЧСС \cdot ТРЛШ / 1000$ ). Додатково обраховували кількість аритмій до ішемії та протягом періоду реперфузії, а також термін зупинки серця під час ішемії та термін відновлення повноцінних серцевих скорочень після початку реперфузії. Зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран визначали в ліпідному екстракті гомогенатів тканини міокарда, оцінюючи вміст вільної АК і  $\omega$ -3 ПНЖК. Ліпідний екстракт отримували за методом Фолча, розділяли на фракції на колонці з оксидом алюмінію, відбирали фракцію нейтральних ліпідів елюцією сумішшю хлороформ : метанол (9:1). Фракцію нейтральних ліпідів випарювали в атмосфері аргону та розчиняли в мінімальній кількості метанолу. Отримані розчини розділяли методом тонкошарової хроматографії на силікагелевих пластинках Silufol у системі діетиловий ефір – петролейний ефір – оцтова кислота

(85:15:0,1). Зони вільної АК, які на пластинках виявляли під ультрафіолетовим світлом, вирізали та елюювали етанолом. Вміст АК визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 210 нм, використовуючи коефіцієнт молярної екстинції АК та виражали в наномолях на 1 мг білка [25]. Вміст білка визначали за методом Бредфорда. Визначення вмісту  $\omega$ -3 ПНЖК (ЕПК і ДГК) проводили за методом високоефективної рідинної зворотної хроматографії з використанням рефрактометричного детектора. Розділення ефірів ПНЖК проводили на колонці LiChrosorb RP-18 (“Merck”) з рухомою фазою метанол і вода (9:1), за наявності 0,1%-ї ортофосфорної кислоти [5]. Як хроматографічні стандарти використовували етилові ефіри відповідних жирних кислот. Вміст ЕПК і ДГК виражали у відсотковому співвідношенні до загального вмісту жирних кислот. Крім того, визначали концентрацію метаболітів АК – лейкотриєну C<sub>4</sub> (ЛТС<sub>4</sub>) та тромбоксану B<sub>2</sub> (ТxB<sub>2</sub>), який є стабільним метаболітом короткоживучого тромбоксану A<sub>2</sub>. Вміст ЛТС<sub>4</sub> і ТxB<sub>2</sub> визначали за допомогою РІА-методу з використанням реактивів фірми

“Du pont” і “Amersham” ([<sup>3</sup>H]-ЛТС<sub>4</sub> та [<sup>3</sup>H]-ТxB<sub>2</sub> RIA kit відповідно). Стан клітинних мембран оцінювали за змінами перекисної резистентності еритроцитів [8]. Методом хемілюмінесценції, індукованої перекисом водню, визначали сумарну оцінку інтенсивності вільнорадикального окиснення за такими показниками, як амплітуда швидкого спалаху (I<sub>0</sub>), інтенсивність випромінювання через 5 хв (I<sub>5</sub>) та загальна світлосума випромінювання за 5 хв (Σ<sub>5</sub>). Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати експериментів показують, що 20-хвилинна тотальна ішемія призводить до погіршення функціонування ізольованого серця контрольних тварин, викликаючи суттєві зміни усіх досліджуваних показників. Так, протягом періоду реперфузії у серцях тварин даної групи спостерігається вірогідне прогресуюче підвищення перфузійного тиску у коронарних судинах і максимального значення цей показник сягає на 40-й хвилині реперфузії.

Таблиця 1. Робота ізольованого серця інтактних щурів і щурів, що отримували препарат  $\omega$ -3 ПНЖК, (M±m, n=10)

Показник	Вихідний стан	Реперфузія, хв				
		1-ша	5-та	15-та	30-та	40-ва
<b>Перфузійний тиск у коронарних судинах, мм рт. ст.</b>						
Контроль	69,28 ± 11,68	85,75 ± 18,90*	89,93 ± 13,06*	91,39 ± 10,84*	88,98 ± 11,6*	91,72 ± 19,79*
Введення текому	69,13 ± 12,63	87,52 ± 8,79*	65,92 ± 10,52	70,0 ± 7,13	75,03 ± 12,79	76,59 ± 6,30
<b>Опір коронарних судин, мм рт. ст.·мл<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup></b>						
Контроль	7,00 ± 2,94	10,04 ± 3,87*	10,17 ± 3,74*	11,18 ± 4,6*	11,37 ± 4,77*	11,23 ± 5,70*
Введення текому	5,75 ± 1,26	7,16 ± 2,00*	5,64 ± 1,33	6,07 ± 1,55	6,84 ± 1,77	6,82 ± 1,67*
<b>Тиск, що розвиває лівий шлуночок, мм рт. ст.</b>						
Контроль	56,92 ± 8,84	25,73 = 2,24*	27,10 ± 7,08*	32,69 ± 5,40*	37,23 ± 11,14*	39,64 ± 7,62
Введення текому	63,16 ± 8,99	74,04 ± 6,46 **	56,10 ± 7,67 **	61,29 ± 10,19 **	60,48 ± 10,91	61,46 ± 9,16
<b>Кінцево-діастолічний тиск, мм рт. ст.</b>						
Контроль	1,16 ± 0,25	16,15 ± 1,89*	16,22 ± 2,82*	13,26 ± 1,24*	11,19 ± 3,51*	10,69 ± 2,78*
Введення текому	2,00 ± 0,47	13,8 ± 6,00	4,40 ± 0,06 **	2,40 ± 0,54 **	2,40 ± 0,54 **	2,40 ± 0,54 **

\* вірогідно порівняно з початковими значеннями; \*\* порівняно з контролем; P<0,05.

Одночасно реєструється вірогідне відносно початкових значень підвищення опору коронарних судин, що свідчить про коронарноконстрикторну дію ішемії та й, особливо, реперфузії (табл.1). Разом з тим ішемія та наступна реперфузія призводять до суттєвого підвищення КДТ у лівому шлуночку та значного зниження ТРЛШ серця (табл.1., рис. 1.). Так, КДТ, максимально зростаючи на 1 – 5-й хвилинах реперфузії, залишається підвищеним до 40-ї хвилини реперфузії. ТРЛШ максимально знижується на 1-й хвилині реперфузії та залишається вірогідно зниженим до 30-ї хвилини і лише на 40-й хвилині реперфузії це зниження перестає бути вірогідним відносно його початкового значення. Ішемія – реперфузія також призводить до суттєвого пригнічення швидкісних процесів у міокарді. Так, швидкість скорочення серцевого м'яза

( $dP/dt \max$ ) знижується на 1-й хвилині реперфузії на 50 % та залишається значно зниженою до кінця реперфузії. Аналогічні, але більш виражені зміни реєструються відносно швидкості розслаблення серцевого м'яза ( $dP/dt \min$ ): на 1-й хвилині реперфузії цей показник знижується на 59,4 % та залишається вірогідно зниженим до кінця експерименту. Слід також зауважити, що ішемія – реперфузія викликає досить значне (на 33,3 %) зниження коефіцієнта роботи серця та призводить до триразового збільшення кількості аритмій (рис. 2, 3). Крім того, ішемія – реперфузія супроводжується посиленням вивільнення АК, збільшенням утворення її активних метаболітів –  $LTС_4$  і  $TxV_2$  (табл.2), а також інтенсифікацією вільнорадикальних процесів, про що свідчить посилення інтенсивності хемілюмінесценції гомогенатів тканини міокарда щурів (рис. 5, 6).

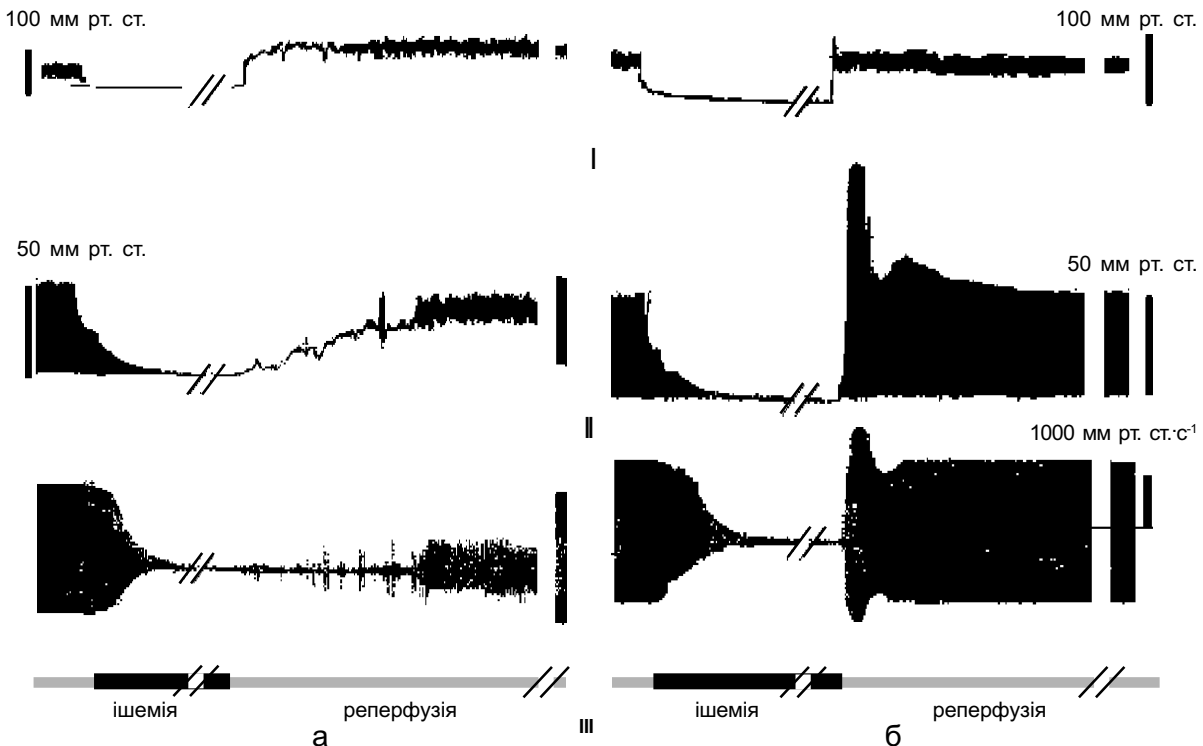


Рис. 1. Ішемія – реперфузія ізольованого серця, перфузованого за методом Лангендорфа: а – контроль; б – введення текому;

I – тиск у коронарних судинах; II – тиск у лівому шлуночку серця; III – перша похідна ( $dP/dt$ )

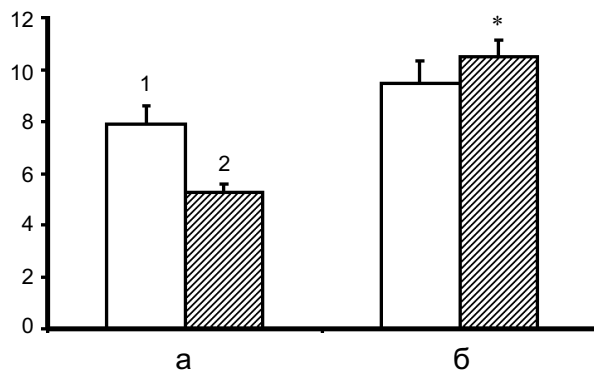


Рис. 2. Коефіцієнт роботи серця у контролі (а) та у тварин, що отримували теком (б): 1 – вихідний стан; 2 – 20 хв ішемії та 40 хв реперфузії.  
\* вірогідно порівняно з контролем; P<0,05

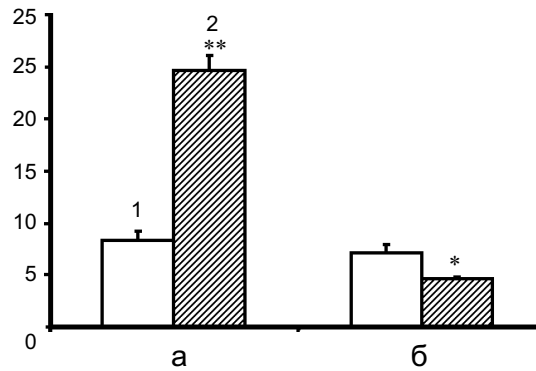


Рис. 3. Кількість аритмій за 1 хв у контролі (а) та у тварин, що отримували теком (б): 1 – вихідний стан; 2 – 20 хв ішемії та 40 хв реперфузії.  
\*\*вірогідно порівняно з вихідним станом; \* вірогідно порівняно з контролем; P<0,05

Застосування текому попереджує вазоконстрикторний вплив ішемії – реперфузії на судини. Так, вірогідне порівняно з початковими значеннями підвищення перфузійного тиску у коронарних судинах та посилення їх опору реєструється лише на 1-й хвилині реперфузії, тоді як вже через 5 хв ці показники повертаються до вихідного рівня. Слід зазначити, що на відміну від контролю, у серцях тварин даної групи після періоду ішемії не відбувається підвищення КДТ, а ТРЛШ залишається практично незмінним. Швидкісні процеси у міокарді протягом усього періоду реперфузії також зазнають вірогідних змін лише на 1-й хвилині цього процесу, залишаючись у подальшому на рівні початкових значень (рис.1, табл.1). Вве-

дення текому сприяє вірогідному, дворазовому порівняно з контролем, збільшенню коефіцієнта роботи серця та зумовлює зменшення кількості аритмій у 1,6 раза порівняно з початковими показниками та у 5,4 раза порівняно з контролем (рис. 2, 3). Попереднє застосування текому також призводило до значного подовження терміну зупинки серця під час ішемії (на 87,7 % щодо контролю) та у 3,7 раза зменшувало термін відновлення повноцінних скорочень (рис. 4). Окремо слід зазначити, що у деяких випадках серця тварин, що отримували теком, взагалі не зупинялися протягом усього періоду ішемії, що свідчило про посилення їх стійкості до ішемічного впливу.

**Таблиця 2. Вміст арахідонової кислоти і продуктів її метаболізму – лейкотриєну C<sub>4</sub> та тромбоксану B<sub>2</sub> у гомогенатах тканини міокарда щурів (M±m; n=4 - 6)**

Показник	Контроль	Ішемія – реперфузія	Введення текому	Теком та ішемія – реперфузія
Арахідонова кислота, нмоль/мг білка	4,11 ± 0,244	17,714 ± 0,291*	1,199 ± 0,154*	1,001 ± 0,091**
Лейкотриєн C <sub>4</sub> , пмоль/мг білка	0,731 ± 0,066	4,690 ± 0,578*	0,470 ± 0,012	0,552 ± 0,072**
Тромбоксан B <sub>2</sub> , пмоль/мг білка	3,055 ± 0,243	10,418 ± 0,146*	0,685 ± 0,095*	0,982 ± 0,166**

\* вірогідно порівняно з контролем; \*\* порівняно з ішемією; P<0,05.

Дослідження зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран показали, що чотиририжневе додавання до раціону тварин препарату теком призводить до модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран у бік заміщення в них ПНЖК з сімейства  $\omega$ -6 на ПНЖК з сімейства  $\omega$ -3. Так, вміст АК у тканині міокарда порівняно з контролем знижувався у 3,4 раза (див.табл.2), а вміст ЕПК та ДГК збільшувався у 6,9 та 1,4 раза (1,59 та 15,0 % щодо 0,23 та 11,1 % відповідно). При цьому співвідношення  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 ПНЖК у мембранах кардіоміоцитів щурів, які отримували теком становило 1 : 2,8 щодо 1 : 3,7 у контролі. Такі зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран супроводжувалися зменшенням продукції ЛТС<sub>4</sub> та ТхВ<sub>2</sub> (див. табл.2) а перекисна резистентність еритроцитів тварин, що споживали теком, підвищувалася у 1,9 раза ( $16,2 \pm 3,6$  порівняно з  $8,5 \pm 3,4$  % у контролі). За даними інших дослідників збільшення вмісту  $\omega$ -3 ПНЖК у складі фосфоліпідів клітинних мембран призводить до утворення таких продуктів, як простагландини 3-ї та ЛТ 5-ї серій [6, 13]. Оскільки серце та судини є головними мішенями для похідних АК, зокрема ЛТС<sub>4</sub> та ТхА<sub>2</sub>,

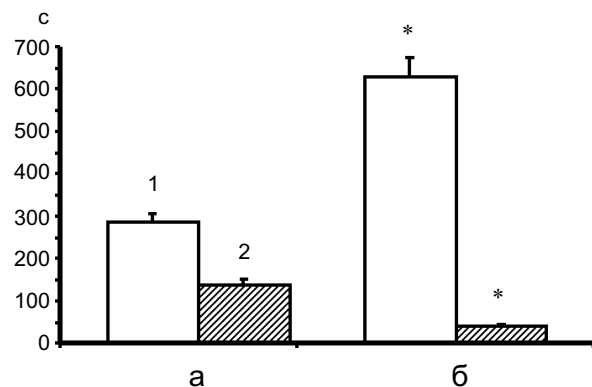


Рис. 4. Час с зупинки серця (1) протягом ішемії та відновлення скорочень у контролі (а) та у тварин, що отримували теком (б).

\* вірогідно порівняно з контролем;  $P < 0,05$

їх утворення у надлишковій кількості за патологічних умов може пригнічувати скоротливість серцевого м'яза, зменшувати коронарний кровотік та посилювати запальну реакцію. Продукти перетворення  $\omega$ -3 ПНЖК не лише відрізняються від похідних АК, а й пригнічують їх синтез [16]. У той час, як метаболітам АК притаманні значні прозапальні, вазоконстрикторні та проагрегантні властивості, продукти, що утворюються з  $\omega$ -3 ПНЖК мають набагато слабші біологічні ефекти [14, 16]. Так, ЛТС<sub>5</sub> має незначний вплив на судини, ТхА<sub>3</sub> на відміну від ТхА<sub>2</sub> є слабким вазоконстриктором та не виявляє проагрегантної дії, однак простагландин І<sub>3</sub> (ПГІ<sub>3</sub>) не лише є аналогом простагландину І<sub>2</sub> (простацикліну), який утворюється з АК, а й посилює його вазодилатуючий вплив на коронарні судини [21]. Дослідження ефектів текому *in vitro* довели, що збільшення  $\omega$ -3 ПНЖК у складі клітинних мембран зумовлює не лише посилення утворення ПГІ<sub>3</sub> та пригнічення утворення ЛТ 4-ї серії, а й призводить до збільшення загальної концентрації простацикліну, завдяки збереженню продукції ПГІ<sub>2</sub>, а баланс простациклін/тромбоксан змінюється на користь дезагрегантної ланки [13]. Автори пояснюють антиагрегантну, вазодилататорну та протизапальну дії текому, який містить  $\omega$ -3 ПНЖК, його конкурентним впливом на ПНЖК з сімейства  $\omega$ -6. Разом з тим літературні відомості про вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на перекисні процеси суперечливі. За даними деяких авторів збільшення вмісту цих ПНЖК у мембранах призводить до зменшення утворення вільних радикалів і посилення ферментної ланки антиоксидантного захисту, зокрема підвищення активності супероксиддисмутази та каталази [7, 17, 20]. Інші дослідники вказують на те, що збільшення ступеня ненасиченості клітинних мембран

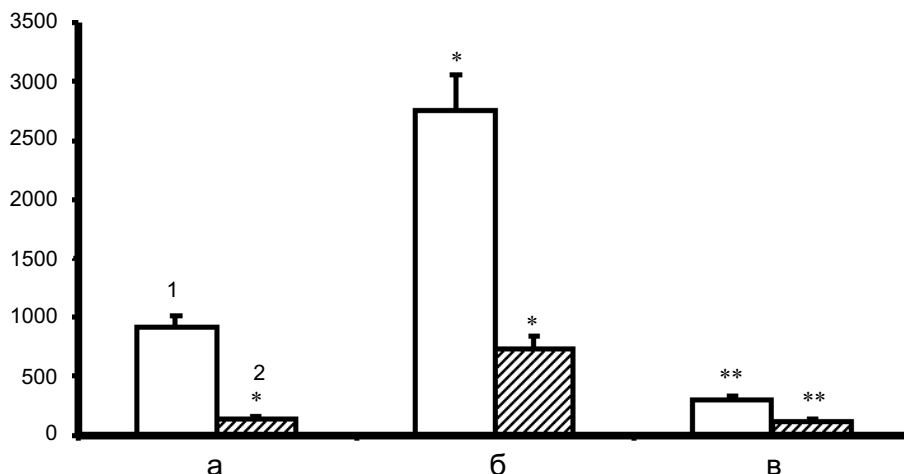


Рис. 5. Інтенсивність хемілюмінесценції (мВ) гомогенатів серця щурів у контролі (а), після ішемії – реперфузії (б) та у тварин, що отримували теком: 1 – амплітуда швидкого спалаху; 2 – інтенсивність випромінювання через 5 хв. \* вірогідно порівняно з контролем;  $P < 0,05$ ; \*\* вірогідно порівняно зі значеннями за умов ішемії – реперфузії;  $P < 0,05$

або не впливає на вільнорадикальні процеси [3], або призводить до їх посилення [10, 18]. У наших дослідженнях інтенсивність і загальна світлосума хемілюмінесценції гомогенатів тканини міокарда тварин, що споживали теком, значно знижувалися (див.рис. 5, 6). Таке зниження інтенсивності хемілюмінесценції, на нашу думку, є не лише наслідком впливу  $\alpha$ -токоферолу, який входить до складу текому як його стабілізатор, а, вірогідно, пов'язане зі зміною жирнокислотного складу мембан і зменшенням вмісту АК, яка є одним із головних субстратів окиснення. Пригнічення вільнорадикальних процесів у гомогенатах тканини міокарда раніше було показане співробітниками нашого відділу при використанні  $\omega$ -3 ПНЖК рослинного походження, які не містили  $\alpha$ -токоферолу [4]. Отримані результати дозволяють стверджувати, що, незважаючи на високий рівень надходження  $\omega$ -3 ПНЖК у організм щурів, концентрація антиоксидантів у раціоні тварин є достатньою для попередження посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Загалом можна стверджувати, що у групі тварин, які отримували теком,

зміна жирнокислотного складу клітинних мембран позитивно вплинула на їхню стійкість до перекисних процесів. Це свідчить на користь того, що препарат теком навіть у значних дозах не ініціює ПОЛ і не виявляє пошкоджувального впливу на мембрани.

Таким чином, можна стверджувати, що збагачення раціону щурів препаратом теком призводить до модифікації жирно-

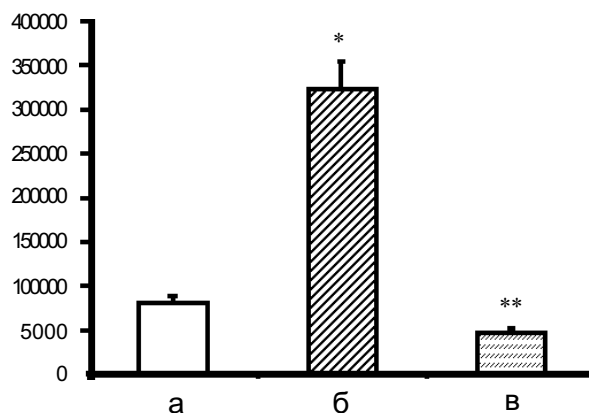


Рис. 6. Загальна світлосума хемілюмінесценції ( $\Sigma_5$ , мВ/с) гомогенатів серця щурів у контролі (а), після ішемії – реперфузії та у тварин, що отримували теком (б). \* вірогідно порівняно з контролем;  $P < 0,05$ ; \*\* вірогідно порівняно зі значеннями за умов ішемії – реперфузії;  $P < 0,05$

кислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран у бік збільшення в них ПНЖК з родини  $\omega$ -3 (ЕПК і ДГК) та зменшення  $\omega$ -6 ПНЖК (зокрема АК). Зміна жирнокислотного складу клітинних мембран призводить до підвищення їх стійкості до окиснення, зменшення утворення активних метаболітів АК – ЛТС<sub>4</sub> та ТхВ<sub>2</sub>, пригнічення вільнорадикальних процесів. Разом з тим  $\omega$ -3 ПНЖК виявляють кардіопротективну дію, яка проявляється зменшенням постішемичних порушень роботи ізольованого серця та антиаритмічним впливом.

**T.V. Kukoba, O.E. Kirilenko, A.M. Shysh, O.O. Moibenko, A.V. Kotsjuruba<sup>1</sup>, O.V. Kharchenko<sup>2</sup>, O.E. Petrenko<sup>2</sup>**

#### **EFFECTS OF MODIFICATION IN FATTY ACID CONTENT OF MEMBRANEUS PHOSPHOLIPIDS ON RESPONSES OF ISOLATED HEART AT ACUTE ISCHEMIA/REPERFUSION**

The aim of this study was to evaluate the effects of a diet supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) and tocopherol, which are the base of a preparation «Tekom», on a composition of myocardial phospholipid fatty acids, as well as on the metabolism of eicosanoids, free radical processes and the contractility of isolated working heart in rats at ischemia/reperfusion. Added to the diet within 4 weeks, «Tekom» induced an increase in the content of omega-3 polyunsaturated fatty acids in membranes of cardiomyocytes, a decrease in vasoactive metabolites of arachidonic acid and limitation of free radical processes. «Tekom» inhibited cardiac arrhythmias in the isolated working hearts of rats and improved the cardiac pump function at ischemia/reperfusion.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, A.V. Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine<sup>1</sup>, Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry National Academy of Sciences of Ukraine<sup>2</sup>, Kiev*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амосова К.М., Коротенко О.В., Широбоков В.П. та ін. Ліпідкоригуюча та імуномодуюча ефективність нового вітчизняного препарату текому при лікуванні нестабільної стенокардії // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 1 – 2. – С. 31 – 36.
2. Верткин А.Л., Ли Е.Д., Пышкина И.А. Роль рыбных пищевых добавок в лечении и профилактике атерогенных дислипидемий // Карди-

ология. – 1994. – **34**, №7 – 8. – С.22 – 28.

3. Дудаев В.А., Аббуд А., Иванов А.С. Влияние полиненасыщенных жирных кислот на функциональные свойства тромбоцитов и перекисное окисление липидов у пациентов с ишемической болезнью сердца // Там же. – 1987. – **27**, №6. – С. 79 – 83.
4. Квочіна Л.І., Гумановська Л.В., Марченко Г.І. та ін. Протекторний вплив  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот на діяльність ізольованого серця щура під час ішемії – реперфузії міокарда // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, № 1 – 2. – С. 98 – 108.
5. Кейтс М. Техника липидологии. – М.: Мир, 1975. – 322 с.
6. Омега-3 ПНЖК. Новый лекарственный препарат теком. – К., 1996. – 124 с.
7. Погожева А.В., Мартынова Е.И., Самсонов Т.А. и др. Влияние диеты с полиненасыщенными жирными кислотами на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с ишемической болезнью сердца, гиперлипипротеемией и гипертонической болезнью // Вопр. питания. – 1994. – № 4. – С. 40 – 42.
8. Покровский А.А., Абрамов А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов // Там же. – 1964. – № 6. – С. 44 – 49.
9. Пыж М.В., Грацианский Н.А., Добровольский А.Б. Влияние диеты, обогащенной  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами, на показатели фибринолитической системы крови у больных на начальных стадиях ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1993. – **33**, №6. – С.21 – 25.
10. Сазонтова Т.Г., Фу С.Т., Белкина Л.М. и др. Влияние диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами на систему транспорта Ca<sup>2+</sup> в саркоплазматическом ретикулуме миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – **116**, №10. – С. 350 – 352.
11. Тимошин А.А., Лакомкин В.Л., Рууге Э.К. Свободнорадикальные центры в ткани изолированного миокарда крысы в условиях перфузии безсубстратным раствором с нормальной оксигенацией // Биофизика. – 1996. – **41**, вып. 6. – С. 1305 – 1308.
12. Титов В.Н. Биологическое обоснование применения полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 в профилактике атеросклероза // Вопр. питания. – 1999. – № 3. – С. 34 – 41.
13. Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Ячник А.І. та ін. Вплив препарату теком на метаболізм арахідонової кислоти у хворих з хронічним легеневим серцем // Журн. АМН України. – 1999. – **5**, № 5. – С. 772 – 777.
14. Agren J.J., Vaisanen S., Hanninen O. et al. Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 1997. – **57**, №4-5. – P. 419 – 421.



15. Endres S., von Schacky C. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis // Curr. Opin. Lipidol. – 1996. – 7, №1. – P. 48 – 52.
16. Ewart H.S., Cole L.K., Kralovec J. et al. Fish oil containing phytosterol esters alters blood lipid profiles and left ventricle generation of thromboxane a<sub>2</sub> in adult guinea pigs // J. Nutr. – 2002. – 132, №6. – P. 1149 – 1152.
17. Frenoux J.M., Prost E.D., Belleville J.L., Prost J.L. A polyunsaturated fatty acid diet lowers blood pressure and improves antioxidant status in spontaneously hypertensive rats // J. Nutr. – 2001. – 131, №1. – P. 39 – 45.
18. Johansen O., Seljeflot I., Hostmark A.T., Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 1999. – 19, № 7. – P. 1681 – 1686.
19. Holub B.J. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care // CMAJ. – 2002. – 166, № 5. – P. 608 – 615.
20. Husveth F., Manilla H.A., Gaal T. et al. Effects of saturated and unsaturated fats with vitamin E supplementation on the antioxidant status of broiler chicken tissues // Acta. Vet. Hung. – 2000. – 48, №1. – P. 69 – 79.
21. Kinsella J.E. Effects of polyunsaturated fatty acids on factors related to cardiovascular disease // Amer. J. Cardiol. – 1987. – 30, №12. – P. 23G – 32G.
22. McLennan P.L., Dallimore J.A. Dietary canola oil modifies myocardial fatty acids and inhibits cardiac arrhythmias in rats // J. Nutr. – 1995. – 125, №4. – P. 1003 – 1009.
23. Nair S.S., Leitch J.W., Falconer J., Garg M.L. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action // J. Nutr. – 1997. – 127, №3. – P. 383 – 393.
24. Sanders T.A., Oakley F.R., Miller G.J. et al. Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and hemostatic factors // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. – 1997. – 17, №12. – P. 3449 – 3460.
25. Takahashi Y., Reddy G.R., Veda N. et al. Arachidonate 12-lipoxygenase of platelet-type in human epidermal cells // J. Biol. Chem. – 1993. – 268, № 22. – P.16443 – 16448.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України,  
Київ;*

*Ин-т біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України, Київ;*

*Ин-т біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 8.07.2003*