

Т.В. Кукоба, А. М. Шиш, О. О. Мойбенко, А.В.Коцюруба, О.В.Харченко

Вплив α -ліноленової кислоти на діяльність ізольованого серця щура при гострій ішемії–реперфузії міокарда

Исследовано влияние α -линоленовой кислоты (α -ЛК, ω -3 полиненасыщенная жирная кислота – ПНЖК растительного происхождения) на жирнокислотный состав фосфолипидов клеточных мембран, свободнорадикальные процессы и активность антиоксидантных ферментов в контроле и после ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы. Показано, что прибавление ω -3 ПНЖК к рациону животных в течение 4 нед приводит к изменению жирнокислотного состава клеточных мембран в сторону увеличения содержания ω -3 ПНЖК, уменьшению содержания арахидоновой кислоты и снижению образования ее метаболитов – лейкотриена C_4 и тромбоксана A_2 . Изменение жирнокислотного состава мембран кардиомиоцитов при помощи α -ЛК оказывает кардиопротективное действие на изолированное сердце при ишемии–реперфузии, а именно улучшает функциональные показатели работы сердца, предотвращает вазоконстрикцию, выявляет антиаритмический эффект. Модификация жирнокислотного состава фосфолипидов мембран клеток миокарда при ишемии-реперфузии изолированного сердца сопровождается ингибированием свободнорадикальных процессов, уменьшением содержания в ткани миокарда диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, а также снижением показателей хемилюминесценции. Наряду с этим увеличение содержания в мембранах кардиомиоцитов ω -3 ПНЖК оказывает благоприятное влияние на состояние ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы, предотвращая снижение их активности в условиях ишемии-реперфузии изолированного сердца.

ВСТУП

Нині значна увага дослідників приділяється вивченню ролі препаратів природного походження для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань. Особливе місце серед них займають поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) із сімейства ω -3, до яких належать α -ліноленова (α -ЛК), ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова (ДГК) кислоти. У епідеміологічних дослідженнях показано, що вживання, так званих, „морських” ω -3 ПНЖК, а саме ЕПК і ДГК, які у значній кількості містяться у риб'ячому жирі, корелює зі зниженням частоти розвитку ішемічної хвороби серця, гострого

інфаркту міокарда, атеросклерозу та обмеженням випадків смертності від цих захворювань [7, 15, 16, 19, 21, 24]. Встановлено, що ПНЖК з сімейства ω -3 здатні конкурентно заміщувати у фосфоліпідах клітинних мембран арахідонову кислоту (АК). Наслідком такої зміни у жирнокислотному складі фосфоліпідів мембран клітин є обмеження утворення біоактивних ейкозаноїдних похідних АК, які погіршують перебіг захворювань серцево-судинної системи, оскільки лейкотриєнам і тромбоксанам, що утворюються з ω -3 ПНЖК, притаманна не лише менша біологічна активність, а й інша спрямованість біологічних ефектів [15, 22, 26]. Однак багато питань

© Т.В. Кукоба, А. М. Шиш, О. О. Мойбенко, А.В.Коцюруба, О.В.Харченко

щодо механізмів впливу ω -3 ПНЖК на серцево-судинну систему все ще залишаються нез'ясованими. Слід зазначити, що більшість експериментальних робіт та епідеміологічних досліджень було проведено з використанням ЕПК і ДГК, тобто ω -3 ПНЖК тваринного походження. Водночас є достатня кількість рослинних олій, зі значним вмістом α -ЛК. Саме тому вельми актуальною є розробка та дослідження препаратів з олій рослинного походження, що вміщують ПНЖК типу ω -3 [16]. Нині в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України отримано нову субстанцію, що містить ω -3 ПНЖК з рослинної сировини (α -ЛК), вплив якої практично не вивчений.

Метою нашої роботи було вивчення впливу модифікації жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран клітин міокарда за допомогою ω -3 ПНЖК рослинного походження (α -ЛК) на перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), активність ферментів антиоксидантного захисту та функціональні показники роботи серця за умов ішемії–реперфузії ізольованого міокарда щурів.

МЕТОДИКА

У дослідах використано самців-щурів лінії Вістар масою 250–300 г, яких було розподілено на 4 групи по 10–12 тварин у кожній. До I групи (контроль) входили інтактні тварини, що утримувалися на стандартному раціоні віварію. Тварини, серця яких піддавали впливу ішемії–реперфузії склали II групу. Тваринам III і IV груп протягом 4 тиж до стандартного раціону додавали субстанцію, збагачену α -ЛК, з розрахунку 0,1 мг/100 г маси. Серця щурів IV групи також піддавали впливу ішемії–реперфузії. Експерименти було виконано з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986). Щурів анестезували уретаном (1,9 г/кг), швидко вилучали серця, які перфузували ретроградно за класичним методом Лан-

гендорфа стандартним бікарбонатним буферним розчином Кребса–Хензелейта в умовах спонтанних скорочень з 20-хвилинною ішемією та 40-хвилинною реперфузією [3]. Швидкість перфузуючого потоку (10,0–12,0 мл/хв) контролювали перистальтичним насосом на рівні, що забезпечував підтримання перфузійного тиску в коронарних судинах близько 70 мм рт. ст. (вихідні значення). Перфузуючий розчин фільтрували та насичували газовою сумішшю, що містить 95 % O_2 та 5 % CO_2 . Перфузійну систему терморегулювали на рівні 37°C. Реєстрували перфузійний тиск у коронарних судинах, кінцево-діастолічний тиск, тиск, що розвиває лівий шлуночок серця (розраховували як різницю між систолічним тиском у лівому шлуночку серця та кінцево-діастолічним тиском) і його першу похідну – dp/dt . Реєстрацію здійснювали за допомогою приладу “Mingograf-34” (“Elema”, Швеція). 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. Визначення вмісту ω -3 (α -ЛК, ЕПК і ДГК) та ω -6 ПНЖК лінолевої кислоти (ЛК) та АК у мембранах клітин проводили за методом вискоефективної рідинної зворотної хроматографії з використанням рефрактометричного детектора [1]. Вміст ω -3 та ω -6 ПНЖК виражали у відсотковому співвідношенні до загального вмісту жирних кислот (насичених і ненасичених), який приймали за 100 %. Спектрофотометричним методом у гомогенаті тканини міокарда вимірювали вміст вільної АК [28]. За допомогою РІА-методу з використанням добірок реактивів фірм “Du pont” та “Amersham” ($[^3H]$ -ЛТС₄ та $[^3H]$ -ТxB₂ RIA kit відповідно) визначали концентрацію метаболітів АК – лейкотриєну C₄ (ЛТС₄) і тромбоксану B₂ (ТxB₂), який є стабільним метаболітом короткоживучого тромбоксану A₂. У гомогенаті тканини міокарда ме-

тодом хемілюмінесценції, індукованої 2%-м розчином перекису водню, визначали загальну продукцію вільних радикалів за такими показниками, як амплітуда швидкого спалаху, інтенсивність випромінювання через 5 хв та загальна світлосума випромінювання за 5 хв. Біохімічними методами визначали вміст продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) [4], малонового діальдегіду (МДА) [5] та активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) [6] та каталази [2]. Вміст білка у гомогенаті визначали за методом Бредфорда [9]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу субстанції, збагаченої α -ЛК рослинного походження, на жирнокислотний склад фосфоліпідних мембран клітин серця показали, що вже через 2 тиж від початку споживання рослинної субстанції спостерігається тенденція до збільшення вмісту α -ЛК. Одночасно у тварин III групи спостерігається зменшення вмісту АК, однак ці зміни жирнокислотного складу ще не є вірогідними. Після вживання ω -3 ПНЖК рослинного походження протягом 4 тиж, було встановлено, що вміст ПНЖК з сімейства ω -6 – ЛК та АК у тканині міокарда порівняно з контролем у гомогенатах сердець тварин III групи знижу-

вався у 1,5 та 1,7 раза, а вміст ω -3 ПНЖК – а-ЛК та ЕПК підвищувався у 1,5 та 3,5 раза відповідно (табл.1). При цьому співвідношення ω -3/ ω -6 ПНЖК у мембранах кардіоміоцитів контрольних щурів було 1 : 4,1, а у щурів, які отримували α -ЛК з рослинної сировини (III група) – 1 : 2,5. Слід зазначити, що особливо виражені зміни жирнокислотного складу клітинних мембран після прийому ω -3 ПНЖК рослинного походження спостерігались у тканині печінки (табл. 2). Так, вміст АК у тварин III групи при застосуванні рослинної ω -3 ПНЖК порівняно з контролем зменшувався у 1,9 раза, а ЛК – у 1,6 раза. При цьому вміст α -ЛК вірогідно підвищувався у 13,5 раза, а ЕПК – у 10,6 раза. Співвідношення ω -3/ ω -6 ПНЖК у мембранах гепатоцитів контрольних щурів було 1 : 5,2, а у тварин, які отримували α -ЛК – 1 : 1,14. Отримані нами результати збігаються з літературними даними, які свідчать про те, що ПНЖК сімейства ω -3 інкорпуються у фосфоліпіди та вбудовуються в мембрани клітин різних органів, витісняючи при цьому із фосфоліпідів ω -6 ПНЖК – ЛК та АК [12, 14, 26, 29]. Окрім того, у інших дослідженнях було показано, що при додаванні ω -3 ПНЖК знижується не тільки співвідношення ω -6/ ω -3, але і співвідношення АК/ЕПК [12, 31]. Дані літератури свідчать, про те, що при зрушенні співвідношення АК/ЕПК на користь АК у хворих із гострим інфарктом міокарда, підвищується ризик виникнення

Таблиця 1. Вміст (%) ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот у мембранах кардіоміоцитів щурів після 4-тижневого споживання α -ліноленової кислоти та після ішемії-реперфузії ізольованого серця (M \pm m)

Жирні кислоти	I група (n=12)	II група (n=10)	III група (n=10)	IV група (n=10)
Лінолева (C 18:2; ω -6)	24,27 \pm 1,0	24,65 \pm 1,62	16,15 \pm 2,38*	15,67 \pm 1,75* **
Ліноленова (C 18:3; ω -3)	0,76 \pm 0,19	0,69 \pm 0,12	1,18 \pm 0,25	1,14 \pm 0,25
Арахідонова (C 20:4; ω -6)	23,42 \pm 0,93	33,08 \pm 0,60	13,68 \pm 0,71*	15,14 \pm 1,30* **
Ейкозапентаєнова (C 20:5; ω -3)	0,23 \pm 0,06	0,33 \pm 0,20	0,80 \pm 0,06*	0,80 \pm 0,06* **
Докозагексаєнова (C 22:6; ω -3)	10,65 \pm 0,94	11,51 \pm 0,11	10,05 \pm 0,44	13,23 \pm 3,13
Σ ω -3	11,64 \pm 0,99	12,53 \pm 0,43*	12,03 \pm 0,75	15,17 \pm 3,44*
Σ ω -6	47,69 \pm 1,93	57,73 \pm 2,22*	29,83 \pm 3,09	30,81 \pm 3,05*

Примітка. Тут і в табл. 2, 3 * P<0,05 порівняно з контролем; ** порівняно з ішемією.

Таблиця 2. Вміст (%) ω -3 і ω -6 поліненасичених жирних кислот у мембранах гепатоцитів щурів після 4-тижневого споживання α - ліноленової кислоти ($M \pm m$)

Жирні кислоти	I група (n=12)	III група (n=10)
Лінолева (C 18:2; ω -6)	17,80 \pm 0,4	11,43 \pm 0,60*
Ліноленова (C 18:3; ω -3)	0,75 \pm 0,26	10,15 \pm 0,33*
Арахідонова (C 20:4; ω -6)	24,90 \pm 0,21	13,40 \pm 0,30*
Ейкозапентаєнова (C 20:5; ω -3)	0,38 \pm 0,60	4,03 \pm 0,15*
Докозагексаєнова (C 22:6; ω -3)	7,13 \pm 0,94	7,54 \pm 0,40*
Σ ω -3	8,26 \pm 0,70	21,72 \pm 0,60*
Σ ω -6	42,70 \pm 0,30	24,83 \pm 0,23*

фібриляції шлуночків і раптової смерті через підвищення електричної нестабільності серця [17, 23]. Деякі автори пропонують розглядати співвідношення АК/ЕПК як маркер фактора ризику раптової смерті та діагностичний показник [23]. У наших дослідах споживання α -ЛК рослинного походження призводило до зменшення його співвідношення у тканині серця щурів більше ніж у 5 разів як за нормальних умов (III група), так і після ішемії–реперфузії (IV група тварин). Слід зазначити також, що вміст ДГК у тканині міокарда щурів не зазнавав суттєвих змін. На нашу думку, найвірогіднішим поясненням цього може бути те, що ДГК у організмі під впливом ферментів-десатураз дуже швидко метаболізується у більш стійку ЕПК [10, 29], що, у нашому випадку, додатково підтверджується суттєвим (у 3,5 раза у міокарді та у 10,6 раза у печінці) збільшенням вмісту останньої (див. табл. 1, 2). Відомо, що АК є основним субстратом для синтезу ейкозаноїдів. Продукти перетворення АК – лейкотриєни, простагландини та тромбосани мають потужні біологічні ефекти та можуть впливати на перебіг патологічних процесів, зокрема виявляють протромботичну, проагрегантну, прозапальну та вазоконстрикторну дію [10, 11, 25, 27, 30]. ПНЖК з сімейства ω -3, заміщуючи АК у фосфоліпідах клітинних мембран, можуть впливати не лише на синтез ейкозаноїдів, а й на перебіг патологічних процесів у серцево-судинній системі, оскільки лейкотриєнам і тромбосанам, що утворюються з ω -3 ПНЖК, на відміну від

похідних АК, притаманна не лише менша біологічна активність, а й інша спрямованість біологічних ефектів [11, 27, 30]. Наші дослідження показали, що ішемія та наступна реперфузія призводили до збільшення вмісту вільної АК у гомогенатах тканини серця тварин II групи у 3,5 раза, тоді як в серцях з модифікованими мембранами її вміст за нормальних умов (III група тварин) зменшувався у 1,9 раза, а після ішемії–реперфузії міокарда (IV група) порівняно з показниками у II групі – у 2,4 раза (рис. 1). Чотиритижневе застосування ω -3 ПНЖК рослинного походження разом із зменшенням вмісту в мембранах клітин міокарда АК особливо після ішемії–реперфузії (IV група) призводить до супут-

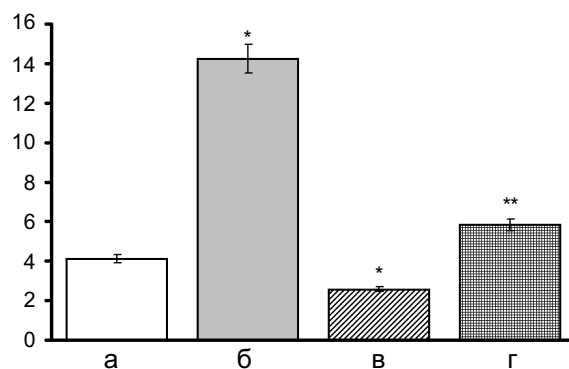


Рис. 1. Вміст вільної арахідонової кислоти у гомогенаті тканини міокарда щурів у контролі (а), після ішемії–реперфузії (б), після 4-тижневого споживання α -ліноленової кислоти (в) та після 4-тижневого споживання α -ліноленової кислоти та ішемії – реперфузії ізольованого серця (г).

Тут і на рис. 2–5 * $P < 0,05$, порівняно з контролем; ** порівняно з ішемією

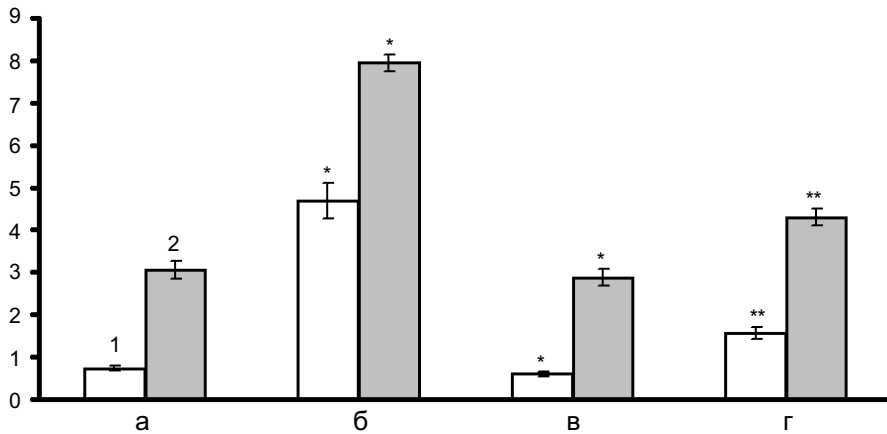


Рис. 2. Вміст лейкотриєну C₄ (1) та тромбоксану B₂ (2) у гомогенаті тканини міокарда щурів у контролі (а), після ішемії–реперфузії (б), після 4-тижневого споживання α -ліноленої кислоти (в) і після 4-тижневого споживання α -ліноленої кислоти та ішемії–реперфузії ізольованого серця (г)

нього зменшення продукції LTC₄ і TxB₂ у порівнянні з контролем у 3 та 1,9 рази відповідно (рис. 2). Наслідком такої зміни жирнокислотного складу мембран кардіоміоцитів після споживання рослинних ω -3 ПНЖК і зменшення синтезу вазоактивних метаболітів АК є підвищення стійкості ізольованих сердець щурів до ішемічного впливу.

Збагачення раціону тварин на α -ЛК позитивно вплинуло на роботу ізольованого серця, яке піддавали ішемії–реперфузії (рис. 3). Так, час до максимального зниження скоротливої активності міокарда при то-

тальній ішемії серця у тварин, що споживали α -ЛК (IV група), був значно тривалішим (10,20 хв \pm 3,11 хв), ніж у тварин II групи (4,77 хв \pm 0,57 хв). Разом з тим термін відновлення повноцінних серцевих скорочень при реперфузії у IV групі був значно коротшим (0,44 \pm 0,10 порівняно з 2,29 хв \pm 0,35 хв у II групі відповідно, P<0,05). У серцях тварин IV групи зниження тиску, що розвиває лівий шлуночок на 15-й хвилині реперфузії було незначним (на 11,5 % нижче від початкового), тоді як у серцях тварин II групи він був нижчим від вихідного значення на 42,57 %. Швидкісні

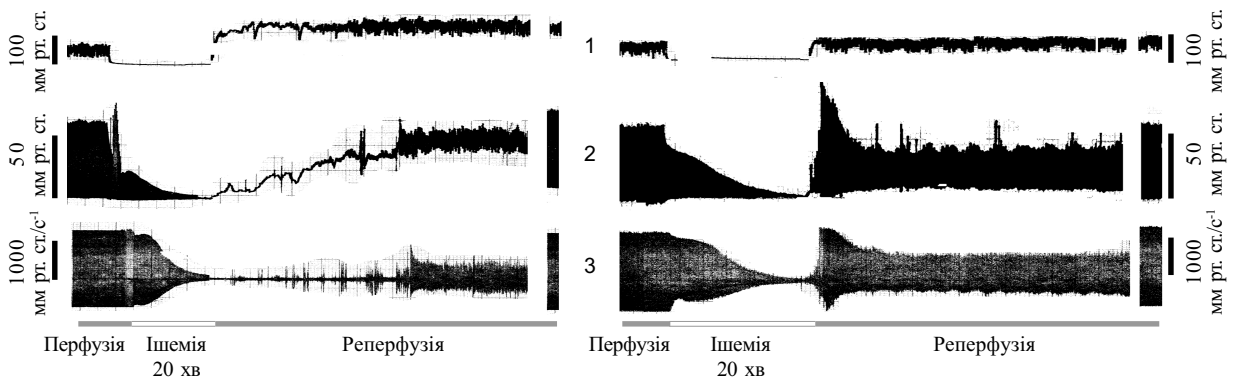


Рис. 3. Ішемія–реперфузія ізольованого серця щура (а) та після 4-тижневого споживання α -ліноленої кислоти (б): I – перфузійний тиск у коронарних судинах; II – тиск, що розвиває лівий шлуночок серця; III – перша похідна dP/dt

процеси в серцевому м'язі щурів IV групи також відновлювалися краще. Так, швидкість скорочення ($dP/dt+$) та розслаблення ($dP/dt-$) у серцевому м'язі на 30-й хвилині реперфузії практично поверталися до вихідних значень і залишалися стійкими до кінця експерименту, тоді як у серцях тварин II групи все ще залишалися вірогідно нижчими від них. Особливо слід відмітити, що КДТ у серцях тварин з IV групи практично відразу після початку скорочень при відновленні перфузії встановлюється на початкових значеннях, а незначне його підвищення спостерігали тільки у поодиноких випадках. Попереднє застосування рослинних ω -3 ПНЖК також запобігало розвиткові коронароконтракції при реперфузії ізолюваного серця щурів (див. рис. 3), а перфузійний тиск у коронарних судинах у реперфузійний період не перевищував вихідних значень. Слід також наголосити, що вони виявляли антиаритмічну дію. У наших дослідженнях 4-тижневе споживання тваринами субстанції, збагаченої α -ЛК рослинного походження, призводило до зниження кількості аритмій, індукованих ішемією-реперфузією, у 3,8 раза у порівнянні з аналогічними показниками у II групі: $6,46 \pm 0,98$ порівняно з $24,57 \pm 0,85$ аритмій за 1 хв ($P < 0,05$).

Таким чином, було встановлено, що модифікація мембран клітин за допомогою α -ЛК призводить до підвищення резистентності серця до ішемічно-реперфузійних пошкоджень. Показане нами пригнічення вільнорадикальних процесів у ішемізованому міокарді, на нашу думку є, одним з можливих механізмів кардіопротективного впливу α -ЛК, оскільки порушення цілісності або функцій клітинних мембран відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Відомо, що вільнорадикальні (перекисні) процеси є одним з універсальних механізмів пошкодження за умов будь-якої патології. Літературні відомості про вплив ω -3 ПНЖК на перекисні процеси

за даними різних авторів є суперечливими [8, 13, 18, 20, 26, 32]. У наших дослідженнях було показано, що зміна жирнокислотного складу фосфоліпідів клітинних мембран під впливом рослинних ω -3 ПНЖК не викликає вірогідних змін вмісту продуктів ПОЛ у гомогенаті тканини міокарда за нормальних умов (III група тварин). Однак ішемія-реперфузія ізолюваних сердець щурів, що споживали ω -3 ПНЖК (IV група), супроводжується вірогідним зменшенням концентрації продуктів ПОЛ (ДК і МДА) у гомогенаті тканини міокарда відносно показників у тварин II групи. Так, вміст ДК і МДА у гомогенаті тканини міокарда після ішемії-реперфузії у серцях тварин з модифікованими мембранами знижувався у 2,9 і 2,7 раза відповідно (рис. 4, а, б). Показники інтенсивності хемілюмінесценції, які віддзеркалюють процеси утворення вільних радикалів, відносно контролю у тварин, що

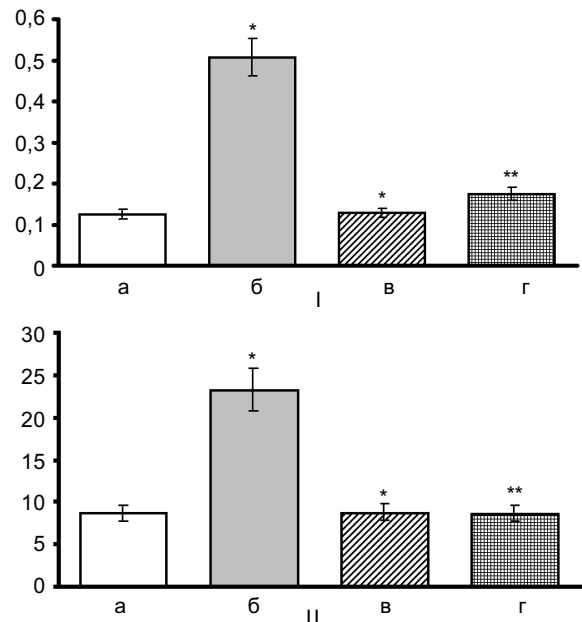


Рис. 4. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів (I) та малонового діальдегіду (II) у гомогенаті тканини міокарда щурів у контролі (а), після ішемії-реперфузії (б), після 4-тижневого споживання α -ліноленової кислоти (в) та після 4-тижневого споживання α -ліноленової кислоти та ішемії-реперфузії ізолюваного серця (г)

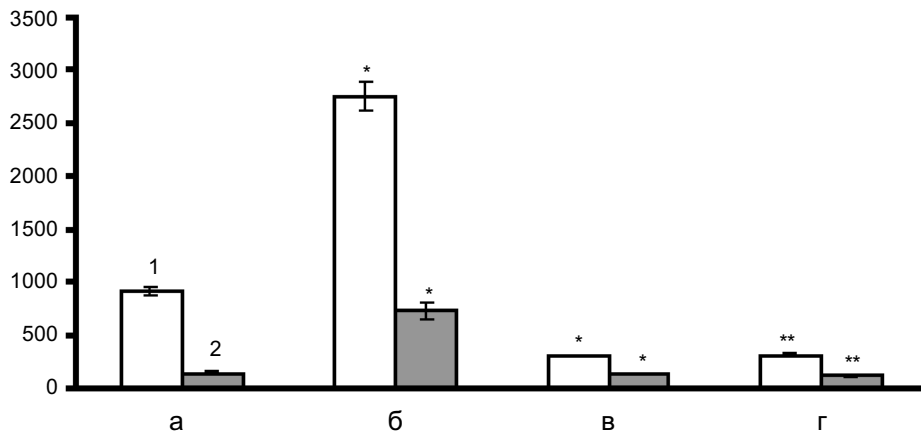


Рис. 5. Інтенсивність хемілюмінесценції гомогенатів тканини міокарда щурів у контролі (а), після ішемії–реперфузії (б), після 4-тижневого споживання α -ліноленої кислоти (в) та після 4-тижневого споживання α -ліноленої кислоти та ішемії–реперфузії ізольованого серця (г); 1 – амплітуда швидкого спалаху; 2 – інтенсивність випромінювання через 5 хв

споживали α -ЛК, у середньому знижувалися на 60 % (рис. 5), а загальна світлосума хемілюмінесценції була нижчою на 40 % ($P < 0,05$). Показники хемілюмінесценції гомогенатів міокарда відносно аналогічних показників за умов ішемії–реперфузії (II група) у тварин IV групи були зниженими на 95 % ($P < 0,05$; див. рис. 5). Таке суттєве пригнічення інтенсивності процесів ПОЛ у гомогенатах сердець тварин, що споживали ω -3 ПНЖК рослинного походження, після ішемії–реперфузії супроводжувалося підвищенням активності ключових ферментів антиоксидантного захисту – СОД та каталази. У той час як ішемія–реперфузія у серцях тварин II групи супроводжувалася пригніченням активності цих ферментів, у серцях тварин, що попередньо споживали α -ЛК (IV група), ці показники зоставалася на рівні контролю (табл. 3).

Таким чином, отримані результати свідчать, що зміна жирнокислотного складу мембран клітин міокарда внаслідок споживання тваринами ω -3 ПНЖК рослинного походження (α -ЛК) справляє виражений кардіопротективний вплив, який проявляється через антиаритмічний ефект і значне поліпшення функціонування ізольованого серця щура у реперфузійний період. Модифікація жирнокислотного складу клітинних мембран за допомогою α -ЛК позитивно впливає на їх стійкість до перекисних процесів, призводить до пригнічення продукції вільних радикалів і посилення ферментної ланки антиоксидантного захисту та, як наслідок, обмеження розвитку окисного стресу. Зменшення кількості вільної АК та її метаболітів (ЛТС_4 і TxB_2) є складовою частиною кардіопротективної дії рослинної ω -3 ПНЖК за умов ішемії–реперфузії ізольованого серця.

Таблиця 3. Активність ферментів антиоксидантної системи у гомогенаті тканини міокарда щурів після 4-тижневого споживання α -ліноленої кислоти та після ішемії–реперфузії ізольованого серця щура ($M \pm m$)

Активність ферментів	I група (n=12)	II група (n=10)	III група (n=10)	IV група (n=10)
Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка	2,94±0,27	1,52±0,14*	2,01±0,19*	2,93±0,07**
Каталаза, ммоль/хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	96,37±6,51	54,45±9,34*	68,38±9,57	107,32±17,67**

**T.V. Kukoba, A. M. Shysh, A.A. Moybenko,
A.V.Kotsyuruba, O.V.Kcharchenko**

THE EFFECTS OF 6-LINOLENIC ACID ON THE FUNCTIONING ISOLATED HEART DURING ISCHEMIA/REPERFUSION

Many studies indicate that dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) have the cardioprotective properties. But majority of experiments were carried out with using omega-3 PUFAs from marine fish oil. The purpose of this study was to determine effects of the plant-derived omega-3 PUFA (alpha-linolenic acid (a-LA) on post-ischemic myocardial dysfunction, lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity. Male Wistar rats (250-300 g) were divided into 4 groups (n = 10-12 each). In control group (1) were intact rats. The hearts from 2-nd group of animal were exposed to 20 min of global ischemia followed by 40 min reperfusion according to the Langendorff technique. The 3-rd and 4-th groups of animal received of the plant-derived oil (a-LA), which is a precursor of eicosapentaenoic acid and was used as a dietary supplement in dose 0.1 mg/kg per day for 4 weeks. The hearts from 4-th group of animal were also exposed to ischemia/reperfusion. Analysis of myocardial phospholipid fatty acid content showed that consumption of the plant-derived 6-LA for 4 weeks changes fatty acid profile through incorporation of 6-LA in cell membranes. It also reduced content of omega-6 PUFAs in membrane phospholipids. In 3-rd group content of a-LA and EPA were increased by 1.5- and 3.5-times, respectively, whereas content of AA was reduced by 1.7-times. The development of ischemia/reperfusion in 2-nd group caused increase of free AA content in heart tissue by 3.5-times, whereas in 4-th group this increase was only by 1.4-time. Ischemia/reperfusion of the isolated rat heart in 4-th group was accompanied by reduced leukotriene C₄ and thromboxane B₂ production in 3-times and 1.9-times, respectively in comparison to 2-nd group. The time of myocardial function recovery after ischemia (heart rate, left ventricular development pressure), was shorter compare to 2-nd group. Also in 4-th group end-diastolic pressure and coronary perfusion pressure during reperfusion period were significantly lower. Dietary omega-3 PUFAs resulted in remarkable decrease of reperfusion arrhythmias in 4-th group (in 3.8-times) and limited the oxidative stress through decrease free radical and lipid peroxidation production. In this group of animals the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase) after ischemia/reperfusion were higher than in 2-nd group. We suggest that dietary supplement of the plant-derived α-LA for 4 weeks have cardioprotective effects similar to the effects of fish oil.

O.O.Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кейтс М. Техника липидологии. - М.: Мир, 1975. - 322 с.
2. Королюк М.А., Иванова А.И., Майорова И.Т., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело - 1988. - № 1. - С. 16-19.
3. Кукоба Т.В., Кириленко О.С., Шиш А.М. та ін. Вплив модифікації жирнокислотного складу мембран фосфоліпідів на функціональний стан ізольованого серця при гострій ішемії-реперфузії міокарда // Фізіол. журн. - 2003. - **49**, № 5. - С. 63-71.
4. Соболева М.К., Шараров В.И. Диагностическая и прогностическая значимость определения диеновых конъюгатов в плазме больных сепсисом // Клин. лаб. диагностика. - 1992. - № 9-10. - С. 15-18.
5. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. - В кн.: Совр. методы в биохимии / Под ред. Ореховича В.Н. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-67.
6. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело - 1985. - № 11. - С. 678-681.
7. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J. et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death // N. Engl. J. Med. - 2002 - **346**, № 15. - P. 1113-1118.
8. Ando K., Nagata K., Yoshida R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on lipid peroxidation of rat organs // Lipids. - 2000 - **35**, №4. - P. 401-407.
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitative of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding // Anal. Biochem. - 1976. - **72**, №1. - P. 242-254.
10. Dietary docosahexaenoic acid is retroconverted in man to eicosapentaenoic acid, which can be quickly transformed to prostaglandin I₃ // Prostaglandins. - 1987. - **34**, №3. - p. 367-375.
11. Fischer S., Weber P.C. Thromboxane (TX)A₃ and prostaglandin (PG)I₃ are formed in man after dietary eicosapentaenoic acid: identification and quantification by capillary gas chromatography-electron impact mass spectrometry // Biomed. Mass. Spectrom. - 1985 - **12**, №9. - p. 470-476.
12. Fontani G., Corradeschi F., Felici A. et al. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects // Eur. J. Clin. Invest. - 2005. - **35**, № 11. - p. 691-699.
13. 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.
14. Holub B.J. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care // CMAJ. - 2002. - **166**, № 5. - P. 608-615.

15. Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // JAMA. - 2002. - **287**, №14. - P. 1815-1821.
16. Hu F.B., Manson J.E., Willett W.C. Types of Dietary Fat and Risk of Coronary Heart Disease // J. Amer. Coll. Nutr. - 2001 - **20**, № 1. - P. 5-19.
17. Kinoshita I., Itoh K., Nishida-Nakai M. et al. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction-enhanced cardiac microsomal (Ca(2+)-Mg²⁺)-ATPase activity // Jap. Circulat. J. - 1994 - **58**, №12. - P. 903-912.
18. Korpela R., Seppo L., Laakso J. et al. Dietary habits affect the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation // Eur. J. Clin. Nutr. - 1999. - **53**, № 10. - P. 802-807.
19. Kromhout D., Feskens E.J.M., Bowles C.H. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in an elderly population // Int. J. Epidemiol. - 1995. - **24**, № 2. - p. 340-345.
20. Mori T.A., Woodman R.J., Burke V. et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects // Free Radic. Biol. Med. - 2003. - **35**, №7. - P. 772-781.
21. 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.
22. Oudot F., Cordelet C., Sergiel J.P., Grynberg A. Polyunsaturated fatty acids influence prostanoid synthesis in vascular endothelial cells under hypoxia and reoxygenation // Int. J. Vitam. Nutr. Res. - 1998. - **68**, № 4. - P. 263-271.
23. Rupp H., Wagner D., Rupp T. et al. Risk stratification by the «EPA+DHA level» and the «EPA/AA ratio» focus on anti-inflammatory and antiarrhythmogenic effects of long-chain omega-3 fatty acids // Herz. - 2004 - **29**, №7. - P. 673-685.
24. Simopoulos A.P. Essential fatty acids in health and chronic disease // Amer. J. Clin. Nutr. - 1999. - **70**, Suppl. 3. - P. 560S-569S.
25. Smith W.L. Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil // Curr. Opin. Cell. Biol. - 2005 - **17**, №2. - P. 174-182.
26. Song J.Y., Fujimoto K., Miyazawa T. Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils // J. Nutr. - 2000. - **130**, №12. - P. 3028-3033.
27. Strasser T., Fischer S., Weber P.C. Inhibition of leukotriene B4 formation in human neutrophils after oral nafazatom (Bay g 6575) // Biochem. Pharmacol. - 1985. - **34**, №11. - P. 1891-1894.
28. Takahashi Y., Reddy G.R., Veda N. Et al. Arachidonate 12-lipoxygenase of platelet-type in human epidermal cells // J. Biochem. - 1993. - **268**, №22. - P. 16443-16448.
29. Vidgren H.M., Agren J.J., Schwab U. et al. Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men // Lipids. - 1997. - **32**, № 7. - P. 697-705.
30. Yang P., Chan D., Felix E. et al. Formation and antiproliferative effect of prostaglandin E(3) from eicosapentaenoic acid in human lung cancer cells // J. Lipid Res. - 2004 - **45**, №6. - P. 1030-1039.
31. Young G.S., Conguer J.A., Thomas R. Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder // Reprod. Nutr. Dev. - 2005 - **45**, №5. - P. 549-558.
32. Yuan Y.V., Kitts D.D. Dietary (n-3) fat and cholesterol alter tissue antioxidant enzymes and susceptibility to oxidation in SHR and WKY Rats // J. Nutr. - 2003. - **133**, №3. - P. 679-688.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;
Ин-т биооргани. химии та нефтохимии НАН Украины, Киев*

*Матеріал надійшов до
редакції 10.05.2006*