

УДК 616.152.21 + 616.12-08

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЗАЩИТЫ ОТ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В СЕРДЦЕ ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Н. И. Мамадалиева, Т. С. Саатов, З. Р. Хайбуллина, О. И. Умеров (Ташкент, Узбекистан)

В статье рассматриваются некоторые аспекты действия жиро- и водорастворимых антиоксидантов на активность ферментов защиты от активных форм кислорода в сердечной ткани при хронической периодической гипоксии. Экспериментальное исследование проведено на крысах-самцах. Модель гипобарической гипоксии воспроизводили путем погружения животных в камеру, где создавалось давление ниже атмосферного, соответственно подъему на высоту 4000 м, 5000 м, 6000 м, 7000 м над уровнем моря. Длительность воздействия гипоксией составляла 10, 20, 30 сеансов. Фармакокоррекцию проводили препаратом альфа-липоевой кислоты (а-ЛК) и липосомальным препаратом, содержащим фосфолипиды и альфа-токоферол (ЛП). ЛП получали путем озвучивания на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-1М при частоте 22 кГц. Установлено, что чувствительность СОД и каталазы сердечной ткани к фармакокоррекции антиоксидантами зависит от исходного состояния их ферментативной активности, что определяется интенсивностью и длительностью гипоксии. Активность каталазы сердечной ткани достоверно увеличивается при гипоксии низкой и средней интенсивности (4000 м и 5000 м), и достоверно понижается относительно контроля во все сроки наблюдения при гипоксии сильной и умеренно сильной интенсивности (6000 и 7000 м). а-ЛК и ЛП не оказывают действия на нормальную и повышенную активность СОД, но приводят к активации фермента при его угнетении. При гипоксии низкой и средней интенсивности под действием а-ЛК повышенная активность каталазы нормализуется, а ЛП не оказывает эффекта. Чувствительность СОД и каталазы к действию препаратов а-ЛК и ЛП проявляется при гипоксии

Мамадалиева Нодира Исааковна – соискатель, лаборатория биохимии липидов Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан.

E-mail: n-mamadliyeva2013@mail.ru

Саатов Тальят Саатович – академик Академии Наук Республики Узбекистан, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории биохимии липидов Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан.

E-mail: t.saatov@yandex.ru

Хайбуллина Зарина Руслановна – доктор медицинских наук, руководитель отделения биохимии с группой микробиологии, Республиканский специализированный центр хирургии им. ак. В. Вахидова.

E-mail: zr-khaybullina@rambler.ru

Умеров Ойбек Ильясович – младший научный сотрудник, лаборатория биохимии липидов Института биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан.

E-mail: oybek.umerov@yandex.ru

умеренно сильной интенсивности, с преимущественным эффектом жирорастворимого антиоксиданта в комплексе с фосфолипидными липосомами.

Ключевые слова: *активность каталазы сердечной ткани, липосомы, альфа-липовая кислота, гипобарическая гипоксия, супероксиддисмутаза, каталаза.*

Актуальность проблемы.

Показатели заболеваемости сердечно-сосудистой патологией высоки почти во всех странах мира, несмотря на внедрение новейших антиангинальных медикаментозных средств, усовершенствование хирургических методов лечения, проведение большого комплекса профилактических мероприятий [1]. Это диктует необходимость поиска эффективной кардиопротекции.

Хроническая гипоксия, наблюдаемая при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, обуславливает развитие окислительного стресса, эндогенной интоксикации. При гипоксии/реоксигенации в кардиомиоцитах увеличивается продукция активных форм кислорода (АФК), индуцируется апоптоз, нарушается трансмембранный потенциал в митохондриях, происходит повреждение антиапоптозных белков семейства bcl-2, высвобождение цитохрома c, активация каспазы-3 и каспазы-9, снижается активность магний-зависимой супероксиддисмутазы [2]. В тоже время, как показывают результаты некоторых экспериментальных исследований, гипоксия повышает устойчивость миокарда к острой асфиксии [2; 3]. При этом неизвестно, когда адаптивное влияние гипоксии сменяется патологическим, тем более не исследованы эти эффекты на фоне фармакокоррекции.

Одним из важных факторов адаптации клеток к гипоксии является изменение активности ферментов антиоксидантной защиты. Полагают, что именно с активацией СОД, каталазы и глутатионпероксидазы связана адап-

тация сердечной ткани к гипоксии [4; 5] и устойчивость к острой асфиксии, т.к. прекондиционирование хронической гипоксией способствует снижению площади инфаркта и развитию толерантности к ишемии [3].

Лекарственные препараты, различные по механизму действия, вызывают односторонние сдвиги в активности ферментов антиоксидантной системы (АОС), что позволяет предположить отсутствие специфичности их эффектов и опосредованность этих эффектов действием АФК [6; 7]. В связи с этим, исследование состояния ферментов АОС в сердечной ткани и модуляция их активности под действием фармакокоррекции представляет интерес в плане выявления закономерностей адаптации ферментативного звена АОС к гипоксии различной интенсивности и длительности, а также определения чувствительности ферментов АОС к введению водо- и жирорастворимых антиоксидантов.

Цель: изучить активность ферментов защиты от АФК в сердечной ткани в условиях гипоксии различной продолжительности и интенсивности и ее фармакокоррекции антиоксидантами различных классов.

Материалы и методы.

Хроническая гипоксия создавалась путем адаптации белых беспородных крыс-самцов (n=432), весом 180-220 грамм к хронической гипобарической гипоксии после определения индивидуальной чувствительности по Л.Д. Лукьяновой, 2003 [8], использовали низкоустойчивых крыс. Содержание

животных и проведение экспериментов проводили в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Животных ежедневно погружали в специальную камеру, снабженную манометром, предохранительным клапаном, смотровым окошком, щелочным поглотителем для устранения избытка углекислого газа, где создавалось давление ниже атмосферного, соответственно подъему на высоту 4000 м, 5000 м, 6000 м, 7000 м над уровнем моря: 61,660 кПа (462,5 мм.рт.ст; 4000 м); 54,048 кПа (405,4 мм.рт.ст; 5000м); 47,218 кПа (354,2 мм.рт.ст.; 6000 м); 41,105 кПа (308,3 мм рт.ст; 7000 м). В качестве препаратов для фармакокоррекции были избраны Берлитион, содержащий альфа-липоевую кислоту и липосомальный препарат, содержащий фосфолипиды и альфа-токоферол. Препарат альфа-липоевой кислоты (а-ЛК) вводили в дозе 600мг/кг массы тела в течение 10-ти, 20-ти и 30-ти дней. Липосомальный препарат (ЛП) имел следующий состав: фосфолипиды из сердца крупнорогатого скота – 2,5 г; холестерин из сердца крупнорогатого скота – 0,35 г; альфа-токоферол – 0,05 г. Липосомальный препарат из различных классов фосфолипидов получали путем озвучивания фосфолипидов с холестерином на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-1М при частоте 22 кГц дважды в течение 5 минут с 30 секундным перерывом.

Было проведено 3 серии экспериментов: 1) гипоксия без коррекции; 2) гипоксия + а-ЛК; 3) гипоксия + ЛП. В каждой серии были выделены группы животных в зависимости от интенсивности гипоксии: 1 опытная (4000 м), 2 опытная (5000 м), 3 опытная (6000 м), 4 опытная (7000 м). Внутри каждой опытной группы были выделены по 3 подгруппы в зависимости от длительности эксперимента: подгруппы а) – подвергались ги-

поксии 10-тикратно, животные подгрупп б) – 20-тикратно, подгрупп в) – 30-тикратно. В каждой подгруппе было по 10-12 животных. Контрольную группу составило 36 крыс, 9 из которых были интактными, по 9 крыс получали физиологический раствор в течение 10, 20 и 30-ти дней соответственно.

Основанием для выбора модели послужило то, что биологическая модель гипоксической формы гипоксии относится к категории хорошо управляемых состояний [9], позволяет получить динамическую характеристику нарастающего процесса. В таких условиях можно выявить регуляторную направленность в изменении метаболической адаптации в общем комплексе гипоксических сдвигов, выявить интеграцию между кислородным режимом системы и ее метаболическим ответом.

Гомогенизацию сердечной ткани проводили в жидком азоте, непосредственно после забоя. Среда выделения для определения активности СОД, каталазы, общего белка состояла из 0,125М КСl.

Активность СОД в тотальном гомогенате сердца исследовали по методу Mistra P.H., Fridovich I. в модификации Брусова О.С. с соавт. [10,11]. Активность каталазы исследовали по Королук М.А. и соавт. (1988) [12] с помощью молибдата аммония, активность каталазы выражали в ммоль H_2O_2 / г белка.

Полученные результаты

Моделирование гипоксии на высоте 4000 и 5000м мы условно считали гипоксией низкой и средней интенсивности; моделирование гипоксии на высоте 6000 и 7000 – гипоксией умеренно сильной и сильной интенсивности. Такое условное разделение было принято нами в соответствии с литературными данными, и, исходя из того, что погружение животных на высоту 8000м и более со-

проводилось развитием несовместимых с жизнью изменений – отеком легких, гибелью [9]. Оценивая динамику активности СОД и каталазы, а также эффективность фармакокоррекции а-ЛК и ЛП на активность ферментов АОС, обнаружены некоторые закономерности.

У животных 1 и 2 опытных групп в гомогенате сердечной ткани активность СОД имела тенденцию к увеличению на 22 % и 28 % относительно контроля соответственно после кратковременной периодической гипоксии (10 сеансов), и снижалась в динамике после долговременной адаптации к гипоксии (30 сеансов), становясь сравнимой с контролем во 2в подгруппе, и достоверно снижаясь относительно контроля в 1в подгруппе (табл.1).

Как показали наши результаты, а-ЛК и ЛП оказывали выраженный активирующий эффект при достоверном снижении СОД, что имело место на 30 сутки адаптации к гипоксии низкой интенсивности. При этом оба препарата не влияли на активность СОД, если она находилась на уровне контроля. При увеличении активности СОД, что наблюдалось при краткосрочной адаптации к гипоксии на 10 сутки эксперимента при гипоксии низкой интенсивности, а-ЛК и ЛП способствовали нормализации активности фермента до уровня контроля, а при гипоксии средней интенсивности – не проявляли значимого эффекта. Таким образом, становится очевидным, что а-ЛК и ЛП не оказывают действия на нормальную и повышенную активность СОД, но приводят к активации фермента при его угнетении.

При гипоксии низкой и средней интенсивности введение как а-ЛК, так и ЛП способствовало модуляции активности СОД,

предотвращая ее увеличение на 10 сутки эксперимента, и достоверно увеличивая ее на 30 сутки эксперимента как относительно опыта, так и контроля.

У животных 3 и 4 опытных групп при хронической периодической гипоксии умеренно высокой и высокой интенсивности обнаружено угнетение активности СОД, пропорциональное тяжести гипоксии и длительности адаптации к ней. Так активность СОД была снижена на 11 % и 29 % относительно контроля после 20 и 30 сеансов гипоксии на высоте 6000м соответственно. При гипоксии сильной интенсивности (7000 м) активность СОД снижалась в 2 и 2,4 раза по сравнению с контролем после 20 и 30 сеансов соответственно.

При введении а-ЛК животным, подвергнутым гипоксии умеренно сильной интенсивности (6000 м), активность СОД увеличивалась во всех подгруппах, однако различия были недостоверны как относительно опыта, так и групп, получавших липосомальный препарат. Тем не менее, влияние липосомального препарата при гипоксии умеренно сильной интенсивности на активность СОД было более выражено, проявляясь полной нормализацией активности фермента в подгруппах, подвергнутых 10 и 20 сеансам периодической гипоксии. Как видно из таблицы 1, при гипоксии сильной интенсивности (7000 м) на фоне введения фармакокоррекции имелась лишь тенденция к увеличению активности СОД во все сроки наблюдения. Несмотря на это, преимущество ЛП перед а-ЛК в отношении нормализации активности СОД у животных этой группы доказывается достоверностью отличий между подгруппами получавшими ЛП и а-ЛК.

Таблица 1

Влияние а-ЛК и ЛП на активность СОД (Е / мг белка) в сердечной ткани при гипоксии различной интенсивности

Интенсивность гипоксии	4000м			5000м			6000м			7000м		
	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30
Контроль, P1	3,02±0,03											
Опыт, P2	3,68± 0,2	2,92± 0,07	2,84± 0,05	3,88± 0,21	3,04± 0,05	3,14± 0,14	3,85± 0,17	2,71± 0,01	2,33± 0,1	2,05± 0,08	1,51± 0,04	1,27± 0,07
Гипоксия + а-ЛК, P3	3,02± 0,07	3,15± 0,08	3,26± 0,07	3,83± 0,08	3,09± 0,08	3,02± 0,05	4,04± 0,04	2,87± 0,1	2,61± 0,09	2,45± 0,11	2,02± 0,04	2,47± 0,05
Гипоксия + ЛП, P4	3,05± 0,09	3,07± 0,05	3,39± 0,12	3,79± 0,11	2,96± 0,06	2,99± 0,05	3,63± 0,16	2,94± 0,07	2,81± 0,11	2,87± 0,01	2,35± 0,03	2,79± 0,06
P 1:2	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P 1:3	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P 1:4	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P 2:3	<0,01	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001
P 2:4	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P 3:4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05

Изменения активности каталазы при хронической периодической гипоксии зависели преимущественно от интенсивности гипоксии (табл. 2). Как видно из таблицы 2, при гипоксии низкой и средней интенсивности отмечалось компенсаторное увеличение активности фермента (1 и 2 опытная группы), а при гипоксии умеренно сильной и сильной интенсивности (3 и 4 опытные группы) отмечалось выраженное угнетение активности фермента, причем, пропорционально количеству сеансов гипоксии. Так, активность каталазы составила лишь 89, 77 и 66 % от нормальной у животных 3 группы при воздействии 10, 20 и 30 сеансов гипоксии соответственно. У животных 4 группы каталазная активность в эти сроки составляла 82, 62 и 54 % от контрольной соответственно.

Влияние а-ЛК на активность каталазы в сердечной ткани при гипоксии низкой интенсивности (4000 м) проявилось в еще большем увеличении активности фермента во все

сроки наблюдения. Так, каталазная активность составила 105, 110 и 111 % от контрольной после 10, 20 и 30 сеансов гипоксии соответственно. Схожие данные получены при использовании ЛП в этой группе животных. Причем, после 30 сеанса гипоксии как а-ЛК, так и ЛП препарат способствовали достоверному увеличению амплитуды роста активности каталазы, поддерживая ее тенденцию к увеличению, имеющуюся в опытной группе (P2: 3<0,05 и P2: 4<0,05). Достоверных отличий эффектов а-ЛК и ЛП не обнаружено.

При гипоксии средней интенсивности (5000м) достоверное относительно контроля увеличение активности каталазы отмечается при введении ЛП после 20 и 30 сеансов гипоксии, а а-ЛК предотвращает активацию каталазы на 30 сутки эксперимента. Отметим, что при гипоксии средней интенсивности в опытной группе имеется тенденция к увеличению активности каталазы с увеличением

количества сеансов гипоксии, тогда как при введении а-ЛК во все сроки наблюдения активность каталазы достоверно не отличается от контроля. При введении ЛП сохраняется тенденция, характерная для опытной группы. Данные результаты показывают стабилизирующий эффект а-ЛК при отсутствии нормализующей активности у ЛП на увеличенную активность фермента антипероксидной защиты в сердечной ткани.

Таким образом, в отличие от СОД, активность каталазы сердечной ткани была до-

стоверно выше контроля при гипоксии низкой и средней интенсивности и ниже контроля во все сроки наблюдения при действии гипоксии сильной и умеренно сильной интенсивности. Чувствительность каталазы к действию препаратов а-ЛК и ЛП проявлялась при гипоксии умеренно сильной интенсивности, когда ее активность восстанавливалась до уровня контроля после 10 и 20 сеансов гипоксии.

Таблица 2

Влияние а-ЛК и ЛП на активность каталазы (ммоль H₂O₂ / г белка) в сердечной ткани при гипоксии различной интенсивности

Интенсивность гипоксии	4000м			5000м			6000м			7000м		
	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30
Контроль, P1	1,24±0,01											
Опыт, P2	1,26±0,02	1,30±0,03	1,29±0,03	1,23±0,01	1,28±0,03	1,35±0,02	1,11±0,01	0,95±0,03	0,82±0,04	1,02±0,01	0,77±0,03	0,67±0,03
Гипоксия + а-ЛК, P3	1,30±0,02	1,37±0,02	1,38±0,02	1,22±0,01	1,30±0,03	1,26±0,02	1,08±0,01	0,91±0,03	1,03±0,02	1,07±0,01	0,83±0,04	0,88±0,02
Гипоксия + ЛП, P4	1,29±0,02	1,41±0,02	1,39±0,02	1,26±0,02	1,32±0,02	1,34±0,02	1,25±0,02	1,22±0,02	1,19±0,02	1,22±0,02	0,92±0,04	0,95±0,02
P 1:2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P 1:3	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P 1:4	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
P 2:3	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	<0,001
P 2:4	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
P 3:4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05

Как показали результаты исследования, чувствительность СОД и каталазы к фармакоррекции антиоксидантами зависит от исходного состояния ферментативной активности, что определяется интенсивностью и длительностью гипоксии, т.е. уровнем генерации АФК [13–14].

Адаптация клетки к гипоксии происходит путем активации через неспецифическую редокс-сигнализацию под действием АФК

гипоксия-индуцибельных генов, когда в отсутствие специфических рецепторов развивается клеточный ответ на действие гипоксии. Важнейшим следствием инициации редокс-сигнализации является активация факторов транскрипции: NF-κB, AP-1, NIF-1-альфа, NIF-3альфа, индуцирующих защитные белки и способствующих адаптации и выживаемости организма. Так, к настоящему времени известно более 60 генов, активируемых

HIF-1-альфа. Основными белками ответа на АФК-сигнал при стрессе, гипоксии, ишемии являются ферменты антиоксидантной защиты, белки теплового шока (семейства HSP), Fe-регулирующие белки, ферменты репарации, пероксиредоксины [6].

Вероятно, обнаруженный нами эффект гипоксии на активность СОД и каталазы является опосредованным АФК и их сигнальными функциями – неспецифической редокс-сигнализацией. Данное предположение основано на концепции участия АФК в создании неспецифической компоненты повышения устойчивости организма при периодически действующем факторе внешней среды [6]. Было показано, что медиаторы, действие которых опосредовано специфическими рецепторами, – гормональными, цитокиновыми, активируют неспецифическую редокс-сигнализацию и участвуют в перекрестной активации и взаимодействии рецепторов, что является основой перекрестных эффектов адаптации, при которых тренировка к одному повреждающему фактору повышает резистентность организма к действию другого фактора. В результате редокс-сигнализация приводит к насыщению клетки молекулами, повышающими ее защиту от повреждающих воздействий, причем эндогенная, т.е. сформировавшаяся в самой клетке защита эффективней внешней, с помощью экзогенных добавок.

Вероятно, поэтому а-ЛК и ЛП не оказывали влияния на нормальную и повышенную активность СОД, когда эндогенные компенсаторные механизмы еще были полностью задействованы. Причина большей эффективности эндогенной защиты относительно экзогенной лежит в кратности действия редокс-сигнализации. Повторная индукция защитных систем осуществляется новым АФК-сигналом, поэтому с помощью поступления периодических АФК-сигналов и следующей

за ними индукции протекторных систем реализуется основной принцип периодической адаптации при хронической гипобарической гипоксии. Необходимо учитывать, что АФК-индукция факторов транскрипции и протекторных белков, в том числе ферментов-антиоксидантов, сменяется их ингибированием высоким уровнем тех же антиоксидантов, и синтез защитных белков прекращается. При усилении мощности действия повреждающего фактора – гипоксии, а также увеличении ее длительности происходит истощение эндогенных механизмов компенсации антирадикальной и антипероксидной защиты. В этих условиях наиболее четко реализуется положительное действие антиоксидантов, их способность частично восстанавливать активность СОД и каталазы, причем эффект жирорастворимого липосомального препарата более выражен.

Выводы.

1. Чувствительность СОД и каталазы к фармакоррекции антиоксидантами зависит от исходного состояния ферментативной активности, что определяется интенсивностью и длительностью гипоксии.
2. а-ЛК и ЛП не оказывают действия на нормальную и повышенную активность СОД, но приводят к активации фермента при его угнетении при хронической периодической гипоксии.
3. Активность каталазы сердечной ткани достоверно увеличивается при гипоксии низкой и средней интенсивности, и достоверно понижается во все сроки наблюдения при действии гипоксии сильной и умеренно сильной интенсивности.
4. При гипоксии низкой и средней интенсивности под действием а-ЛК повышенная активность каталазы нормализуется, липосомальный препарат не оказывает эффекта.

5. Чувствительность СОД и каталазы к действию препаратов а-ЛК и ЛП проявляется при гипоксии умеренно сильной интенсивно-

сти, с преимущественным эффектом жирорастворимого антиоксиданта в комплексе с фосфолипидными липосомами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Шаноян А.С.** Отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных со стабильной стенокардией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 22с.
2. **Li W.J., Nie S.P., Chen Y., Xie M.Y., He M., Yu Q., Yan Y.** Ganoderma atrum polysaccharide protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation-induced oxidative stress by mitochondrial pathway. *J Cell Biochem.*, 2010, no. 110(1), pp. 191–200.
3. **Kolár F., Jezková J, Balková P, Breh J, Neckár J, Novák F, Nováková O, Tomášová H, Srbová M, Ost'ádal B, Wilhelm J, Herget J.** Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, no. 292(1), pp. H224-30.
4. **Nouette-Gaulain K., Biais M, Savineau JP, Marthan R, Mazat JP, Letellier T, Sztark F.** Chronic hypoxia-induced alterations in mitochondrial energy metabolism are not reversible in rat heart ventricles, 2011, no. 89(1), pp. 58–66.
5. **Ornoy A., Rand S. B., Bischitz N.** Hyperglycemia and hypoxia are interrelated in their teratogenic mechanism: studies on cultured rat embryos. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.*, 2010, no. 89(2), pp. 106–115.
6. **Анчишкина Н. А.** Роль свободнорадикального окисления и индукции белков семейства HSP в защитном эффекте адаптации к гипоксии и гипероксии при физических нагрузках: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Москва, 2009. – 20 с.
7. **Policastro L., Molinari B., Larcher F., Blanco Patricia, Podhajcer O., Costa C., Rojas P., Duran H.** Imbalance of antioxidant enzymes in tumor cells and inhibition of proliferation and malignant features by scavenging hydrogen peroxide. *Mol. Carcinogenes*, 2004, no. 2, pp. 103–113.
8. **Лукьянова Л. Д.** Биоэнергетическая гипоксия молекулярный механизм тканевой гипоксии и адаптации организма // Физиол. укр. журн. – 2003, – Т. 49, № 3. – С. 17–35.
9. **Накусов Т. Т.** Влияние кверцетина и дигидрокверцетина на свободнорадикальные процессы в разных органах и тканях крыс при гипоксической гипоксии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Р/ на Дону, 2010. – 21 с.
10. **Брусов О. С., Герасимов А. И., Панченко Л. Ф.** Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1976. – № 87(1). – С. 33–35.
11. **Mirsa P. H., Fridovich I.** The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*, 1972, vol. 247, no. 10. pp. 3170–3175.
12. **Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е.** Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. –1988. – № 1. – С.16–19.
13. **Хайбуллина З. Р.** Интенсивность окислительного стресса и количественные изменения в составе крови при экспериментальной общей гипобарической гипоксии // Медицинский журнал Узбекистана. – 2009. – № 6. – С. 89–93.
14. **Мамадалиева Н. И., Саатов Т. С., Хайбуллина З. Р., Умеров О. И.** Динамика фосфолипидного состава сердечных тканей как основа для формирования толерантности к гипоксии // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – 2013. – № 1. – С. 25–31.

© N. I. Mamadalyeva, T. S. Saatov, Z. R. Khaybullina, O. I. Umerov

UDC 616.152.21 + 616.12-08

ACTIVITY OF THE REACTIVE OXYGEN SPECIES SCAVENGER ENZYMES IN THE HEART TISSUES AFTER PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOXIA OF VARIOUS INTENSITY AND DURATION

N. I. Mamadalyeva, T. S. Saatov, Z. R. Khaybullina, O. I. Umerov (Tashkent, Uzbekistan)

The article is devoted to the problems of water and fat-soluble antioxidants action on the reactive oxygen species scavenger enzymes activity in the heart tissues at chronic periodic hypoxia. Experimental study was performed on male rats. Hypobaric hypoxia model reproduced by immersing the animals in the chamber where was created sub-atmospheric pressure, respectively, rise to a altitude of 4000m, 5000m, 6000m, 7000m above sea level. The duration of exposure to hypoxia was 10, 20, 30 sessions. Animals were treated with alpha-lipoic acid (a-LA) and liposomal substance, containing composition of phospholipids and alpha-tocopherol (LP). LP was obtained by scoring on ultrasonic disperser «UZDN-1M» at a frequency of 22 kHz. It has been established that the sensitivity of SOD and catalase in heart tissues to antioxidants depends on its initial enzymatic activity, as determined by the intensity and duration of hypoxia. Catalase activity in heart tissues was significantly increased at low and average intensity (4000m and 5000m) of hypoxia, but significantly reduced relative to the control during strong and moderately strong intensity (6000 and 7000m) of hypoxia in all periods of observation. a-LA and LP have no effect on normal and increased SOD activity, but lead to the activation of the enzyme at its oppression. a-LA increased catalase activity returned to normal, whereas the LP has no effect at low and average intensity of hypoxia. Sensitivity of SOD and catalase to the a-LA and LP is manifested during moderately strong intensity of hypoxia, with the predominant effect of the fat-soluble antioxidant in combination with phospholipids liposome.

Keywords: heart tissues, liposomes, an alpha-lipoic acid, hypobaric hypoxia, superoxid-dismutase, catalase.

REFERENCES

1. Shanoyin A.S. *Otdalennye rezul'taty stentirovaniya koronarnykh arterii u bol'nykh so stabil'noi stenokardiei*: avtoref. kand. med. nauk diss. [The late results of stent implantation to the coronary arteries at patients with a stable stenocardia. Avtoref. Ph. d. diss.]. Moscow, 2006. – 22 p.
2. Li W.J., Nie S.P., Chen Y., Xie M.Y., He M., Yu Q., Yan Y. Ganoderma atrum polysaccharide protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation-induced oxidative stress by mitochondrial pathway. *J Cell Biochem.*, 2010, no. 110(1), pp. 191–200.
3. Kolár F., Jezková J, Balková P, Breh J, Neckár J, Novák F, Nováková O, Tomášová H, Srbová M, Ost'ádal B, Wilhelm J, Herget J. Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, no. 292(1), pp. H224-30.
4. Nouette-Gaulain K., Biais M, Savineau JP, Marthan R, Mazat JP, Letellier T, Sztark F. Chronic hypoxia-induced alterations in mitochondrial energy metabolism are not reversible in rat heart ventricles, 2011, no. 89(1), pp. 58–66.

5. Ornoy A., Rand S. B., Bischitz N. Hyperglycemia and hypoxia are interrelated in their teratogenic mechanism: studies on cultured rat embryos. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.*, 2010, no. 89(2), pp. 106–115.
6. Anchichkina N. A. *Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya i induksii belkov semeistva HSP v zashchitnom effekte adaptatsii k gipoksii i giperoksii pri fizicheskikh nagruzkakh*. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. [The role of free radical oxidation and heat shock proteins induction after adaptation to hypoxia and hyperoxia at physical training. Avtoref. Ph. d. diss.]. Moscow, 2009, 20 p.
7. Policastro L., Molinari B., Larcher F., Blanco Patricia, Podhajcer O., Costa C., Rojas P., Duran H. Imbalance of antioxidant enzymes in tumor cells and inhibition of proliferation and malignant features by scavenging hydrogen peroxide. *Mol. Carcinogenes*, 2004, no. 2, pp. 103–113.
8. Luckyanova L. D. Bioenergeticheskaya gipoksiya molekulyarnyi mekhanizm tkanevoi gipoksii i adaptatsii organizma [Bioenergetical hypoxia as molecular mechanism of tissue adaptation of organism]. *Ukrainian journal of physiology*, 2003, no 49(3), pp.17–35.
9. Nakusov T. T. *Vliyanie kvvertsetina i digidrokvertsetina na svobodnoradikal'nye protsessy v raznykh organakh i tkanyakh krysa pri gipoksicheskoi gipoksii*. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. [Kvertcetin and dihydrokvertcetin effects on free radical oxidation in different organs and tissues of rats at hypoxic hypoxia. Avtoref. Ph. d. diss.]. Rostov na Donu, 2010, 21 p.
10. Brusov O. S., Gerasimov A. I., Panchenko L. F. Vliyanie prirodnykh ingibitorov radikal'nykh reaktsii na avtookislenie adrenalina [The influence of native inhibitors of free radical reactions on epinephrine oxidation]. *Bulleten of experimental biology and medicine*, 1976, no. 87(1), pp. 33–35.
11. Mirsa P.H., Fridovich I. The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.*, 1972, vol. 247, no. 10. pp. 3170–3175.
12. Koroluck M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of catalase identification]. *Laboratory work*, 1988, no. 1, pp. 16–19.
13. Khaybullina Z.R. Intensivnost' okislitel'nogo stressa i kolichestvennye izmeneniya v sostave krovi pri eksperimental'noi obshchei gipobaricheskoi gipoksii [Intensity of oxidative stress and quantitative changes in the blood composition at common hypobaric hypoxia]. *Medical journal of Uzbekistan*, 2009, no. 6, pp. 89–93.
14. Mamadalyeva N. I., Saatov T. S., Khaybullina Z. R., Umerov O. I. Dinamika fosfolipidnogo sostava serdechnykh tkanei kak osnova dlya formirovaniya tolerantnosti k gipoksii [Dynamics of phospholipids composition of heart tissues as the basis of tolerance formation to the hypoxia]. *The bulletin of Tashkent Medical Academy*, 2013, no. 1, pp. 25–31.

Mamadalyeva Nodira Isakovna – the scientific researcher of the laboratory of lipids metabolism, Institute of bioorganic chemistry, Academy of Sciences of Republic Uzbekistan.

E-mail: n-mamadliyeva2013@mail.ru

Saatov Talat Saatovich – the academician of Academy of Sciences of Republic Uzbekistan, the doctor of biology, the professor, the head of the laboratory of lipids metabolism, Institute of Bioorganic Chemistry of Academy of Sciences of Republic Uzbekistan.

E-mail: t.saatov@yandex.ru

Khaybullina Zarina Ruslanovna – the doctor of medicine, the head of biochemistry and microbiology department, Republican Specialized Centre of Surgery named after academician V. Vakhidov.

E-mail: zr-khaybullina@rambler.ru

Umerov Oybek Ilyasovich – the scientific researcher of the laboratory of lipids metabolism, Institute of Bioorganic Chemistry of Academy of Sciences of Republic Uzbekistan.

E-mail: oybek.umerov@yandex.ru