

Кучменко О. Б.

## ЗМІНИ ЛІПІДНОЇ СТРУКТУРИ ТА ІОН-ТРАНСПОРТНИХ СИСТЕМ САРКОЛЕМИ КАРДІОМІОЦИТІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

*У статті наведено результати дослідження активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази та швидкості  $Na^+/Ca^{2+}$ -обміну з урахуванням характеру змін структурно-функціонального стану плазматичних мембран кардіоміоцитів за умов експериментального стресу та атеросклерозу. Встановлено, що ліпідний склад плазматичних мембран кардіоміоцитів відповідає стереотипною односпрямованою реакцією на патологічні впливи — гіперхолестеринемію та емоційно-больовий стрес, яка полягає в збільшенні вмісту холестерину, зменшенні фосфоліпідів, накопиченні лізофосфоліпідів, жирних кислот, дієнових кон'югатів і маломового діальдегіду. Показано, що ці якісні та кількісні зміни структури плазматичних мембран кардіоміоцитів супроводжуються порушеннями функціонування  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази та  $Na^+/Ca^{2+}$ -обмінника, що може спричинити порушення електричних і скоротливих властивостей кардіоміоцитів. Встановлено також, що одним із важливих механізмів пригнічення активності  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази може бути вплив на фермент продуктів перекислення жирних кислот, надлишок яких утворюється за умов патології.*

Плазматична мембрана є складною, морфологічно і функціонально рухомою структурою, що виконує цілу низку функцій, забезпечуючи жит-

тєдіяльність клітини. Однією із важливих функцій мембранних систем клітини взагалі і плазматичної мембрани зокрема є підтримування іонних градієн-

тів по обидва боки мембрани, що досягається завдяки функціонуванню спеціальних ферментних систем, які вбудовані в мембрани клітин та містять АТФази, що енергетично забезпечують активний транспорт іонів через клітинну мембрану. В той же час плазматична мембрана є першим об'єктом для будь-яких фізіологічних або патологічних впливів. Водночас порушення трансмембранних іонних градієнтів лежать в основі багатьох патологічних станів [1—3, 7].

Основним іонним насосом у сарколеми кардіоміоцитів, який підтримує електрофізіологічні властивості клітин серця та регулює їх функцію, є  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза. Це інтегральний білок, функціонування якого часто залежить від властивостей ліпідного оточення. Водночас не менш важливу роль у регуляції функціонування кардіоміоцитів відіграє система  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну, що пов'язує натрієвий та кальцієвий градієнти, і тим самим підвищує функціональні можливості клітини [2, 6, 7, 10, 18].

На сьогодні найбільш розповсюдженими є захворювання серцево-судинної системи, а саме атеросклероз, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда як крайній прояв останньої, основними факторами розвитку яких є порушення ліпідного обміну та стресорні ушкодження [9, 11, 21]. При цьому основна увага багатьох дослідників прикута до вивчення змін коронарних судин, розміру і характеру атероматозної бляшки в них. В той же час основні фундаментальні властивості кардіоміоцитів — збудливість, провідність та скоротлива здатність визначаються їх електрофізіологічними властивостями, що регулюються трансмембранними іонними градієнтами. І саме ці питання є найменш вивченими.

Враховуючи універсальність будови та складу біологічних мембран, природно передбачити участь кардіоміоцитів та їх мембранного апарату в загальному патогенетичному ланцюзі подій, що призводять до розвитку різних патологій.

Тому метою нашої роботи була оцінка активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази та швидкості  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну з урахуванням характеру змін структурно-функціонального стану плазматичних мембран кардіоміоцитів за умов експериментальної патології.

#### Матеріали та методи

В роботі використана експериментальна модель емоційно-больового стресу, що описана в літературі [16]. Характерною особливістю даної моделі є те, що неритмічне електробольове подразнення експериментальних тварин відбувалось з проміжками часу від 1 до 3 діб. Тривалість сеансу становила в середньому 1 год. Протягом сеансу схема електробольового подразнення складалася із різних за тривалістю періодів електроподразнення, які чергувалися довільно. Проміжки становили від 10 сек. до 3 хв., а тривалість самого подразнення

коливалася від 4 до 20 сек. Використовувалося джерело напруги з максимальним виходом напруги 55 В, яке забезпечувало імпульс постійного струму силою 5—30 мА.

Основним критерієм наявності стресу було визначення концентрації в крові підслідних тварин гормонів надниркових залоз: 11-оксикортикостероїдів, адреналіну та норадреналіну, яка після одноразового стресорного впливу збільшувалася відповідно в 3, 6 і 4,5 раза, що вказує на наявність стрес-реакції.

Гіперхолестеринемію моделювали на безпородних кролях масою тіла 2,8—3,0 кг шляхом додавання в раціон тварин холестерину в дозі 0,5 г на 1 кг маси тіла кожного дня упродовж 2 місяців.

Наприкінці другого місяця годування тварин суспензією холестерину проводили контрольні дослідження наявності у них ділянок ураження судинної стінки (аорти). При цьому були встановлені ділянки ліпідної інфільтрації з формуванням атероматозної бляшки різної стадії розвитку. Спеціальне забарвлення уражених ділянок ліпофільною фарбою **Суданом** чорним підтверджувало наявність холестерину та ліпопротеїдів у даних ділянках. Наприкінці 2-го місяця уражені ділянки та атероматозні бляшки займали майже 1/3 поверхні судинної стінки.

Слід відмітити, що на кінець другого місяця у сироватці крові підслідних тварин достовірно підвищувалася концентрація холестерину, тригліцеридів, жирних кислот та малонового діальдегіду відповідно в 4,8; 2,2 і 2,3 раза порівняно з контрольними величинами. В усіх серіях досліджень, як при експериментальному атеросклерозі, так і при експериментальному стресі, кількість дослідів та вимірювань кожного показника була не менша 10. При цьому для виділення та очистки плазматичних мембран кардіоміоцитів у кожному окремому досліді брали міокард трьох і більше тварин. Таким чином, у кожній експериментальній серії досліджень використовувалося не менше 30 тварин (безпородних кролів).

Експерименти проведені із врахуванням вимог гуманного ставлення до тварин, під етаміналовим наркозом у дозі 30 мг на 1 кг маси тіла внутрішньо.

По закінченні експерименту із міокардів підслідних тварин було отримано та очищено везикульовані фрагменти сарколеми кардіоміоцитів із застосуванням диференційного ультрацентрифування за методом Louis [19]. Про чистоту отриманого препарату мембран робили висновки на основі визначення активності маркерного ферменту  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази з використанням загальновідомої в літературі методики [5]. Вміст ліпідних компонентів у структурі плазматичних мембран — холестерину, фосфоліпідів, жирних кислот — визначали в хлороформ-метанолових екстрактах мембран-

них структур, отриманих за методом Folch J.M. із співавт. [17] з використанням біохімічного автоматичного аналізатора "Express-550" (Ciba-Corning, Великобританія) і діагностичних тест-систем, реагентів фірми.

Вміст лізофосфоліпідів визначали шляхом вимірювання концентрації неорганічного фосфату, який міститься у відповідній фракції, отриманій методом тонкошарової хроматографії в силікагелі [8].

Про інтенсивність процесів ПОЛ робили висновки за вмістом первинних та кінцевих продуктів цих реакцій — дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, який визначали спектрофотометрично за методами, що описані в літературі [13, 14].

Активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази вимірювали за приростом в середовищі інкубації неорганічного фосфату, який утворився в результаті ферментативної реакції між ферментом та субстратом — АТФ [5]. Інкубаційне середовище при цьому містило: в Імл об'єму — 5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 140 мМ  $\text{NaCl}$ , 40 мМ  $\text{KCl}$ , 3 мМ АТФ і 50 мМ тріс- $\text{HCl}$  (рН 7,4),  $t = 37^\circ\text{C}$ . Реакцію запускали внесенням в інкубаційну суміш 100 мкг білка мембрани і проводили протягом 10 хв. Концентрацію неорганічного фосфату визначали спектрофотометрично [22].

Швидкість  $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -обміну вивчали з використанням радіоізоотопу  $^{45}\text{Ca}$ Сь і техніки міліпорозного фільтрування [4]. Для завантаження везикул мембран сарколеми натрієм проби білка преінкубували протягом 12 год. при  $2^\circ\text{C}$  в середовищі, яке містить 140 мМ  $\text{NaCl}$  і 20 мМ тріс- $\text{HCl}$  при рН 7,4. Безпосередньо перед дослідом проби нагрівали протягом 10 хв. при  $37^\circ\text{C}$ . Для вивчення швидкості  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обміну відбирали аліквоти по 20 мкл, розводили їх в середовищі, що містить 50 мкмоль  $^{45}\text{CaCl}_2$ , 20 мМ тріс- $\text{HCl}$  рН 7,4, 140 мМ  $\text{KCl}$ . Процес іонного обміну зупиняли шляхом додавання в пробу 1 мл розчину, що містить 280 мМ сахарози і 0,5 мМ  $\text{LaCl}_3$ , рН 7,4. Проби швидко фільтрували через міліпорфільтри (0,45 мк) і промивали 5 мл сахарозного розчину для видалення поверхнево-зв'язаного  $\text{Ca}^{2+}$  везикул. Після висушування радіоактивність фільтрів вимірювали на рідинно-сцинтиляційному радіометрі.

Вміст білка в мембранних препаратах визначали за Лоурі [20].

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням програми STATGRAFICS. Числові дані представлені в формі середньої величини зі стандартною похибкою ( $M \pm t$ ). Достовірність різниці двох середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента ( $t$ ).

### Результати дослідження та обговорення

В результаті проведених досліджень було показано, що експериментальний стрес супроводжу-

ється змінами основних класів ліпідів: холестерину та фосфоліпідів (табл. 1). Так, рівень холестерину в сарколемі достовірно збільшується на 25 %, а рівень фосфоліпідів зменшується на 32,8 % порівняно з контрольними величинами. У зв'язку з цим молярне співвідношення холестерину та фосфоліпідів (Хл/Фл) збільшується в 1,86 раза: з  $1,26 \pm 0,13$  до  $2,35 \pm 0,20$ . Зазначені зміни вказують на те, що при стресі в мембранах накопичується холестерин, який спричиняє конденсуючий ефект на мембранні фосфоліпіди, зменшує їх плинність і тим самим утруднює фазовий перехід від твердого до рідкокристалічного стану [7, 10, 15]. Крім того, підсилення вбудовування в плазматичні мембрани холестерину, що спостерігається, можна розцінювати як ініціацію атерогенного ефекту за цих умов у тварин з нормальним метаболізмом ліпідів.

Таблиця 1. Основні ліпідні компоненти структури плазматичних мембран кардіоміоцитів при експериментальних патологіях серцево-судинної системи ( $M \pm t$ ).

Умови експерименту	Холестерин мкмоль/мг білка	Фосфоліпіди мкмольФн/мг білка	Молярне співвідношення Хс/Фл
Контроль	$120,0 \pm 10,0$	$95,0 \pm 7,0$	$1,26 \pm 0,13$
Експериментальний стрес	$150,0 \pm 13,7^*$	$63,8 \pm 5,4^*$	$2,35 \pm 0,20^*$
Експериментальний атеросклероз	$162,0 \pm 18,0^*$	$59,6 \pm 6,1^*$	$2,72 \pm 0,2 \Gamma$

\* Різниця достовірна порівняно з контролем,  $p < 0,05$ .

Крім вказаних кількісних змін при експериментальному стресі відбуваються і якісні зміни ліпідного складу плазматичних мембран (табл. 2). Зокрема, спостерігається достовірно збільшення в мембранах вмісту окислених форм фосфоліпідів — лізофосфоліпідів на 30 % і приріст продуктів гідролізу фосфоліпідів — жирних кислот на 33 % порівняно з контролем.

Таблиця 2. Вміст продуктів гідролізу та окислення ліпідів плазматичних мембран кардіоміоцитів за умов експериментального атеросклерозу та стресу ( $M \pm t$ ).

Умови експерименту	Лізофосфоліпіди мкмоль Фн/мг білка	Жирні кислоти мкг/мг білка
Контроль	$0,130 \pm 0,02$	$65,40 \pm 7,3$
Експериментальний стрес	$0,169 \pm 0,01^*$	$86,98 \pm 7,6^*$
Експериментальний атеросклероз	$0,185 \pm 0,03^*$	$95,0 \pm 4,8^*$

\* Різниця достовірна порівняно з контролем,  $p < 0,05$ .

За умов експериментального атеросклерозу кількісні та якісні зміни ліпідного складу плазматичних мембран мають аналогічну спрямованість (табл. 1,2). Зокрема, вміст холестерину в плазматичних мембранах кардіоміоцитів достовірно збільшується на 35 %, а рівень фосфоліпідів зменшується на 37,2 % порівняно з контролем; молярне співвідношення холестерину та фосфоліпідів (Хл/Фл) збільшується в 2,2 раза — з  $1,26 \pm 0,13$  до  $2,72 \pm 0,21$ .

При цьому вміст лізофосфоліпідів достовірно збільшується на 42,3 %, а жирних кислот — на 45,2 % порівняно з контрольними величинами.

Привертає увагу той факт, що вказані кількісні та якісні зміни ліпідного складу плазматичних мембран кардіоміоцитів спостерігаються вже на ранніх етапах розвитку експериментального атеросклерозу.

Таким чином, всі наведені вище кількісні та якісні зміни показників стану ліпідного бішару мембран при експериментальному стресі та атеросклерозі призводять до зміни фізико-хімічних властивостей плазматичних мембран кардіоміоцитів, що відбувається на їх основних властивостях — збудливості, провідності, ритмічній діяльності, скоротливій здатності тощо.

Відомо, що один із універсальних механізмів пошкодження біологічних мембран реалізується через їх вільнорадикальну окислювальну модифікацію при дії ряду екстремальних агентів або при різних патологічних станах організму, які обумовлені чи супроводжуються окислювальним стресом. Основним субстратом ПОЛ є фосфоліпіди та жирні кислоти, що входять до їх складу. Згідно з літературними даними, вільнорадикальні реакції ПОЛ, що підтримуються певними системами на низькому стаціонарному рівні, беруть участь у нормальних метаболічних процесах і регуляції функцій клітини. Крім того, ПОЛ є важливим фізіологічним регулятором структури і функцій біологічних мембран. Проте інтенсифікація процесів ПОЛ може суттєво вплинути на структуру та функції ліпідного бішару мембран, порушуючи неперервність його в гідрофобних ділянках, створюючи умови для пасивного транспорту іонів і метаболітів, і тим самим певною мірою порушувати координацію і специфічність мембранних процесів. Очевидно, ще більше значення має вплив активних продуктів ПОЛ на структуру і функції мембранних білків, які можуть змінюватися в результаті конформаційних модифікацій [7, 11, 12].

У результаті наших досліджень була встановлена активація вільнорадикальних процесів окислення як при експериментальному стресі, так і при експериментальному атеросклерозі. На це вказує значне збільшення концентрації первинних та кінцевих продуктів ПОЛ у мембранах (табл. 3). Так, при експериментальному стресі вміст дієнових кон'

югатів достовірно збільшується на 25,8 %, а малонового діальдегіду — на 100 % порівняно з контрольними величинами.

**Таблиця 3. Вміст продуктів ПОЛ в плазматичних мембранах кардіоміоцитів при експериментальному стресі та атеросклерозі ( $M \pm \sigma$ ).**

Умови експерименту	Дієнові кон'югати $E_{232\tau-1}$ білка	Малоновий діальдегід мкмоль/мг білка
Контроль	$29,0 \pm 2,2$	$0,31 \pm 0,03$
Експериментальний стрес	$36,5 \pm 3,0^*$	$0,62 \pm 0,06^*$
Експериментальний атеросклероз	$58,4 \pm 5,3^*$	$1,02 \pm 0,09^*$

\* Різниця достовірна порівняно з контролем,  $\rho < 0,05$ .

При експериментальному атеросклерозі спостерігається більш виражена, ніж при експериментальному стресі інтенсифікація вільнорадикальних процесів окислення та, як наслідок, збільшення концентрації продуктів ПОЛ у мембранах, що досліджувалися.

Так, вміст дієнових кон'югатів у підслідних тварин достовірно збільшується на 101,4 %, а малонового діальдегіду — на 229 % порівняно з такими показниками у контрольних тварин.

Отже, на основі отриманих результатів ми можемо зробити висновок, що плазматичні мембрани кардіоміоцитів відповідають стереотипною односпрямованою реакцією на патологічні впливи — гіперхолестеринемію та емоційно-больовий стрес. Це полягає в збагаченні матриксу мембран холестеринем, зменшенні фосфоліпідів, накопиченням в ньому продуктів переокислення та гідролізу ліпідів — лізофосфоліпідів, жирних кислот, дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду.

Як відомо, концентрація  $Na^+$  всередині клітин підтримується функціонуванням  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази (і, можливо, іншими АТФазами),  $III^+$ - $II^+$  і  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -обмінників, а також потенціалчутливих  $1Ca^+$ -каналів. У серці внутрішньоклітинний  $Na^+$  є важливим регулятором у підтриманні скоротливої функції міокарду в нормі, беручи участь в  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ - $K^+$ ,  $Na^+$ - $H^+$  обмінних процесах [2, 3, 10, 18].

Активний транспорт  $Na^+$  має фундаментальне значення для функціонування електрично збудливих клітин, оскільки підтримання фізіологічного градієнта  $Na^+$  і  $K^+$  через клітинну мембрану необхідне для генерації потенціалів дії.  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФаза є найбільш важливим транспортним механізмом для серцевих м'язових волокон з частими електричними зривами. Встановлено велике значення  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази для електричного спряження між клітинами серцевого м'яза [2, 3, 7, 18].

Як вже зазначалося вище,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза є інтегральним білком і виявляє залежність багатьох своїх функціональних властивостей від стану ліпідної фази мембрани [2, 6, 7, 10].

Встановлені нами кількісні та якісні зміни структури мембран, накопичення в них продуктів руйнування та окислення ліпідів, на нашу думку, можуть стати важливим механізмом зміни активності цього іонного насоса (табл. 4). Вимірювання каталітичної активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази сарколеми кардіоміоцитів за умов експериментального стресу показало, що здатність до розщеплення АТФ і, відповідно, до транспорту іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  достовірно знижена на 35,6 % порівняно з контрольними величинами. При експериментальному атеросклерозі каталітична активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази порівняно з контролем знижується на 30 %.

**Таблиця 4. Активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази та швидкість  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -обміну в сарколемі кардіоміоцитів за умов експериментального атеросклерозу та стресу ( $M \pm \sigma$ ).**

Умови експерименту	Контроль	Експериментальний стрес	Експериментальний атеросклероз
Активність $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФази, мкмоль Фн/год на 1мг білка	8,70 $\pm$ 0,77	5,60 $\pm$ 0,45*	6,10 $\pm$ 0,52*
Швидкість $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -обміну, нмоль $^{45}\text{Ca}^{2+}$ /хв/мг білка	13,98 $\pm$ 1,18	9,76 $\pm$ 0,85*	17,46 $\pm$ 0,94*

\* Різниця достовірна порівняно з контролем,  $\rho < 0,05$ .

При цьому швидкість  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -обміну за умов експериментального стресу достовірно зменшується на 30 %, а при експериментальному атеросклерозі достовірно збільшується на 25 % порівняно з контрольними величинами (табл. 4).

Одержані результати дозволяють зробити висновки, що як при експериментальному стресі, так і при експериментальному атеросклерозі спостерігаються зміни функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази та  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -обмінника, які можуть лежати в основі

порушень іонних градієнтів, електрофізіологічних властивостей, потенціалу спокою та дії клітин серця тощо.

Ми вже наголошували, що інтенсифікація процесів ПОЛ та накопичення в мембранах його продуктів може впливати на функціонування іонних насосів не тільки через зміну ліпідного оточення та порушення фізико-хімічних властивостей мембрани, а й внаслідок прямої взаємодії їх з білками-ферментами, що відповідальні за іонний транспорт.

Тому нами була проведена серія досліджень в умовах *in vitro* з використанням препарату, що являє собою водорозчинний продукт ПОЛ лінолевої кислоти (суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -ненасичених альдегідів та кетонів, які здатні активно взаємодіяти з 2-тіобарбітуровою кислотою), який додавався до суспензії мембран, що досліджувалися (табл. 5).

**Таблиця 5. Вплив продукту ПОЛ лінолевої кислоти на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази в сарколемі кардіоміоцитів ( $M \pm \sigma$ ).**

Умови експерименту	Контроль	Додавання продукту ПОЛ
Активність $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФази, мкмоль Фн/год на 1мг білка	8,50 $\pm$ 0,67	5,20 $\pm$ 0,47*

\* Різниця достовірна порівняно з контролем,  $\rho < 0,01$ .

У результаті спостерігається достовірне пригнічення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази на 39 % порівняно з контролем, що може свідчити про прямий вплив продуктів ПОЛ на активність ферменту.

Таким чином, експериментальні патології — стрес і гіперхолестеринемія, призводять до значної структурно-функціональної перебудови плазматичних мембран кардіоміоцитів та супроводжуються порушеннями функціонування  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази й  $\text{Na}^+$ / $\text{Ca}^{2+}$ -обмінника, що не може не вплинути на функціональні можливості клітин серця.

Робота виконана на базі відділу біохімії Інституту кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска під керівництвом доктора медичних наук, професора Мхітарян Л.С.

1. Болдырев А. Функциональная активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза тканей в норме и при патологиях // Укр. биохим. журн.— 1992.—Т. 64.— № 5.— С. 3—10.
2. Болдырев А. А., Мельгунов В. И. Транспортные АТФазы.— М: ВИНТИ. Итоги науки и техники: "Биофизика".— 1985.— Т. 17.— 246 с.
3. Введение в биомембранологию / Под ред. А. А. Болдырева— М: Изд-во МГУ, 1990.— 208 с.
4. Воробей З. Д., Курский М. Д., Марченко С. М. Роль  $\alpha$ МФ-зависимого фосфорилирования в пассивном транспорте  $\text{Ca}^{2+}$  сарколеммой миокарда // Биохимия.— 1983.— Т. 48.— № 6.— С. 1020—1025.
5. Даниленко М. П., Ким Э. А., Омарова Р. Д. Действие аце-

6. тилхолинана  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазную активность разных препаратов сарколеммы миокарда // Вопр. мед. химии.— 1983.— Т. 29.— № 1.— С. 29—33.
7. Капля А. А. Структурная организация  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза в плазматической мембране // Укр. биохим. журн.— 1997.— Т. 69.— № 5—6.— С. 12—24.
8. Капля А. А. Структурная организация и функциональная роль изоферментов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза.— К.: Изд-во "Киевский университет", 1998.— 162 с.
9. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов.— М.: Мир, 1975.— С. 257—290.
10. Лимов А. К., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.— СПб.: Питер, 1995.— 298 с.

10. *Кравцов А.В., Алексеенко И.П.* Механизмы регуляции векторных ферментов биомембран.— К: Наук, думка, 1990.— 176с.
11. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.— М.: Медицина, 1984.— 269 с.
12. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Барабой В. А., Сутковой Д. А.; Под общ. ред. Зозули Ю. А.— К.: Наук, думка, 1997.— 420 с.
13. *Стачная И. Д.* Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот//Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича.— М.: Медицина, 1977.— С. 63—64.
14. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича.— М.: Медицина, 1977 — С. 66—68.
15. *Титов В. Н.* Функциональная роль холестерина и различие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеинов крови // Клиническая лабораторная диагностика.— 2000.— №3.— С. 3—10.
16. *Desiderata O., Mackinnon J., Hissom H.* Development of gastric ulcers in rats following stress termination // J. Corp. Physiol. Psychol.— 1974.—Vol. 87.— P. 208—214.
17. *Folch J. M., Lees G. H., Shane-Stanley A.* A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem.— 1957. Vol. 226.— P. 497—509.
18. *Lduger P.* Electrogenic Ion Pumps.—Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland.— Massachusetts, USA, 1991,—313 p.
19. *Louis P. J., Sulakhe P. V.* Isolation of sarcolemma membranes from cardiac muscle // Int. J. Biochem.— 1976.— Vol. 77.— P. 547—558.
20. *Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Far A. L., Randall Я J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.—Vol. 193,— № 1,—P. 265—276.
21. *LusisA.J.* Atherosclerosis // Nature — 2000— Vol.407.— P. 233—241.
22. *Rathbun W. B.,BetlachM. V.* Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cystein and adenosine triphosphate // Analytical Biochem.— 1969.— Vol. 28.— № 1—3,—P. 436—446.

*Kuchmenko O.B.*

### THE CHANGES OF LIPID STRUCTURE AND ION-TRANSPORT SYSTEMS OF SARCOLEMMMA OF CARDIOMYOCYTES ON THE CONDITION OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY

*The results of research of activity of  $Na^+$ ,  $iC-ATPase$  and speed of  $Na^+/Ca^{2+}$ -exchange with taking into account the character of changes of structural and functional state of plasma membranes of cardiomyocytes on the condition of experimental stress and atherosclerosis in this article are given. There are arranged that lipid matrix of plasma membranes of cardiomyocytes returns of stereotyped reaction for the pathological influences — hypercholesterolemia and stress (increase of content of cholesterol, decrease of phospholipids, accumulation of lisophospholipids, fatty acid and activation of free-radical peroxidation). There are demonstrated that these quantitative and qualitative modifications of lipid matrix of plasma membranes of cardiomyocytes are accompanied by breaches of functioning of  $Na^+$ ,  $K^+-ATPase$  and  $Na^+/Ca^{2+}$ -exchanger. All of these changes can make for breaches of electrical and contractive properties of cardiomyocytes There are also arranged that the influence of products of peroxidation of fatty acids (the surplus of these products generates on the condition of pathology) on the enzyme can be the one of the important mechanism of oppression of activity of  $Na^+$ ,  $K^+ATPase$ .*