

І. В. Ніженковська¹, В. П. Нароха¹,
О. В. Кузнецова¹, Т. С. Брюзгіна¹, І. Й. Сейфулліна²,
О. Е. Марцинко², О. А. Чебаненко²

Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Ключові слова: нікотинова кислота, МІГУ-1, насичені та ненасичені жирні кислоти, серцева недостатність, доксорубіцин

Першопричиною багатьох захворювань серця є порушення метаболічних процесів на клітинному й субклітинному рівнях. Для корекції порушень використовується велика кількість лікарських препаратів, які певною мірою можна віднести до мембраностабілізуючих засобів, що також зменшують накопичення вільних радикалів і активних форм кисню (АФК). Доведено зв'язок серцево-судинних захворювань (ССЗ) із жирнокислотним складом ліпідів їжі, крові, тканин [1]. Жирні кислоти (ЖК) беруть участь у біохімічних процесах у клітинах: у міокарді насичені жирні кислоти (НЖК) виконують функцію основного енергетичного субстрату [2]. У фізіологічних умовах НЖК у складі тригліцеридів (ТГ) потрапляють у клітину через апоЕ/В100-рецептори ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) шляхом активного транспорту, який є основним, тоді як пасивна дифузія НЖК у клітину залежить від концентрації ЖК у крові [3].

Ненасичені жирні кислоти (ННЖК) як структурні компоненти фосфоліпідів мембран є важливим фактором функціонування мембранозв'язаних білків та регулювання транспорту речовин через плазматичні мембрани клітин. Крім цього, ННЖК арахідонова кислота є

субстратом синтезу простаноїдів – однієї з груп регуляторів біохімічних реакцій у живому організмі. Дослідження засвідчують здатність ННЖК потенціювати оксидативний стрес [4].

Серед основних стратегій, спрямованих на зниження чисельності ССЗ, важлива роль відводиться пошуку кардіопротекторних засобів (антиоксидантні препарати; стимулятори цитопротекторів; препарати, що знижують рівень ліпідів) різної хімічної будови. Нікотинова кислота впродовж останніх 50 років широко використовується для корекції дисліпідемії та профілактики ССЗ. Численні дослідження механізму дії нікотинової кислоти, виконані *in vitro* та *in vivo*, свідчать про її здатність інгібувати активність печінкової діацилгліцеролацилтрансферази-2 – ключового ферменту синтезу ТГ, що формують ЛПДНЩ. У жировій тканині нікотинова кислота пригнічує ліполіз ТГ шляхом інгібування гормон-чутливої тригліцеридліпази. Завдяки даним механізмам нікотинова кислота здатна до модифікації ліпідного профілю плазми, пов'язаного зі збільшенням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), зниженням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ТГ [5, 6]. Нікотинова кислота проявляє антиоксидантні властивості, підвищуючи редокс-потенціал в ендотеліальних клітинах артерій. Доведено, що нікотинова кислота інгібує запалення ендотелію шляхом зниження утворення АФК і наступного

окиснення ЛПНЩ, а також продукції цитокінів, ключових етапів атерогенезу [7]. Вивчення механізму розвитку вазодилатації під час прийому нікотинової кислоти показало, що вона стимулює синтез простагландинів D₂ і E₂ в епітеліальних клітинах Лангерганса через рецептор PR109A, який сполучений з G-білком [8].

Вищезазначене відкриває перспективи більш широкого використання лікарських препаратів на основі нікотинової кислоти для лікування й профілактики ССЗ. Особливу увагу вчених привертають нові комплексні сполуки германію з біолігандами, що відрізняються багатовекторністю фармакологічної дії та низькою токсичністю [9, 10]. Це теоретично обґрунтовує доцільність експериментального дослідження нової комплексної сполуки германію з нікотиновою кислотою за умов моделювання хронічної серцевої недостатності.

Мета дослідження – вивчити зміни жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів у щурів з моделлю хронічної серцевої недостатності та оцінити ефективність їхньої корекції за допомогою препарату нікотинової кислоти та нової комплексної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1).

Матеріали та методи. Дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях масою 180–220 г. Догляд за тваринами (включаючи евтаназію) здійснювали згідно із Директивою Європейського Союзу 2019/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [11], і відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [12]. Тварин утримували на звичайному збалансованому харчовому раціоні та вільному доступі до води в умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

У дослідгах були використані доксорубіцин-КМП у формі ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій по 0,01 г (виробник ВАТ «Київмедпрепарат», Україна),

нікотинова кислота (ніадин), порошок кристалічний (субстанція) (виробник Aarti Drugs Ltd, Індія) та комплекс нікотинової кислоти з германієм (лабораторний шифр МІГУ-1), уперше синтезований у лабораторії кафедри загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

Тварин методом випадкової вибірки було розподілено на 4 групи по 10 тварин у кожній: 1 група – тварини, яким щотижня протягом 5 тижнів внутрішньом'язово вводили 0,9 % NaCl (контроль); 2 група – тварини, яким 5 тижнів вводили внутрішньом'язово доксорубіцин з розрахунку 5 мг/кг/тиждень (експериментальна хронічна серцева недостатність (ХСН) [13]; 3 група – тварини, які протягом 5 тижнів отримували внутрішньом'язово доксорубіцин на тлі внутрішньоочеревинного введення нікотинової кислоти в дозі 10 мг/кг/день (нікотинова кислота); 4 група – тварини, які протягом 5 тижнів отримували внутрішньом'язово доксорубіцин на тлі внутрішньоочеревинного введення комплексу германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1) у дозі 10 мг/кг/день. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом з наступною екстирпацією серця та печінки.

Газохроматографічне визначення ЖК ліпідів у тканинах. Наважку тканини кількістю 0,3–0,5 г поміщали в гомогенізатор, одержаний гомогенат переносили в мірну пробірку об'ємом 10 мл із притертою пробкою та заливали хлороформ-метаноловою сумішшю (5 мл у співвідношенні 2 : 1) (на основі методу Фолча) і витримували протягом 30 хв у холодильнику [14]. Для кращого розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Далі піпеткою Пастера відбирали нижню хлороформну фазу. Для повної реакції етап екстракції повторювали двічі. Об'єднані хлороформні екстракти концентрували випаровуванням до об'єму однієї краплі під струменем газоподібного азоту за температури 45 °С на водяній бані. До сухого осаду ліпідів додавали 5 мл 1 % розчину H₂SO₄ у метанолі та переноси-

ли розчин у скляну ампулу ємністю 10 мл. Після запаювання ампули проводили гідроліз та метилювання (на основі методу Синяка) у термостаті за 85 °C протягом 20 хв [15]. Екстракцію метильованих ЖК проводили двічі гексан-ефірною сумішшю (у співвідношенні 1:1) у кількості 5 мл. Для розподілу фаз додавали 1 мл дистильованої води. Верхню фазу відбирали піпеткою Пастера. Об'єднані екстракти випарювали досуха в потоці газоподібного азоту за 45 °C на водяній бані. Сухий осад розчиняли в 40–50 мкл чистого гексану та вносили у випарювач хроматографа в кількості 5 мкл. Газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів здійснювали на газовому хроматографі «Цвет-500» (Росія) з полум'яно-іонізаційним детектором в ізотермічному режимі за таких умов: скляна колонка (розміром 3 м x 0,3 см), заповнена фазою 5 % поліетиленгліколю сукцинату на хроматоні N-AW-HMDS (зернистість – 0,125–0,160 мм), температура колонки – +180 °C, температура випарювача – +250 °C, витрати азоту та водню – 35 мл/хв, повітря – 200 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки – 240 мм/год, чутливість шкали – 10^{-9} А, об'єм проби, яку вносили – 5 мкл, тривалість аналізу – 30 хв. Ідентифікували ЖК за піками на газовій хроматограмі, порівнюючи час їх утримання з часом утримання піків стандартних чистих речовин з відомим якісним та кількісним складом. Кількісну оцінку спектра ЖК проводили методом нормування площин піків метильованих похідних ЖК та визначали їхній склад у відсотках. Похибка становила ± 10 %.

У спектрі ЖК ліпідів кардіоміоцитів та гепатоцитів було ідентифіковано 9 найінформативніших ЖК: із них міристинова $C_{14:0}$, пентодеканова $C_{15:0}$, пальмітинова $C_{16:0}$, маргарінова $C_{17:0}$, стеаринова $C_{18:0}$, що складають суму НЖК, а також олеїнова $C_{18:1}$, лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$, що складають групу ННЖК. Лінолева $C_{18:2}$, ліноленова $C_{18:3}$, арахідонова $C_{20:4}$ ЖК входять у суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Отримані результати представлено у вигляді середньоарифметичного (М) і стандартної похибки (m), з урахуванням кількісної вибірки (n). Отримані результати обробляли за допомогою U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні [16]. Відмінності вважали достовірними при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У кардіоцитах і гепатоцитах тварин ідентифіковано одні й ті самі вищі ЖК, що відрізняються між собою тільки своїм рівнем залежно від біологічного об'єкта. При порівнянні контрольних показників жирнокислотного складу ліпідів кардіоцитів і гепатоцитів виявлено різницю у співвідношенні НЖК, ННЖК та ПНЖК. Для кардіоцитів та гепатоцитів контрольної групи характерна підвищена ненасиченість (майже 60 %) за рахунок арахідонової та лінолевої ЖК. Рівень ПНЖК складає майже 50 % від усієї кількості вищих ЖК.

Проведені дослідження показали, що в щурів з експериментальною ХСН спостерігалися значні зміни жирнокислотного складу ліпідів у тканині серця (табл. 1). Встановлено статистично достовірне зменшення суми ПНЖК ліпідів кардіоцитів переважно за рахунок зниження вмісту арахідонової та лінолевої ЖК. Сума ННЖК достовірно не змінилася порівняно з контролем. Натомість рівень олеїнової кислоти був у 1,5 разу вищий, ніж у контрольній групі. Серед змін у спектрі НЖК слід відмітити зростання вмісту пальмітинової кислоти. Ці зміни не відобразилися на сумі НЖК: $(44,1 \pm 1,5)$ % проти $(40,6 \pm 1,6)$ % у контролі. Таким чином, доксорубіцин вплинув на вміст ПНЖК, що пов'язано з активацією реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у клітинах, зменшенням стійкості мембран, більш легким руйнуванням клітин за дії пошкоджуючих факторів.

Вплив доксорубіцину на спектр ЖК ліпідів гепатоцитів був не такий виражений, як у кардіоцитах щурів. Суми НЖК, ННЖК і ПНЖК ліпідів гепатоцитів тварин із 2 групи достовірно не змінилися порівняно з контролем (табл. 2).

Уведення доксорубіцину на фоні нікотинової кислоти достовірно не

Таблиця 1

Жиринокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю та за впливу нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою, % ($M \pm m$; $n = 10$)

Жирна кислота	1 група Контроль	2 група Хронічна серцева недостатність	3 група Нікотинова кислота	4 група Комплекс герма- нію з нікотиновою кислотою
Міристинова C _{14:0}	2,80 ± 0,30	3,40 ± 0,50	3,20 ± 0,30	1,60 ± 0,10 ^{*/**/***}
Пентодеканова C _{15:0}	0,90 ± 0,10	0,70 ± 0,10	1,30 ± 0,10 ^{*/**}	0,60 ± 0,10 ^{*/***}
Пальмітинова C _{16:0}	21,90 ± 1,00	25,50 ± 1,00 [*]	24,40 ± 1,00	20,80 ± 1,00 ^{*/***}
Маргарінова C _{17:0}	0,20 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,20 ± 0,05	0,10 ± 0,05 ^{**}
Стеаринова C _{18:0}	14,80 ± 1,00	14,20 ± 1,00	16,40 ± 1,00 ^{**}	14,80 ± 1,00
Олеїнова C _{18:1}	9,90 ± 0,70	14,70 ± 1,00 [*]	10,50 ± 0,80 ^{**}	9,40 ± 0,60 ^{**}
Лінолева C _{18:2}	13,80 ± 1,00	10,80 ± 0,70 [*]	12,40 ± 1,00 ^{**}	16,80 ± 1,00 ^{*/**/***}
Ліноленова C _{18:3}	0,20 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,20 ± 0,05	0,10 ± 0,01 ^{*/**/***}
Арахідонова C _{20:4}	35,50 ± 1,30	30,10 ± 1,10 [*]	31,50 ± 1,00	35,80 ± 1,30 ^{**}
Σ НЖК	40,60 ± 0,60	44,10 ± 1,50	45,50 ± 1,30	37,90 ± 1,80 ^{*/***}
Σ ННЖК	59,40 ± 1,60	55,90 ± 1,50	54,50 ± 1,30	62,10 ± 1,80 ^{***}
Σ ПНЖК	49,50 ± 1,30	41,20 ± 1,30 [*]	44,10 ± 1,20	52,70 ± 1,60 ^{*/***}

Примітка. Тут і в табл. 2: ^{*}вірогідність відносно контролю ($P < 0,05$),

^{**}вірогідність відносно 2 групи ($P < 0,05$), ^{***}вірогідність відносно 3 групи ($P < 0,05$).

вплинуло на суми НЖК, ННЖК і ПНЖК ліпідів міокарда в щурів. Слід зазначити підвищення вмісту насиченої пентадеканової ЖК порівняно з групою тварин з експериментальною ХСН у 1,8 разу і в 1,4 разу порівняно

з контролем. У тканині міокарда вміст стеаринової кислоти виріс у 1,2 разу, а пальмітинової кислоти статистично достовірно не відрізнявся від показників групи тварин з експериментальною ХСН (табл. 1). Зміни

Таблиця 2

Жиринокислотний склад ліпідів гепатоцитів щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю та за впливу нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою, % ($M \pm m$; $n = 10$)

Жирна кислота	1 група Контроль	2 група Хронічна серцева недостатність	3 група Нікотинова кислота	4 група Комплекс герма- нію з нікотиновою кислотою
Міристинова C _{14:0}	1,30 ± 0,30	1,10 ± 0,30	2,20 ± 0,30 ^{**}	0,80 ± 0,10 ^{*/***}
Пентодеканова C _{15:0}	0,20 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,60 ± 0,10 ^{*/**/***}
Пальмітинова C _{16:0}	23,00 ± 1,00	25,40 ± 1,10	28,10 ± 1,30	23,60 ± 1,00 ^{***}
Маргарінова C _{17:0}	0,10 ± 0,05	0,40 ± 0,05 [*]	0,30 ± 0,05 [*]	0,50 ± 0,10 ^{*/***}
Стеаринова C _{18:0}	14,30 ± 1,00	14,20 ± 1,00	12,60 ± 1,00	11,80 ± 1,00 ^{*/**}
Олеїнова C _{18:1}	8,00 ± 0,50	8,40 ± 0,70	9,30 ± 0,70 [*]	6,50 ± 0,50 ^{*/**/***}
Лінолева C _{18:2}	8,40 ± 0,70	10,00 ± 1,00	8,40 ± 0,70	9,40 ± 0,70
Ліноленова C _{18:3}	0,10 ± 0,05	0,20 ± 0,05	0,30 ± 0,05 [*]	0,50 ± 0,10 ^{*/**/***}
Арахідонова C _{20:4}	44,60 ± 1,50	40,00 ± 1,30	38,80 ± 1,30 [*]	46,30 ± 1,30 ^{*/***}
Σ НЖК	38,90 ± 1,80	41,40 ± 1,30	43,50 ± 1,60	37,30 ± 1,60
Σ ННЖК	61,10 ± 1,80	58,60 ± 1,30	56,50 ± 1,60	62,70 ± 1,60
Σ ПНЖК	53,10 ± 1,60	50,20 ± 1,30	47,20 ± 1,50	56,20 ± 1,50 ^{***}

вмісту досліджених в роботі ННЖК носили різноспрямований характер. Уміст олеїнової кислоти зменшився в 1,4 разу, лінолевої кислоти виріс у 1,2 разу, а ліноленової та арахідонової кислот статистично достовірно не змінився порівняно з показниками тварин 2 групи (табл. 1).

У гепатоцитах тварин із 3 групи, як і у кардіоцитах, суми НЖК, ННЖК і ПНЖК достовірно не змінилися. У печінці вміст міристинової кислоти підвищувався в 2 рази: $(2,2 \pm 0,3) \%$ проти $(1,1 \pm 0,3) \%$ у 2 групі, тоді як у тканині міокарда вміст цієї НЖК не змінився.

МІГУ-1 за умов експериментальної ХСН у щурів справляв більш виражену дію на ЖК склад ліпідів кардіоцитів і гепатоцитів порівняно з нікотиновою кислотою. Сума НЖК у кардіоцитах достовірно зменшилася порівняно з показниками тварин 2 і 3 груп (табл. 1). Рівень у кардіоцитах і гепатоцитах міристинової та пальмітинової НЖК достовірно був нижче, ніж у тварин із 3 групи. Сума ПНЖК у кардіоміоцитах і гепатоцитах достовірно збільшилася порівняно з показниками тварин із 3 групи. У гепатоцитах статистично достовірно виріс уміст ліноленової та арахідонової ЖК порівняно з показниками тварин з 2 і 3 груп. У тканині міокарда сума НЖК становить $(37,9 \pm 1,8) \%$, ННЖК – $(62,1 \pm 1,8) \%$, ПНЖК – $(52,7 \pm 1,6) \%$, що статистично достовірно не відрізняється від показників контрольних тварин: $(40,6 \pm 1,6) \%$, $(59,4 \pm 1,6) \%$ і $(49,5 \pm 1,3) \%$ відповідно. У печінці статистично достовірно не відрізнялися суми НЖК – $(37,3 \pm 1,6) \%$, ННЖК – $(62,7 \pm 1,6) \%$ і ПНЖК – $(56,2 \pm 1,8) \%$ від контрольної групи $(38,9 \pm 1,8) \%$, $(61,1 \pm 1,8) \%$ і $(53,1 \pm 1,6) \%$ відповідно.

Кардіотоксичну дію антрациклінового антибіотика доксорубіцину пов'язують з інтенсифікацією реакцій ПОЛ у клітинах, наслідком якого є дефіцит ПНЖК, головним чином арахідонової ЖК. Активація ліполізу за умов оксидативного стресу лежить в основі механізму збільшення відносного рівня міристинової, пальмітинової та олеїнової кислот у кардіоцитах щурів з еспе-

риментальною ХСН. НЖК формують у мембрані локальні домени й неспецифічні канали, через які починається пасивна дифузія одно- і двовалентних катіонів за градієнтом концентрації: у клітину надлишково надходить натрій і кальцій, а із клітини виходить калій і магній. У відповідь компенсаторно зростає активність Na^+ , K^+ -АТФази, Ca^{2+} -АТФази та синтез в клітинах холестерину [17]. Дисбаланс катіонів призводить до набухання клітин, збільшення об'єму, високої осмолярності цитозолу і, тим самим, затримки води в клітинах, що негативно позначається на її функціональному стані. Цей процес ускладнюється порушенням синтезу ліпідних вазоактивних медіаторів внаслідок зниження синтезу арахідонової кислоти із попередника олеїнової кислоти.

Проведені дослідження показали виражений вплив МІГУ-1 на жирнокислотний спектр ліпідів у тканині міокарда та печінки щурів з експериментальною ХСН. На нашу думку, МІГУ-1 призводить до відновлення складу ЖК ліпідів кардіоміоцитів завдяки прямій антирадикальній дії, яка призводить до зниження утворення АФК, а також протекторному впливу на ензими, залежні від НАДФ-Н, що беруть участь у рециркулюванні внутрішньоклітинного пулу глутатіону [18].

Один із механізмів реалізації впливу нікотинової кислоти на склад ЖК ліпідів кардіоцитів та гепатоцитів на фоні доксорубіцин-індукованої ХСН у щурів можливо пов'язаний із Gi-білок-опосередкованим інгібуванням активності аденілатциклази, зниженням синтезу цАМФ, що в подальшому відображається на активності цАМФ-залежної протеїнкіпази А, фосфорилуванні гормон-чутливої ліпази та окисненні ТГ.

Встановлений факт впливу МІГУ-1 на склад ЖК ліпідів у тканині міокарда та печінки щурів з експериментальною ХСН є підставою для подальшого дослідження механізмів дії МІГУ-1 за умов доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії з можливою перспективою вивчення його як лікарського засобу з кардіопротекторною активністю.

Висновки

1. За умов експериментальної ХСН жирнокислотний склад ліпідів у тканині міокарда в щурів характеризується зменшенням ненасиченості за рахунок зниження вмісту арахідонової та лінолевої ЖК. Порушення співвідношення НЖК та ННЖК у тканині печінки щурів з доксорубіцин-індукованою ХСН не виявлено.

2. Уведення нікотинової кислоти

тваринам з доксорубіциновою ХСН не впливало на процентне співвідношення НЖК і ННЖК+ПНЖК ліпідів кардіоцитів і гепатоцитів у щурів.

3. Уведення комплексу германію з нікотиновою кислотою (лабораторний шифр МІГУ-1) за умов експериментальної доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії призводить до відновлення складу ЖК ліпідів у тканині міокарда та печінки щурів.

1. Plasma Phospholipid Trans-Fatty Acids Levels, Cardiovascular Diseases, and Total Mortality: The Cardiovascular Health Study [Електронний ресурс] / Q. Wang, F. Imamura, R. Lemaitre [et al.]. – Режим доступу: <http://jaha.ahajournals.org/content/3/4/e000914.full>.
2. Low and very low density lipoproteins: pathogenetic and clinical significance / V. N. Titov, I. A. Vostrov, S. I. Kaba [et al.] // *Klin. Med. (Mosk.)*. – 2013. – V. 91 (1). – P. 20–7.
3. Титов В. Н. Конформация апоВ-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипопропротеинемии / В. Н. Титов, В. А. Амелюшкина, Т. А. Рожкова // *Клин. лаб. диагн.* – 2014. – № 1. – С. 27–38.
4. Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress / R. Rukumani, K. Aruna, P. Varma [et al.] // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2004. – V. 7 (2). – P. 274–83.
5. Niacin increases HDL biogenesis by enhancing DR4-dependent transcription of ABCA1 and lipidation of apolipoprotein A-I in HepG2 cells / L. H. Zhang, V. S. Kamanna, S. H. Ganji [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2012. – V. 53 (5). – P. 941–50.
6. Song W. L. Niacin, an old drug with a new twist / W. L. Song, G. A. FitzGerald // *J. Lipid. Res.* – 2013. – V. 54 (10). – P. 2586–2594.
7. Niacin inhibits vascular inflammation via down regulating nuclear transcription factor-kB signaling pathway [Електронний ресурс] / Y. Si, Y. Zhang, J. Zhao [et al.]. – Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/263786/>.
8. Nicotinic acid- and monomethyl fumarate-induced flushing involves GRP109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoid formation in mice / J. Hanson, A. Gille, S. Zwykiel [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2010. – V. 120 (8). – P. 2910–2919.
9. Кресюн В. Й. Фармакологічна характеристика сполук германію / В. Й. Кресюн, К. Ф. Шемонаєва, А. Г. Відавська // *Клініч. фармація*. – 2004. – № 4. – С. 64–68.
10. Скринінг і порівняльна оцінка протишлемічної ефективності серед координаційних сполук германію при гострій цереброваскулярній недостатності / В. Д. Лук'янчук, І. О. Житіна, І. Й. Сейфулліна [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2010. – № 1–2 (14–15). – С. 61–64.
11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.
12. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
13. Ніженковська І. В. Біохімічні та мембранні механізми ушкодження міокарда за експериментальної серцевої недостатності та її корекції фізіологічно активними сполуками метаболічної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.32 «Медична біохімія» / Ніженковська Ірина Володимирівна; Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. – К., 2009. – 11 с.
14. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / Folch J., Lees M., Sloane Stanley G. H. // *J. Biol. Chem.* – 1957. – V. 226. – P. 497–509.
15. Синяк К. М. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования / Синяк К. М., Оргель М. Я., Крук В. И. // *Лаб. дело*. – 1976. – № 1. – С. 37–41.
16. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 143 с.
17. Sarafidis P. A. Non-esterified fatty acids and blood pressure elevation: a mechanism for hypertension in subjects with obesity/insulin resistance? / P. A. Sarafidis, G. L. Bakris // *J. Hum. Hypertens.* – 2007. – V. 21 (1). – P. 12–9.
18. Metabolic coupling of glutathione between mouse and quail cardiac myocytes and its protective role against oxidative stress. / Nakamura T. Y, Yamamoto I., Kanno [et al.] // *Circ. Res.* – 1994. – V. 74 (5). – P. 806–816.

**І. В. Ніженковська, В. П. Нароха, О. В. Кузнецова, Т. С. Брюзгіна,
І. Й. Сейфулліна, О. Е. Марцинко, О. А. Чебаненко**

Вплив нікотинової кислоти та комплексу германію з нікотиновою кислотою (МИГУ-1) на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів щурів з моделлю хронічної серцевої недостатності

Мета дослідження – вивчити зміни жирнокислотного складу ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів у щурів з моделлю хронічної серцевої недостатності та оцінити ефективність їхньої корекції за допомогою препарату нікотинової кислоти та нової комплексної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МИГУ-1).

Досліди проводили на щурах з моделлю хронічної серцевої недостатності (ХСН), що спричинена токсичною дією антрациклінового антибіотика доксорубіцину. Як протектори цитотоксичної дії доксорубіцину були використані нікотинова кислота та комплексна сполука германію з нікотиновою кислотою (лабораторний шифр МИГУ-1). Фармакологічний ефект нікотинової кислоти й нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МИГУ-1) оцінювали за показниками спектра насичених і ненасичених жирних кислот (ЖК) у кардіоміоцитах і гепатоцитах за умов експериментальної ХСН. Уміст жирних кислот у тканині міокарда та печінки визначали методом газової хроматографії.

Встановлено, що за умов експериментальної ХСН жирнокислотний склад ліпідів у тканині міокарда щурів характеризувався зменшенням їхньої ненасиченості за рахунок зниження вмісту арахідонової та лінолевої жирних кислот (ЖК). Порушення співвідношення насичених та ненасичених ЖК у гепатоцитах щурів з доксорубіцин-індукованою ХСН не виявлено. Уведення на фоні доксорубіцину нікотинової кислоти не впливає на процентне співвідношення насичених ЖК і суми ненасичених та поліненасичених ЖК у тканині міокарда та печінки щурів. Уведення комплексу германію з нікотиновою кислотою МИГУ-1 за умов доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії призводить до відновлення складу ЖК у кардіоміоцитах та гепатоцитах щурів. Отримані дані свідчать про значну нормалізацію складу ЖК у кардіоміоцитах і гепатоцитах під дією нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МИГУ-1), у той час як введення нікотинової кислоти не впливало на процентне співвідношення ліпідів у тканині серця та печінки тварин з моделлю ХСН. Отримані в експерименті результати є основою для подальшого дослідження механізму дії нової координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою.

Ключові слова: нікотинова кислота, МИГУ-1, насичені та ненасичені жирні кислоти, хронічна серцева недостатність, доксорубіцин

**І. В. Ниженковская, В. П. Нароха, Е. В. Кузнецова, Т. С. Брюзгина,
И. И. Сейфуллина, Е. Э. Марцинко, Е. А. Чебаненко**

Влияние никотиновой кислоты и комплекса германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1) на жирнокислотный состав липидов кардиомиоцитов и гепатоцитов крыс с моделью хронической сердечной недостаточности

Цель исследования – изучить изменения жирнокислотного состава липидов кардиомиоцитов и гепатоцитов у крыс с моделью хронической сердечной недостаточности и оценить эффективность их коррекции с помощью препарата никотиновой кислоты и нового комплексного соединения германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1).

Опыты проводили на крысах с моделью хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленной токсическим действием антрациклинового антибиотика доксорубицина. Как протекторы цитотоксического действия доксорубицина использовали препарат никотиновой кислоты и новое комплексное соединение германия с никотиновой кислотой (лабораторный шифр МИГУ-1). Фармакологический эффект оценивали по показателям спектра насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (ЖК) в кардиомиоцитах и гепатоцитах в условиях экспериментальной ХСН. Содержание жирных кислот в ткани миокарда и печени определяли методом газовой хроматографии.

Установлено, что в условиях моделирования ХСН жирнокислотный состав липидов ткани миокарда характеризовался уменьшением их ненасыщенности за счет снижения содержания арахидонової и лінолевої жирних кислот. Соотношение насыщенных и ненасыщенных ЖК липидов гепатоцитов у крыс с доксорубіцин-індукованою ХСН не змінювалося. Введення на фоні доксорубіцину нікотинової кислоти не впливає на процентне співвідношення насичених ЖК і суми ненасичених ЖК і поліненасичених ЖК в ткани міокарда і печінки щурів. Введення комплексу германію з нікотиновою кислотою МИГУ-1 в умовах експериментальної доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії приводить до відновлення складу ЖК ліпідів кардіоміоцитів і гепатоцитів щурів. Отримані дані свідчать про значительную нормализацию состава ЖК кардиомиоцитов и гепатоцитов под действием нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой (МИГУ-1), в то время как введение никотиновой кислоты не влияло на процентное соотношение липидов в сердце и печени животных с моделью ХСН.

Полученные в эксперименте результаты являются основанием для дальнейшего исследования механизма действия нового координационного соединения германия с никотиновой кислотой.

Ключевые слова: никотиновая кислота, МИГУ-1, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, сердечная недостаточность, доксорубіцин

**I. V. Nizhenkovskaya, V. P. Narokha, O. V. Kuznetsova, T. S. Bryzgina,
I. I. Seifullina, E. E. Martsinko, E. A. Chebanenko**

Effects of nicotinic acid and complex of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) on lipid fatty acid composition of cardiomyocytes and hepatocytes in rats with experimental chronic heart failure

The purpose of this research was to study the changes in the fatty acid composition of cardiomyocytes and hepatocytes lipids on rats with experimental chronic heart failure and evaluate the effectiveness of its correction by nicotinic acid and new complex of germanium with nicotinic acid (MIGU-1).

Experiments were carried out on rats with a model of chronic heart failure (CHF) caused by toxic effects of anthracycline antibiotic – doxorubicin. As protectors of the cytotoxic effect of doxorubicin were used the drug nicotinic acid and a new complex compound of germanium with nicotinic acid (laboratory code MIGU-1). The pharmacological effects were evaluated in terms of the spectrum of saturated and unsaturated fatty acids (FA) in cardiomyocytes and hepatocytes of the animals with experimental heart failure. The content of fatty acids was determined by gas chromatography method.

It has been established that under conditions of experimental CHF lipid fatty acid (FA) composition is characterized by decrease in unsaturation of lipid composition of rat cardiocytes due to reduction in arachidonic and linoleic FA levels. Disorders in the ratio of saturated and unsaturated FA lipids of hepatocytes in rats with doxorubicin-induced CHF were not found. Nicotinic acid administration to experimental rats with CHF have no influence on percentage ratio of saturated FA and the amount of unsaturated and polyunsaturated FA in lipids of rat cardiomyocytes and hepatocytes. MIGU-1 injections lead to recovery of lipid FA of cardiomyocytes and hepatocytes under conditions of experimental CHF.

The data obtained are indicative of a significant normalization of FA in cardiomyocytes and hepatocytes caused by new coordination compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1), while nicotinic acid injections had no influence on percentage ratio of lipids in animal heart and liver. The results obtained in the experiment are the basis for further studies on the mechanism of action of a new coordination compound of germanium with nicotinic acid.

Key words: nicotinic acid, MIGU-1, saturated and unsaturated fatty acids, heart failure, doxorubicin

Надійшла: 26.01.2015 р.

Контактна особа: Нароха Віолетта Петрівна, асистент, кафедра фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 22, вул. Пушкінська, м. Київ. Тел.: + 38 0 44 234 80 11.