

УДК 616.36:015.3-018-2.014.418

**ПРОЦЕСИ ЛІПІДНОЇ ПЕРОКСИДАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ
УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ****О.О. Абрагамович, О.І. Грабовська, О.І. Терлецька,
О.Я. Чупашко, Ю.Р. Падковський, Х.Ю. Падковська**
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Наведені в літературі дані свідчать про те, що гіперліпопероксидація є однією з неспецифічних ланок у механізмах ураження печінки. Це може бути наслідком розвитку системного оксидативного стресу, що виникає в результаті дисбалансу між гіперпродукцією активних форм кисню і недостатністю антиоксидних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатити, ліпідна пероксидація, антиоксидна система.

У загальній структурі захворювань кількість хворих з ураженнями печінки і жовчовивідних шляхів останнім часом значно збільшилась, тому вивчення механізмів їх патогенезу є важливою медичною і соціальною проблемою. Значущість цієї проблеми зумовлена необхідністю захисту внутрішнього середовища організму, на який впливає потужний екологічний пресинг [15], а також зростаючим поширенням вірусного гепатиту, який супроводжується такими несприятливими наслідками, як хронічний гепатит (ХГ), цироз печінки (ЦП), патологія жовчовивідних шляхів [17].

Численні літературні дані переконливо стверджують, що в механізмах ураження гепатобіліарної системи, зокрема запального та дистрофічного характеру, однією з основних ланок є гіперліпопероксидація [3, 8, 23, 24]. У літературі повно висвітлені загальнобіологічні закономірності розвитку процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і їх роль у формуванні таких патологічних станів як гіпоксія, запалення, імунний конфлікт, які притаманні захворюванням багатьох органів і систем [3, 4, 5]. Встановлено, що при надмірному накопиченні продуктів ПОЛ в організмі розвивається синдром ліпідної пероксидації, який включає такі патологічні компоненти як пошкодження мембранних ліпідів, ліпопротеїнів і білків, інактивацію ферментів, порушення клітинного поділу і фагоцитозу, що призводить до зміни структурно-функціональної організації мембран [23]. Також

відомо, що основним субстратом у процесах ліпідної пероксидації є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Зміна жирнокислотного складу ліпідів впливає на фізико-хімічні властивості мембран: збільшення вмісту насичених жирних кислот різко підвищує їх "жорсткість", а переважання ПНЖК призводить до наростання їх "плинності" [1].

У зв'язку з вищевказаним, великого практичного значення набуває лабораторне дослідження змін у системі антиоксидного захисту як однієї з першочергових причин порушення прооксидно-антиоксидної рівноваги при ураженнях печінки і жовчовивідних шляхів [9, 12].

Як відомо, антиоксидна система (АОС) організму людини представлена ферментативним і неферментативним механізмами. У клініко-лабораторній практиці неферментативний компонент АОС оцінюється за показниками глутатіон-аскорбатної системи, що забезпечує потік H_2 від фонду НАДФН і НАДН до α -токоферолу, який відновлює вільні радикали [7]. Велику діагностичну вартість має оцінка ферментативної ланки АОС, що представлена ферментами з антиокислювальною й антиперекисною дією [8, 10], які більш чутливо, ніж неферментної природи антиоксиданти, реагують на зміни прооксидно-антиоксидного балансу в організмі. Проте обидва механізми антиоксидного захисту тісно пов'язані між собою і, з одного боку, неферментативні антиоксиданти (глутатіон, НАД(Ф) H_2 , аскорбінова кислота) є субстратами реакцій, що каталізуються ферментами-антиоксидантами, а з іншого боку, під дією

© О.О. Абрагамович, О.І. Грабовська, О.І. Терлецька,
О.Я. Чупашко, Ю.Р. Падковський, Х.Ю. Падковська, 2000.

цих ферментів постійно поповнюється пул неферментативних факторів АОС і регулюється їх рівень залежно від фізіологічних потреб організму.

Для лабораторної діагностики найбільш важливе значення мають три основні ланки АОС [8, 9]. Перша ланка АОС спрямована на знешкодження й утилізацію активних форм кисню. Її представники: супероксиддисмутаза (СОД), яка каталізує реакцію дисмутації супероксидних радикалів з утворенням пероксиду водню і триплетного кисню, каталаза, яка каталізує реакцію розкладу пероксиду водню, і група пероксидаз, які діють при участі таких донаторів атомів кисню, як НАД(Ф)Н₂, аскорбінова кислота тощо. Друга ланка пов'язана з обміном глутатіону й активністю ферментів глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. До третьої ланки належить система церулоплазмін-трансферин, яка регулює рівень іонів заліза (Fe²⁺), що є потужними ініціаторами вільнорадикального окислення.

На сьогоднішній день очевидним є те, що активація ПОЛ і структурно-функціональні зміни в клітинних біомембранах відіграють велику роль у патогенезі хронічних гепатитів різної етіології [6, 10, 11, 16, 18]. Зокрема, А.А. Давидов і співавт., 1998 [6] встановили, що у хворих з різними хронічними захворюваннями печінки (при хронічному персистуючому гепатиті (ХПГ), хронічному активному гепатиті (ХАГ), жировій дистрофії печінки (ЖДП), цирозі печінки (ЦП)) спостерігається підвищений вміст малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югат (ДК) – кінцевого та проміжного продуктів ПОЛ – у плазмі крові й еритроцитах, причому зміни рівня МДА наростали відповідно до тяжкості патологічного процесу. Автори вважають, що такі зміни можуть виникати у зв'язку з наявністю ознак печінково-клітинної недостатності в цих хворих. Підтверджують ці висновки інші дані літератури [13], згідно з якими інтенсивність ПОЛ у хворих на гострі вірусні гепатити корелює з вираженням печінково-клітинної недостатності. Курс лікування мав лише незначний вплив на рівень продуктів ПОЛ у крові хворих [6]. Причиною цього може бути той факт, що при ішемії та гіпоксії клітин, яка розвивається під час активації запального процесу в гепатоцитах, у клітині накопичуються різні відновні метаболіти (АМФ, лактат, похідні жирних кислот, метали змінної валентності), які при відновленні нормального споживання кисню (реоксигенації) можуть сприяти інтенсифікації ПОЛ [2, 22].

Інші дані літератури [9, 20] свідчать про те, що при всіх формах ураження печінки спостерігаються зміни стану АОС. Зокрема встановлено, що активність СОД і глутатіонредуктази підвищується при ХПГ, ХАГ, ЦП, тоді як активність каталази, вміст глутатіону і білкових сульфгідрильних груп знижуються. На відміну від інших компонентів АОС, активність глутатіонпероксидази при хронічних захворюваннях печінки змінюється незначно. Автори вважають, що підвищення активності СОД і глутатіонредуктази за умов ХГ має адаптивний характер і спрямоване на пригнічення процесів ПОЛ [9], а зниження активності каталази, глутатіонпероксидази і вмісту глутатіону – це зсуви патологічного характеру.

Деякі автори стверджують, що накопичення жовчних кислот при порушенні жовчовиділення також ініціює утворення вільних радикалів [24], інактивація яких при ураженні печінки пригнічена. Низка авторів вважає, що важливу роль в регуляції процесів ПОЛ при хронічних гепатитах різної етіології відіграє білірубін, якому відводять функції ендogenous антиоксиданта, зокрема показано, що в новонароджених тварин гіпербілірубінемія має виражений антиоксидний ефект [24]. Деякі автори схильні до думки, що білірубін може бути залучений до посилення утворення перекисів при ураженнях печінки. За даними Є.В. Нікітіна і співавт., 1998 [12], у хворих з важким перебігом вірусного гепатиту має місце виражена активація процесів ПОЛ. У пік захворювання спостерігається виснаження АОС, що сприяє розвитку цитолізу гепатоцитів.

Дослідження, проведені С.В. Плахотнік і співавт., 1997 [14] виявили, що у хворих на хронічний гепатит (радіаційний та алкогольний) концентрація МДА в крові є значно вищою, порівняно з показниками в групі хворих на хронічний гепатит, які перенесли вірусний гепатит.

Цікавими є дані щодо фазовості змін ПОЛ і АОС, отримані М.Ф. Тимочко і співавт., 1998 [19]. Згідно з цими даними, підвищення процесів ліпідної пероксидації на тлі підвищеної активності пероксидази та зниженої активності каталази характерне для хворих на хронічні гепатити. Також встановлено, що у хворих з декомпенсованими формами ЦП спостерігається дискоординація процесів ПОЛ, що виявляється у нагромадженні ДК і різкому зниженні вмісту МДА. При цьому активність ферментів антиокислювального захисту має тенденцію до підвищення [19].

Інші дані літератури свідчать про те, що при гепатитах ступінь компенсації функціонально-метаболического стану клітин печінки визначається потужністю систем енергозабезпечення [23, 25].

Таким чином, аналіз даних літератури останніх років показав, що інтенсифікація ПОЛ є одним з механізмів пошкодження і розпаду клітин печінки внаслідок розвитку системного оксидативного стресу, який виникає в результаті дисбалансу між гіперпродукцією активних форм кисню і недостатністю АОС [23, 25]. При цьому однозначно можна стверджувати, що для об'єктивного оцінювання ступеня ураження гепатобіліарної системи важливим є не абсолютна кількість продуктів ліпідної пероксидації, а співставлення їх з різними ланками системи антиоксидного захисту та інших порушень метаболического гомеостазу. Зокрема, контрольоване збільшення кількості продуктів ПОЛ при пропорційній активації ферментативної системи антиоксидного захисту може бути прогностично сприятливим, оскільки значною мірою є відо-

браженням відповідного рівня адаптаційного резерву організму. Різке зниження вмісту продуктів ПОЛ, особливо МДА, часто реалізується за рахунок вимивання у кров великої кількості антиоксидантів неферментної природи внаслідок деструкції гепатоцитів. Це вказує на декомпенсаторний характер відновних процесів у організмі. З іншого боку, критичне зниження вмісту одного з кінцевих продуктів ПОЛ свідчить про значне виснаження пулу оксигеназних реакцій. Останні вважають однією з основних умов підтримання всіх мембранозалежних функцій клітини та субклітинних утворів.

У даний час клініцисти мають набір лабораторних тестів, які можна використати для моніторингу уражень печінки. Тому дослідження динаміки основних показників оксидного та антиоксидного статусу забезпечили б високу інформативність у розв'язанні питань прогностичних критеріїв і впровадження схем медикаментозної корекції з патогенетичним обґрунтуванням їх доцільності за умов хронічних гепатитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брюзгина Т.С., Амосова Е.Н., Лыховский О.И. и др. Жирно-кислотный состав липидов в липопротеинах сыворотки крови при хронических заболеваниях печени // Клини. лаб. диагностика. – 1999. – № 7. – С. 5-11.
2. Вайнер О.М., Захарюта Ф.М. Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии. – М.: Наука, 1991. – 350 с.
3. Владимиров Ю.А. Роль нарушенных липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1989. – № 4. – С. 7-17.
4. Громашевська А.А. "Середні молекули" як один з показників "метаболическої інтоксикації" в організмі // Лаб. діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
5. Гуревич В.С., Елисеєв В.В., Шатилина Л.В. и др. Влияние эссенциальных фосфолипидов на интенсивность липопероксидации в миокарде при экспериментальной постгипоксической реоксигенации // Вопр. мед. химии. – 1992. – **38**, № 2. – С. 55-57.
6. Давыдов А.А., Жидовинов Г.И., Адельшина Г.А. Взаимосвязь интенсивности свободнорадикального окисления с уровнем сывороточного билирубина при поражениях гепатобилиарной системы // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – № 5. – С. 11-13.
7. Зборовский И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение

в метаболизме. Клинические аспекты // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6. – С.53-59.

8. Звягинцева Т.Д., Дергачева А.В. Хронические гепатиты и методы эфферентной терапии // Провизор. – 1998. – № 8. – С. 46-47.

9. Макаренко Е.В., Козловский И.В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени // Тер. архив. – 1989. – № 9. – С. 115-117.

10. Матюшин Б.Н., Логинов А.С. Активные формы кислорода: цитотоксическое действие и методические подходы к лабораторному контролю при поражении печени (обзор литературы) // Клини. лаб. диагностика. – 1996. – № 4. – С. 51-54.

11. Матюшин Б.Н., Логинов А.С. Оценка метаболизма лекарственных препаратов в печени при ее хронических поражениях // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – № 8. – С. 44-45.

12. Никитин Е.В., Сервецкий К.Л., Чабан Т.В. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние ферментативной антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением острого гепатита В // Лаб. диагностика. – 1998. – № 2. – С. 9-12

13. Пак С.Г., Никитин Е.В. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В // Клини. мед. – 1991. – **69**, № 9. – С. 54-57.

14. Плахотнік С.В., Харченко Н.В., Осипова Л.С. Характеристика імунного статусу хворих на хронічний гепатит різної етіології та його динаміка під впливом лікування сучасними гепатопротекторами // Фармакол. вісник. – 1997. – № 4. – С. 41 – 43.

15. Плахотнік С.В., Харченко Н.В., Синельник О.Д. Вплив гепатопротекторів на рівень перекисного окислення ліпідів крові у хворих на хронічний гепатит // Лік. справа. – 1997. – № 5. – С. 132-135.

16. Подымова С.Д. Проблемы хронического гепатита // Вопр. клин. гепатол. – Караганда, 1991. – С. 3-13.

17. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребнева. – М.: Медицина, 1995. – 280 с.

18. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. – 270 с.

19. Тимочко М.Ф., Шахова Т.І., Кузик Ю.І. та ін. Особливості змін ліпідної пероксидації при патології печінки // Клін. фізіол. і біохім. – 1998. – № 3-4. – С. 46-49.

20. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клин. лаб. диагностика. – 1996. – № 1. – С. 3.

21. Free radicals in biology / Ed. W.A. Pryor. – N.Y.: Acad. press, 1980. – 34 p.

22. Gassidy W.M., Reynolds T.B. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury// J. Clin. Gastroenterol. – 1994. – **19**, № 2. – P. 118-121.

23. Harman D. Free radicals, aging and degenerative disease. – N.Y.: Liss, 1986. – 150 p.

24. Macdonald G.A., Lucey M.R. Editorial: diet and liver disease – a glimpse into the future // J. Clin. Gastroenterol. – 1994. – **18**, № 4. – P. 274-276.

25. Sokal C.M., Mostin Jo., Bufs J.P. Liver metabolic zonation in rat biliary cirrhosis: distribution in reverse of that in toxic cirrhosis // Hepatology. – 1992. – № 3 – P. 5-15.

ПРОЦЕССЫ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

**О.О. Абрагамович, О.И. Грабовская, О.И. Терлецкая,
О.Я. Чупашко, Ю.Р. Падковский, Х.Ю. Падковская**

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

Приведенные в литературе данные свидетельствуют о том, что гиперлипопероксидация является одним из неспецифических звеньев в механизме поражения печени. Это может быть следствием развития системного оксидативного стресса, который возникает в результате дисбаланса между гиперпродукцией активных форм кислорода и недостаточностью антиоксидных систем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатиты, липидная пероксидация, антиоксидная система.

LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN CHRONIC LIVER AFFECTIONS

**O.O. Abragamovich, O.I. Grabovska, O.I. Terletska,
O.Y. Chupashko, Yu.R. Padkovsky, K.Yu. Padkovska**
LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

The data taken from the literature testify that increased lipid peroxidation is the non specific mechanism of the liver lesion. It can be a consequence of the development of a system oxidative stress, which is the result of a disbalance between hyperproduction of the active oxygen forms and antioxidant system failure.

KEY WORDS: hepatitis, lipid peroxidation, antioxidant system.

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ ПРИ МЕНОПАУЗІ В ЖІНОК**С.О. Галникіна, Л.А. Белінська, Л.М. Маланчук**
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У статті висвітлено гормональні й біохімічні зміни в організмі жінки в період менопаузи, які викликають появу клімактеричного синдрому і розвиток остеопорозу. Показано, що біохімічні показники, характерні для цього періоду, досліджено недостатньо. Тому дане питання залишається актуальним.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: менопауза, гормони, остеопороз, кальцій.

На сьогоднішній день 5% світової популяції становлять жінки віком від 45 до 50 років. У зв'язку з цим, питання охорони здоров'я старших вікових груп набувають особливої актуальності. За прогнозами ВООЗ, до 2015 року вік 46% жінок, які живуть на Землі, буде понад 45 років [1].

Менопауза – це період у житті жінки, що характеризується зупинкою її репродуктивної здатності. Яєчники перестають функціонувати і виробляти гормони. У цей час в організмі відбуваються різні фізіологічні зміни. Деякі з них зумовлені згасанням функції яєчників і пов'язаних із менопаузою процесів, інші – наслідком старіння [7].

Загальновідомо, що старіння жіночого організму значною мірою пов'язане з віковими змінами гіпоталамуса, однією з основних функцій якого є регуляція діяльності ендокринних залоз, а вікові зміни останніх у період старіння зумовлені як порушенням центральної регуляції, так і функціональними розладами й органічними захворюваннями самих ендокринних залоз [15]. Порушення функції гіпофіза, щитовидної та підшлункової залоз, кори надниркових залоз, епіфіза, вилочкової залози призводять до розвитку патологічних станів, які поглиблюють перебіг клімактеричного синдрому [2, 3, 4].

Вивчення механізму дії статевих гормонів показало, що в клітинах-мішенях існують специфічні білки-рецептори, що взаємодіють із молекулою гормону. Це значною мірою визначає специфічність дії гормону, тому що той чи інший стероїд проникає переважно в ті клітини, які мають відповідні циторецептори. На сьогоднішній день виділено рецепторний білок, що зв'язує естрогени, зокрема естрадіол. Утворення гормонорецепторного комплексу залежить від вмісту сульфгідрильних груп

у цьому білку. В процесі взаємодії гормонорецепторного комплексу з нуклеопроїдами ядра відбувається "впізнавання" специфічним акцепторним білком білка-рецептора, що несе у своєму складі стероїдний гормон. При цьому відбувається передача стероїдного гормону на акцепторний білок із зміною конформації останнього, а це призводить, у свою чергу, до депресії визначених генів і активації синтезу білка. Такі специфічні рецептори локалізуються, крім матки і молочних залоз, в уретрі, сечовому міхурі, клітинах піхви і м'язів тазового дна, в клітинах мозку, серця й артерій, кісток, шкіри, в слизових оболонках рота, гортані, кон'юнктиви тощо. Тому на фоні дефіциту естрогенів у менопаузі можуть виникати патологічні стани вищеназваних органів і тканин [14].

Під час менопаузи наявний зворотний зв'язок між рівнем гормонів, що виробляються яєчниками, який знижується, і рівнем гонадотропінів, що виробляються гіпофізом, який підвищується [7].

Дані літератури свідчать про те, що вміст лютропіну в клімактеричний період достовірно збільшений, порівняно з репродуктивним ((7,1±0,3) проти (4,3±1,7) мкг/л, p<0,001) [3]. Аналогічна картина спостерігається щодо вмісту фолітропіну в крові. Так, у жінок у клімактеричний період він достовірно вищий, ніж у репродуктивний період ((37,2±2,3) проти (3,5±0,2) мкг/л, p<0,001). Концентрація пролактину також збільшується в клімактеричний період ((339,1±5,8) проти (270,0±7,1) ммоль/л у репродуктивному віці), що розцінюється як функціональна пролактинемія [3].

У клімактеричний період, порівняно з репродуктивним, достовірно знижується рівень естрадіолу ((73,1±1,2) проти (248,0±8,3) нмоль/л, p<0,01), прогестерону ((0,9±0,2) проти (0,2±0,1) ммоль/л), тестостерону ((1,3±0,1) проти (1,7±0,2) нмоль/л) та

кортизолу ($11271,0 \pm 1,4$) проти ($344,0 \pm 7,3$) нмоль/л). Достовірної різниці між концентрацією тиреотропного гормону у репродуктивний і клімактеричний періоди не виявлено ($2,4 \pm 0,2$) проти ($2,3 \pm 0,3$) мкг/л, $p > 0,05$) [15].

У ранній клімактеричний період дещо знижується адренкортикотропна функція гіпофіза з одночасним зменшенням функції щитовидної залози. Дефіцит естрогенів призводить до посилення "адренергізації" гіпоталамуса і підвищення продукції гіпоталамічних факторів [6].

Під час менопаузального перехідного періоду, коли порушуються регулярність і частота, зменшується тривалість менструального циклу, рівень гормонів у крові неможливо передбачити. Бувають періоди, коли рівні фолікулостимулювального і лютеотропного гормонів високі, за ними слідує період, коли рівень гонадотропінів досягає величини, характерної для молодих жінок, а прегнадіол у сечі відповідає величині, характерній для періоду овуляції [18, 19]. У цілому менопаузальний перехідний період характеризується помітною варіабельністю нормального рівня гормонів, тому ендокринологічна оцінка функції яєчників мало допомагає прогнозувати час настання менопаузи [16]. Очевидно, перебіг клімаксу є індивідуальною реакцією організму, яка залежить від специфічних факторів внутрішнього і зовнішнього середовища.

Однією з найважливіших проблем охорони здоров'я в розвинених країнах є постменопаузальний остеопороз [12, 15, 22].

Негативний вплив менопаузи на кістки пояснюють зупинкою продукування яєчниками стероїдів, зокрема естрогену [24]. Такі гормональні зміни також призводять до порушення обміну мікроелементів [21, 23].

Швидкий розвиток остеопорозу в менопаузальний період спостерігається після операції – двобічної оварієктомії. Ряд авторів [12, 17, 20] стверджують, що кісткова тканина втрачається особливо інтенсивно в перші 2-4 роки після кастрації (1-3% кортикальної та до

5% трабекулярної маси на рік). Інші [8, 9] вважають остеопороз пізнім ускладненням, що виникає через 10-15 років після операції.

У жінок менопаузального віку середній рівень кальцію в сироватці крові становить $2,0-2,2$ ммоль/л. А вже через три місяці після двобічної оварієктомії спостерігається достовірне зниження цього показника від 2 до $1,6$ ммоль/л [11]. Вміст кальцію в сироватці крові залежить також від маси тіла, наявності екстрагенітальної патології, яка сприяє обміну кальцію в організмі (цукровий діабет, ревматизм, остеохондроз, захворювання шлунково-кишкового тракту). Жінки з надмірною масою тіла мають дещо вищий рівень кальцію (на $0,2-0,3$ ммоль/л) у сироватці крові, порівняно з жінками з нормальною масою [11]. А в жінок з екстрагенітальною патологією цей показник значно зменшується, особливо в післяопераційний періоді (від $2,27$ ммоль/л до $1,63$ ммоль/л) [11, 20].

Рівень кальцію в плазмі крові значною мірою залежить від активності лужної фосфатази. Активність цього ферменту достовірно не відрізняється в жінок із різною масою тіла, її визначення не може мати діагностичного значення в ранній післяопераційний період. У жінок клімактеричного періоду активність лужної фосфатази становить $64,2-74,6$ у/л. А вже через три місяці після операції цей показник зростає до $83,9$ у/л [10, 11].

Наведені дані підтверджують думку про ранні порушення кальцієвого обміну в жінок перименопаузального віку після двобічної оварієктомії. На їх підставі можна зробити висновок про необхідність ранньої комплексної замісної терапії для профілактики остеопорозу, особливо в жінок з екстрагенітальною патологією, яка супроводжується порушенням кальцієвого обміну.

Таким чином, на сьогоднішній день біохімічні зміни в організмі жінки в період менопаузи потребують детального подальшого вивчення. Тому це питання і надалі залишається актуальним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балан В.Е. Лечение климактерического синдрома // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 3. – С. 25-28.
2. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормонотерапии // Акуш. и гинекол. – 1997. – № 5. – С. 51-56.
3. Гудкова М.А. Современные принципы гормонотерапии больных с климактерическим синдромом // Акуш. и гинекол. – 1994. – № 2. – С. 7-10.

4. Дубоссарская З.М. Реабилитация больных с нарушенной репродуктивной функцией воспалительного и эндокринного генеза // Метод. рекомендации. – Днепропетровск, 1986. – 17 с.
5. Жученко П.Г., Мазорчук Б.Ф. Клімакс // Учбово-методичні рекомендації. – Вінниця, 1999. – 14 с.
6. Зелінський О.О., Фортуна І.О., Андрієвський О.Г. Гормональний статус у період згасання репродуктивної функції у жінок, які працюють на

водному транспорті // ПАГ. – 1998. – № 1. – С. 42-44.

7. Исследования проблем менопаузы в 90-х годах // Доклад Научной группы ВОЗ. – Женева, 1996. – 23 с.

8. Краснопольская К.В. Переломы как возможное осложнение остеопороза у женщин в климактерии // Акуш. и гинекол. – 1992. – № 8. – С. 37-39.

9. Моциль А.И., Воложин А.И., Сметник В.П. Состав минерализованных тканей и пародонта у женщин с нарушением функции яичников // Акуш. и гинекол. – 1991. – № 10. – С. 71-72.

10. Нагорна В.Ф., Григор'єва Н.В. Остеопороз в пери- та постменопаузі: клініка, діагностика, лікування // ПАГ. – 1998. – № 4. – С. 26-29.

11. Нагорна В.Ф., Григор'єва Н.В., Коломійчук С.Г. Стан кальцієвого обміну в жінок перименопаузального віку після двобічної овариєктомії // ПАГ. – 1999. – № 1. – С. 107-108.

12. Поворознюк В.В. Остеопороз в Україні: медико-соціальні проблеми та шляхи їх вирішення // Матеріали І Української наук.-практ. конф.: Тези доп. – Київ, 1995. – С. 3-6.

13. Поворознюк В.В. Сучасні принципи профілактики і лікування постменопаузального і сенільного остеопорозу // Здоров'я жінки. – 1998. – № 1. – С. 44-46.

14. Сметник В.П. Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии // Метод. рекомендации. – Київ, 1998. – С. 3-15.

15. Тичинська В.В. Стан ендокринного гомеостазу в пізньому репродуктивному віці та ранньому клімактерії // ПАГ. – 1999. – № 2. – С. 134-135.

16. Burger H.G. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition an analysis of FSH, oestradiol and inhibin // Europ. J. of Endocrin. – 1994. – **130**, № 3. – P. 38-42.

17. Christiansen C., Christiansen M., Trabold D. Problem of menopause // Lancet. – 1981. – № 1. – P. 459-462.

18. Metcalf M.G., Donald R.A. Fluctuating ovarian function in a perimenopausal women // New Zeland Med. J. – 1979. – **89**, № 2. – P. 45-47.

19. Metcalf M.G., Donald R.A., Livesey J.H. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition // Clin. Endocrinol. – 1981. – **14**, № 5. – P. 245-255.

20. Povorozniuk V.V. Moteru kaulinio audinio struktūrinė ir funkcinė būclė po menopauzės // Mokslines-praktines konferencijos: Abstracts. – Vilnius, 1997. – P. 57-59.

21. Murphy S. Endogenous sex hormones and bone mineral density among community-based postmenopausal women // Postgraduate Med. J. – 1992. – **68**, № 4. – P. 908-913.

22. Povorozniuk V.V. Osteoporozė Ukrainoje: epidemiologija, diagnostika, profilaktika ir gydymas // Mokslines-praktines konferencijos: Abstracts. – Vilnius, 1997. – P. 10-20.

23. Steinberg R.R. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women // J. of Clin. Endocrin. and Metabol. – 1989. – **68**, № 2. – P. 533-539.

24. Wark J.D. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management // Bailliere's Clin. Endocrin. and Metabol. – 1993. – **7**, № 5. – P. 151-181.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ МЕНОПАУЗЕ У ЖЕНЩИН

С.О. Галныкина, Л.А. Белинская, Л.М. Маланчук

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В статье освещены гормональные и биохимические изменения в организме женщины в период менопаузы, которые вызывают появление климактерического синдрома и развитие остеопороза. Показано, что биохимические показатели, которые характерны для этого периода, исследованы недостаточно. Поэтому этот вопрос остается актуальным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **менопауза, гормоны, остеопороз, кальций.**

BIOCHEMICAL CHANGES AT MENOPAUSA IN WOMEN

S.O. Galnykina, L.A. Belinska, L.M. Malanchuk

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The hormonal and biochemical changes in women organism in the period of menopause causing the occurrence of climacteric syndrome and osteoporosis development were considered. Typical biochemical parameters for menopausal period were shown to be investigated insufficiently. Therefore this problem is urgent and actual.

KEY WORDS: **menopause, hormones, osteoporose, calcicum.**

УДК 547.82+535.379:615.212

ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МЕМБРАН ЕНДОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОТРУЄННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ**Ю.І. Губський, Г.Г. Горюшко, Р.Г. Примак, Н.В. Літвінова, Н.М. Курська, Т.М. Курапова, І.Є. Вістунова, Л.Г. Саченко**
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

Методом залізоініційованої біохемілюмінесценції *in vitro* вивчено антиокислювальну активність ацетилсаліцилової кислоти в середовищі ізольованих мембран ендоплазматичного ретикулума печінки щурів. Отримано експериментальні дані про зміну фізико-хімічних і структурно-динамічних параметрів мембран в умовах активації ліпопереокислення і фармакологічної корекції ацетилсаліциловою кислотою *in vivo*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ацетилсаліцилова кислота, фармакологічна корекція, мембрани ендоплазматичного ретикулума, отруєння тетрахлорметаном, антиокислювальна дія.

ВСТУП. Застосування антиоксидантів є широковживаним засобом фармакологічної корекції пошкодження біомембран ксенобіотиками, у тому числі гепатотоксином тетрахлорметаном (ТХМ) [3, 10].

Представником нестероїдних проти-запальних засобів (НПЗЗ) з антирадикальними властивостями є ацетилсаліцилова кислота (АСК) [4, 10]. Застосування НПЗЗ за умов ТХМ-інтоксикації з метою нейтралізації вільних радикалів та попередження порушень проникності мембран гепатоцитів показано в роботі [11]. Механізм антиокислювальної дії протизапальних засобів автори трактують із різних позицій, пояснюючи її пригніченням утворення супероксидних радикалів, впливом на метаболізм арахідонової кислоти, зокрема здатністю інгібувати активність простагландинсинтети й, таким чином, впливати на утворення ендогенних фізіологічно активних сполук (ФАС) – модуляторів запалення [11, 15]. Метаболізм НПЗЗ здійснюється з участю ферментів мікросомального окислення. Саме в цій системі відбувається метаболічна активація ТХМ з утворенням токсичних вільнорадикальних продуктів [3].

Метою дослідження було вивчення впливу процесів ПОЛ на структурно-функціональний

стан ізольованих мембран ендоплазматичного ретикулума (ЕР) печінки щурів за умов ТХМ-інтоксикації та фармакологічної корекції ацетилсаліциловою кислотою.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс. і масою 150-200 г. Патологічний процес моделювали однократним внутрішньо-очеревинним введенням ТХМ у дозі 1 ЛД₅₀ [5]. Досліди проводили через 24 год після введення отрути. Водний розчин АСК вводили внутрішньоочеревинно через 0,5 год після отруєння ТХМ у дозі 9 мг/кг одноразово. Мембранні фракції ЕР клітин печінки (мікросомальна фракція) отримували за методом [9]. Концентрацію білка в цих фракціях визначали за методом Лоурі [16]. Здатність АСК гальмувати вільнорадикальні процеси в мембранах ЕР вивчали за методом біохемілюмінесценції (БХЛ) останніх у трис-НСІ буфері, рН=7,48.

Реакції вільнорадикального окислення ліпідів ініціювали додаванням розчину солі FeSO₄ (0,001 М), який готували на 0,01 н НСІ *ex tempore*, щоб запобігти аутоокисленню заліза [8]. Суспензію фракції мікросом без додавання АСК та у присутності водного розчину АСК у концентрації 10⁻⁶ М та 10⁻⁷ М інкубували при температурі 37° С протягом 3 хв та реєстрували інтенсивність спонтанної БХЛ, після чого додавали Fe²⁺ та вимірювали інтен-

сивність БХЛ впродовж 10 хв на біохемілюмінометрі "БХЛ-06" з використанням ФЕУ-79.

Зміни в структурі поверхні мембран ЕР за умов ТХМ-отруєння та терапії АСК вивчали за допомогою флуоресцентних зондів АНС та пірену ("Serva", Німеччина) [1, 7]. Концентрація зондів – $5 \cdot 10^{-6}$ М. Структурні пертурбації в білкових молекулах вивчали за методом гасіння флуоресценції триптофанілів дифузійним гасником акриламідом ("Reanal", Угорщина) [6]. Константи гасіння Штерна-Фольмера (K_{sv}) визначали за формулою:

$$K_{sv} = (F_0/F-1)/[Q],$$

де F_0 та F – інтенсивності флуоресценцій за відсутності та в присутності гасника відповідно, $[Q]$ – концентрація гасника. Флуоресценцію спостерігали при 330 нм, довжина хвилі збудження – 286 нм.

Зміни в глибинних ділянках мембран (у білково-ліпідному контакті) вивчали за методом індуктивно-резонансного перенесення енергії (ІРПЕ) з донора (білкових молекул) до акцептора (молекул пірену) [1, 7].

Спектри поглинання розчину АСК та її диференціальні спектри в присутності мікросомальних мембран вивчали в УФ-діпазоні (210-370 нм), константи її зв'язування ($K_{зв}$) з мембранами визначали за допомогою побудованої залежності $\Delta D - C_{АСК}$, де ΔD – зміна оптичної щільності АСК при інкубуванні її в середовищі мембран.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Ст'юдента [12].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Внесок антиокислювальної активності АСК у реакції її з ізольованими мембранами ЕР оцінювали за методом БХЛ [14]. У таблиці 1 наведено параметри залізоініційованої БХЛ фракцій мікросом інтактних щурів до та після інкубації їх у середовищі з АСК (10^{-6} та 10^{-7} М) за час реєстрації 10 хв з моменту додавання Fe^{2+} . Утворені при ініціюванні іонами Fe^{2+} гідроксильні радикали (інтенсивність швидкого спалаху, I_1) мають високу реакційну здатність

та провокують розвиток вільнорадикальних процесів. Гальмування цих процесів характеризує спільний антиокислювальний статус системи (площа світлосуми БХЛ, S) [2, 14]. Як видно з наведених даних, інкубація мембран ЕР у середовищі АСК призводить до зниження I_1 , гальмування процесів утворення радикалів $OH\cdot$ (швидкого спалаху БХЛ). При цьому ступінь антиокислювальної активності у фракції мікросом збільшується: значення S достовірно знижуються порівняно з контролем. При цьому ефективніше антиокислювальний ефект проявився при концентрації АСК 10^{-7} М.

Збільшення антиокислювального статусу в мембранах ЕР печінки щурів під впливом АСК *in vitro* робить доцільним дослідження цього антиоксиданта *in vivo* за умов інтоксикації тварин ТХМ.

У таблиці 2 наведено значення фізико-хімічних показників, що характеризують властивості поверхні мембран, стан їх глибинних ділянок і свідчать про структурні зміни в білкових молекулах, стан білково-ліпідного контакту за умов інтоксикації та застосування АСК. Результати спектрофотометричного дослідження мембран ЕР свідчать про зниження при отруєнні такого показника, як співвідношення оптичної щільності при 220 та 260 нм (D_{220}/D_{260}), який характеризує стан білків та ліпідів у мембрані. Наведені в таблиці 2 співвідношення концентрацій загальних ліпідів та білків (показник В, відн. од.) також свідчать про порушення процесів їх синтезу у мембранах ЕР під впливом ТХМ (показник В достовірно зростає). Застосування АСК коригує цей показник, він достовірно зменшується порівняно з таким в отруєних тварин. Частково нормалізується також і співвідношення D_{220}/D_{260} .

Нами було проведено спектрофотометричне титрування суспензій фракцій мікросом ($C_{білка} = 0,025$ мг/мл) печінки інтактних тварин, після отруєння їх ТХМ та введення таким тваринам розчину АСК *in vivo*. На рисунку 1 наведено спектр поглинання АСК (а), а також диференціальні спектри АСК при інкубації її в

Таблиця 1 – Показники інтенсивності залізоініційованої біохемілюмінесценції (I_1 та S) ізольованих мембран ЕР печінки щурів за умов інкубації в присутності ацетилсаліцилової кислоти ($M \pm m$)

Показники БХЛ	Контроль (без додавання АСК)	Дослід – у присутності АСК	
		Кінцева концентрація АСК	
		10^{-6} М	10^{-7} М
I_1 , імп./с	14,90±0,60	11,80±0,70	9,80±0,67*
S, імп.	2661,00±111,00	2099,00±39,00*	2020,00±32,00*
I_1 , досл./I, контр.		0,79	0,65

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 2 – Значення фізико-хімічних параметрів ізольованих мембран EP печінки щурів (інтактних, після ТХМ-отруєння та введення АСК) ($M \pm m$)

Показники	Інтактні щури (контроль, n=7)	ТХМ-отруєння (дослід, n=6)	ТХМ+АСК (лікування, n=7)
D_{220}/D_{260}	$2,87 \pm 0,04$	$2,50 \pm 0,02^*$	$2,61 \pm 0,06^{**}$
V , відн. од.	$0,68 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,07^*$	$0,41 \pm 0,05^{**}$
$K_{зв}$, $M^{-1} \cdot 10^{-5}$	$1,80 \pm 0,40$	$3,90 \pm 0,30^*$	$2,60 \pm 0,20^{**}$
N , мкМ/мг білка	8,00	12,00*	10,20
$F_{АНС}$ ($C_{білка} = 0,04$ г/л)	$1,00 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,04^*$	$0,77 \pm 0,02$
F_{330}	$1,00 \pm 0,05$	$1,18 \pm 0,03^*$	$1,02 \pm 0,06$
W	$0,37 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,38 \pm 0,02^{**}$
K_{sv} , M^{-1}	$13,40 \pm 0,83$	$12,60 \pm 0,07$	$10,78 \pm 0,92$

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно контролю, ** – $p < 0,05$ відносно досліді

середовищі мікосом (б) та залежно від концентрації АСК (в). З рисунка 1 видно, що за умов інтоксикації посилюється гіпохромний ефект у спектрі АСК, тоді як після введення тваринам АСК він зменшується, що свідчить про нормалізацію властивостей поверхні мембран, їх здатності до комплексоутворення з АСК. За методом [13] визначали константи зв'язування АСК з мембранами EP ($K_{зв}$, M^{-1}),

які дорівнюють, відповідно, $(1,8 \pm 0,4) \cdot 10^{-5}$, $(3,9 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$ та $(2,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-5} M^{-1}$. Як бачимо, за умов інтоксикації зростає значення $K_{зв}$, а при лікуванні має місце часткова корекція цього показника (табл. 2).

Про структурну модифікацію поверхні мембран EP під впливом ТХМ *in vivo* свідчать дослідження, проведені методом флуоресцентного зондування. Отримано дані про зниження інтенсивності флуоресценції зонда АНС у процесі вбудовування його на поверхні мембран ($F_{АНС}$, табл. 2) тварин після отруєння ТХМ, що свідчать про ущільнення структури поверхні мембран, збільшення її негативного заряду [1]. При лікуванні АСК має місце часткове збільшення значення $F_{АНС}$, тобто корекція властивостей поверхні мембран.

Дослідження білкової флуоресценції мікосомальних мембран ($\lambda_{зв} = 286$ нм) показало, що за умов інтоксикації інтенсивність їх флуоресценції F_{330} зростає, що свідчить про збільшення кількості флуорофорів (триптофанів) на поверхні мембран, тоді як при введенні тваринам АСК має місце нормалізація показника F_{330} . При цьому відбуваються зміни вірогідності W індуктивно-резонансного перенесення енергії (ІРПЕ) з білка на пірен, що локалізується в ліпідному бішарі [1]. Зменшення показника W свідчить про зростання радіуса Ферстера, що характеризує відстань білок-ліпід у мембрані, тобто зменшення білково-ліпідного контакту. Після лікування отруєних тварин цей показник нормалізується.

Разом із тим, дані, отримані при вивченні гасіння білкової флуоресценції акриламідом (константа гасіння Штерна-Фольмера, K_{sv}), показали, що за умов отруєння має місце зниження K_{sv} . Це вказує на обмеження дифузії гасника до триптофанових флуорофорів та, як наслідок, на ущільнення білкової структури. Застосування АСК *in vivo* не призводить до достовірних змін цього показника порівняно з

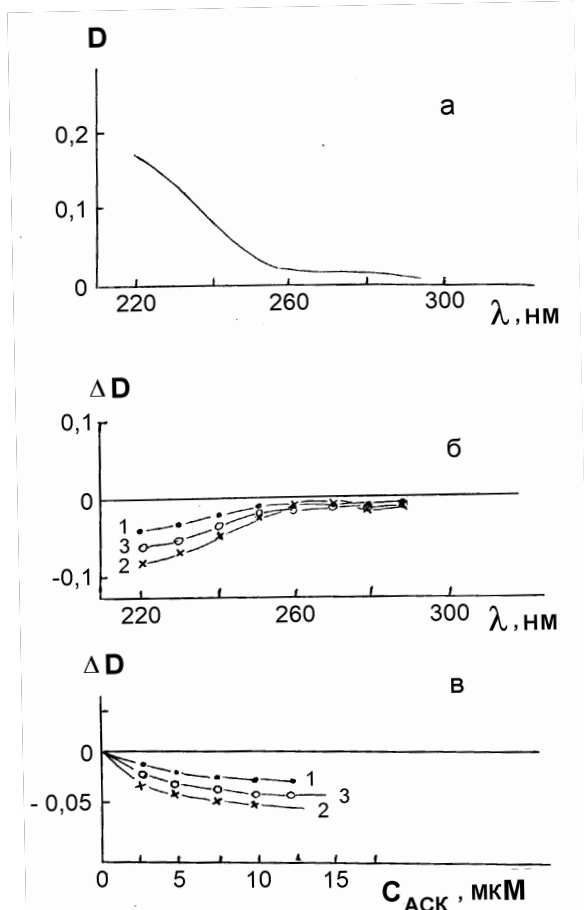


Рис. 1. Спектр поглинання АСК (а) та її диференціальні спектри після інкубації в середовищі фракції мікосом (залежність $DD-I$ (б) та $DD-C_{АСК}$ (в));

1 – інтактні тварини; 2 – інтоксикація ТХМ; 3 – лікування АСК.

отруєними тваринами, що може бути зумовлено хімічною структурою АСК, здатної утворювати Н-зв'язки.

ВИСНОВОК. Експерименти *in vitro* показали наявність антиокислювальної дії АСК при Fe²⁺-ініційованих вільнорадикальних процесах в ізольованих мембранах ЕР печінки щурів. Проведення фармакотерапії АСК за

умов отруєння ТХМ коригує показники, що характеризують структуру та властивості поверхні мембран, здатність їх до комплексоутворення з ФАС, процеси утворення білків та загальних ліпідів у мембрані, а також стан глибинних ділянок білково-ліпідного контакту. При цьому проведення фармакологічної корекції препаратом АСК не призводить до розпушення структури білка, ущільненої в результаті інтоксикації ТХМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биомембран. – М.: Наука, 1980. – 256 с.
2. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов с помощью железоинициированной хемилюминесценции // Биофизика. – 1992. – **37**, № 6. – С. 1041-1047.
3. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
4. Губский Ю.И., Горюшко А.Г., Вистунова И.Е. и др. Антирадикальные и антиокислительные свойства производных пиридинкарбоновых кислот // Укр. биохим. журн. – 1999. – № 5. – С. 50-55.
5. Губский Ю.И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1984. – 33 с.
6. Демченко А.П. Люминесценция и динамика структуры белков. – К.: Наукова думка, 1988. – 280 с.
7. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток и липопротеинов. – М.: Наука, 1989. – 277 с.
8. Дубур Г.Л. Биомембраны. Структура, функции, методы исследования. – Рига: Зинатнэ, 1977. – 282 с.
9. Карузина М.И., Арчаков А.И. Выделение микросомальной фракции и характеристика ее окислительных систем / В кн.: Современные методы биохимии. – М.: Наука, 1977. – С. 49-62.
10. Левицкий Е.Л., Горюшко Г.Г., Примаков Р.Г. та ін. Механізм геномозахисної дії аспірину за умов отруєння щурів тетрахлорметаном // Ліки. – 1998. – № 3. – С. 53-57.
11. Насырок Х.М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств // Фармакол. и токсикол. – 1987. – № 6. – С. 113-116.
12. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патофизиол. и экперим. тер. – 1960. – № 4. – С. 76-82.
13. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.
14. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохемилюминесценция клеток при опухолевом процессе. – К.: Наукова думка, 1989. – 220 с.
15. Сигидин Я.Н., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П. и др. Лекарственная терапия воспалительного процесса. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
16. Lowry O.H., Rosenbrough N.I., Farr A.L. et al. Protein measurements with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 2. – P. 265-276.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕМБРАН ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Ю.И. Губский, Г.Г. Горюшко, Р.Г. Примаков, Н.В. Литвинова, Н.М. Курская, Т.Н. Курапова, И.Е. Вистунова, Л.Г. Саченко
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ

Резюме

Методом железоинициированной биохемилюминесценции *in vitro* изучена антиокислительная активность ацетилсалициловой кислоты в среде изолированных мембран эндоплазматического ретикулума печени крыс. Получены экспериментальные данные об изменении физико-химических

и структурно-динамических параметров мембран в условиях активации липопероокисления и фармакологической коррекции ацетилсалициловой кислотой *in vivo*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилсалициловая кислота, фармакологическая коррекция, мембраны эндоплазматического ретикулума, отравление тетрачлорметаном, антиокислительное действие.

STUDY OF STRUCTURE-FUNCTION RAT LIVER ENDOPLASMIC RETICULUM MEMBRANE CONDITION UNDER TETRACHLORMETHANE INTOXICATION AND ACETYLSALICYLIC ACID CORRECTION

Yu.I. Gubsky, A.G. Goryushko, R.G. Primak, N.V. Litvinova, N.M. Kurskaya,
T.N. Kurapova, I.E. Vistunova, L.G. Sachenko

INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

Summary

Acetylsalicylic acid antioxidative activity in rat liver endoplasmic reticulum isolated membranes medium was studied using a method of in vitro-initiated biochemiluminescence. The data on physicochemical and structure-dynamic alteration of membrane properties under activation of lipid peroxidation and acetylsalicylic acid correction in vivo were obtained.

KEY WORDS: acid acetylsalicylate, pharmacological correction, membranes of endoplasmic reticulum, poisoning by tetrachlormethane, antioxidant action.

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

Тернопільської державної медичної академії ім.І. Я. Горбачевського

пропонує

підручник д.м.н., професора, член-кореспондента АМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, завідувача кафедри біоорганічної та біологічної хімії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця **Губського Ю.І. "Біологічна хімія"**. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 510 с., тверда обкладинка.

В підручнику викладений курс біологічної хімії у відповідності з програмою для студентів вищих медичних навчальних закладів: розглянуті структура та ферментативні реакції перетворення основних класів біомолекул – білків, амінокислот, вуглеводів, ліпідів, вітамінів, нуклеотидів, інформаційних нуклеїнових кислот. Висвітлені питання молекулярної біології та генетики, біохімічні основи фізіологічних функцій організму людини та їх нейрогормональної регуляції, молекулярні механізми виникнення найбільш поширених патологічних процесів (атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння) та спадкових ензимопатій. Значну увагу приділено молекулярним механізмам функціонування клітин крові, печінки, м'язів, імунної, нервової системи, ензимо-діагностиці та біохімічним засадам фармакотерапії порушень обміну речовин.

Підручник може бути також використаний аспірантами, спеціалістами та науковцями, що працюють в галузі загальної і медичної біохімії, фармакології, мікробіології та інших біомедичних наук.

Ви можете замовити книгу за адресою:

видавництво "Укрмедкнига", Тернопільська медакадемія, майдан Волі, 1,
Тернопіль, 46001; тел. (0352) 22-97-29.

ГТРазна АКТИВНІСТЬ ТА G-БІЛКИ САРКОЛЕМИ МІОКАРДА ПРИ ДІЇ M-ХОЛІНЕРГІЧНОГО РЕЦЕПТОРНОГО АГОНІСТА КАРБАХОЛІНУ

Р.Г. Шикуча, З.Д. Воробець, М.Д. Курський*

ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ*

При дії мускаринового холінергічного агоніста карбахоліна на препарати сарколеми міокарда K_d для GTP знижується від $7,0 \cdot 10^{-8}$ до $4,3 \cdot 10^{-8}$ моль/л. Антагоніст M-холінорецепторів атропін попереджує активуючий ефект карбахоліну на зв'язування GTP. ГТРазна активність сарколеми чутлива до дії NaF, Mg^{2+} , ADP-рибозилування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокард, сарколема, G-білки, карбахолін

ВСТУП. Методика перфузії ізольованого серця дає широкі можливості для вивчення функціональної активності міокарда, стану рецепторів та ефекторних систем, відповідальних за синтез вторинних месенджерів. Проте, участь гетеротримерних GTP-зв'язувальних білків (G-білків) у передачі гормонального сигналу та їх властивості залишаються не з'ясованими. Дослідження GTP-зв'язувальних білків у сарколемі міокарда – це один з основних етапів вивчення гормональної регуляції активності Ca^{2+} -транспортувальних систем, які забезпечують процеси скорочення та розслаблення [5, 8, 15]. Гетеротримерні GTP-зв'язувальні білки – інтермедіати, що здійснюють функціональний зв'язок між рецепторами та ефекторними системами і тим самим забезпечують трансмембранну сигналізацію [14, 15, 17]. Функція цих білків полягає у зв'язуванні GTP α -субодиницею (G_{α}), гідролізі GTP до GDP і P_i за допомогою ГТРадної активності, властивої G_{α} , та дисоціації GDP з молекулою білка. Активація G-білка має місце при зв'язуванні GTP, а гідроліз GTP призводить до інактивації G-білка та втрати зв'язку цього білка (а звідси і рецептора) з ефекторним білком. Якщо G-білок передає сигнал з рецептора, то за цих умов у клітині індукується синтез вторинних месенджерів, які забезпечують регуляцію активності іон-транспортувальних систем [1, 8, 9]. Відома також пряма регульовальна дія G-білків, без зв'язку з рецептором, на K^+ - та Ca^{2+} -канали [7, 14].

Для з'ясування безпосередньої участі C-білків у процесах трансдукції зовнішніх сигналів доцільно проводити дослідження на більш простих системах, ніж уся клітина. Припускається, що такою системою можуть бути препарати сарколеми міокарда. Метою даної праці було виявлення та вивчення в препаратах сарколеми міокарда функціонально активних G-білків і їх ГТРадної активності та впливу на них різних регульовальних факторів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сарколему міокарда кроля виділяли за методом [12]. Дослідження зв'язування [3H]GTP із сарколемою міокарда в дослідах *in vitro* проводили в середовищі (ммоль/л): ATP – 1, $MgCl_2$ – 1, меркаптоетанол – 1, [3H]GTP – $5 \cdot 10^{-6}$ – $3 \cdot 10^{-7}$ (15 Ки/ммоль), білок – 15 мкг, тріс-HCl буфер – 50 (pH=7,4). Об'єм інкубаційного середовища – 0,2 мл. Реакцію ініціювали додаванням суспензії сарколеми. Інкубацію проводили 15 хв при температурі 37° С. Зупиняли реакцію внесенням у проби по 0,8 мл 5% суспензії активованого вугілля на Na-фосфатному буфері (10 ммоль/л), pH=2,0. Після цього суміш залишали на холоді 30 хв. Вугілля осаджували центрифугуванням при 1000 g протягом 5 хв. В отриманому супернатанті визначали радіоактивність вивільненого в результаті гідролізу [$\chi^{32}P$]GTP неорганічного ^{32}P . Неспецифічну ГТРазну активність визначали за присутності 0,1 ммоль/л GTP [11]. Для кількісного визначення активності високоафінної ГТРази використовували формулу:

© Р.Г. Шикуча, З.Д. Воробець, М.Д. Курський, 2000.

$$A \text{ ГТРази (пмоль } ^{32}\text{P/мг білка за 1 хв)} = \frac{(A \text{ заг.} - A \text{ несп.}) \cdot 2}{\text{мг білка} \cdot \text{імп } 1 \text{ нмоль/л } ^{32}\text{P} \cdot 15 \text{ хв}}$$

Для дослідження дії карбахоліну (10^{-4} моль/л) та атропіну (10^{-6} моль/л) на ГТР-зв'язувальні білки сарколеми обробляли аламетицином [11].

Інкубаційна суміш для ADP-рибозилування містила (ммоль/л): ATP – 1, MgCl_2 – 2, дитіотреїтол – 10, ЕДТА – 1, тимідин – 10, GTP – 0,1, NADP – 1, $[^{32}\text{P}]\text{NAD} - 1 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-3}$ (4 мкКи/пробу, "Amersham International"), тріс-НCl буфер – 50 (рН-7,6). Концентрація кашлюкового токсину, попередньо активованого DTT (20 ммоль/л) і ATP (1 ммоль/л) протягом 30 хв при температурі 30°C , становила 10 мкг/мг інкубаційної суміші, а концентрація білка сарколеми міокарда – 1 мг/мл. Об'єм інкубаційного середовища – 50 мл. Реакцію проводили протягом 1 год при температурі 37°C , після чого її зупиняли внесенням в інкубаційне середовище 0,5 мл суміші: тріс-НCl буфер – 150 ммоль/л, гліцерин – 55%, DS-Na – 6,6%, меркаптоетанол – 15%. Розділення білків проводили електрофоретично в градієнті (8-15%) поліакриламідного гелю за присутності DS-Na. Висушені гелі піддавали авторадіографії протягом 16-48 год.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні зв'язування GTP у препаратах сарколеми міокарда виявлено ділянки високого споріднення до GTP ($V_{\text{max}}=8$ пмоль/мг білка, а $K_d=7,0 \cdot 10^{-8}$ моль/л) (табл. 1). М-холінергічний агоніст карбахолін активує зв'язування GTP, при цьому K_d знижується до $4,3 \cdot 10^{-8}$ моль/л. При підвищенні концентрації GTP в інкубаційній суміші від 5 до 30 ммоль/л виявлено також ділянки зв'язування з низьким спорідненням до GTP ($V_{\text{max}}=84 \pm 5$ пмоль/мг білка, а $K_d=5,8 \cdot 10^{-6}$ моль/л). Карбахолін (10^{-4} моль/л) не впливає на K_d ділянок із низьким спорідненням. Антагоніст М-холінорецепторів атропін (10^{-6} моль/л) попереджує активуючий ефект карбахоліну і на високоспоріднене, і на низькоспоріднене зв'язування GTP.

Іони магнію (10 ммоль/л) суттєво знижують зв'язування $[^3\text{H}]\text{GTP}$ у сайті високого споріднення і в сайті низького споріднення до 1,56 і 4,94 пмоль/мг білка відповідно. При цьому K_d для $[^3\text{H}]\text{GTP}$ знижується в обох сайтах відповідно до $4,8 \cdot 10^{-9}$ і $6,4 \cdot 10^{-8}$ моль/л, що свідчить про підвищення споріднення G-білків до GTP. Зв'язування GTP, очевидно, відбувається з GTP-зв'язувальними білками, які

є посередниками між рецепторами та ефективними біохімічними системами. Про це свідчать результати дослідження ГТРадної активності препаратів сарколеми міокарда (рис.1). За ГТРадною активністю судять про наявність функціонально активних GTP-зв'язувальних білків. Продемонстровано, що карбахолін (10^{-4} моль/л) активує ГТРадну активність у 3 рази, а атропін (10^{-6} моль/л) знімає активуючий вплив карбахоліну.

Відомо, що карбахолін інгібує аденілатциклазну активність через $G_{\alpha i}$ -білок, а фосфоліпазу С активує через $G_{\alpha q}$ -білок [7, 14]. Фосфоліпаза С також може активуватись $\beta\gamma$ -субодиницями G_i -білка [6, 10, 13]. Таким чином, карбахолін через М-холінорецептори та систему G-білків може впливати на фосфорилування сарколеми і за участю протеїнкінази А, за участю протеїнкінази С.

Раніше нами було показано, що активація протеїнкінази С везикульованих препаратів сарколеми міокарда спричиняє стимуляцію ATP-залежного транспорту Ca^{2+} [2, 3]. Активація Ca^{2+} -помпи сприяє зниженню концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі, що може бути однією з причин гальмівного впливу карбахоліну на скоротливість серця, оскільки активація холінорецепторів індукує через $G_{\alpha q}$ -білок утворення 1,2-діацилгліцерину – активатора протеїнкінази С [14, 17].

NaF, як активатор GTP-зв'язувальних білків здійснює гальмівний вплив на активовану карбахоліном ГТРадну активність сарколеми міокарда, оскільки він конкурентно блокує зв'язування GTP з G-білками [16]. Як кофактор у даних реакціях в інкубаційне середовище

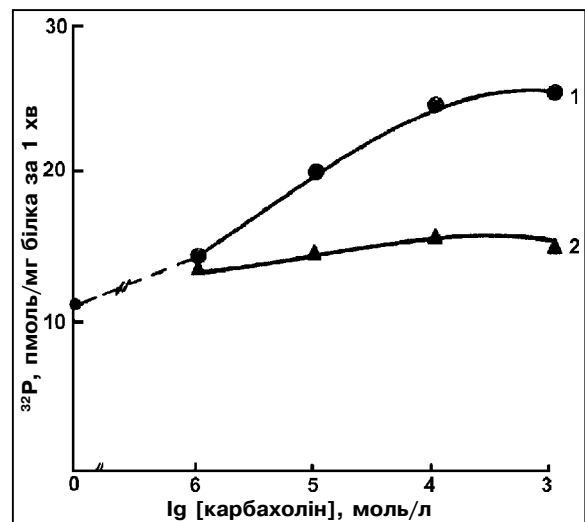


Рис. 1. Вплив карбахоліну на ГТРадну активність сарколеми міокарда:
1 – карбахолін;
2 – карбахолін+атропін (10^{-6} моль/л).

Таблиця 1 – Властивості GTP-зв'язувальних білків сарколеми міокарда

	V _{max} (пмоль/мг білка)		K _d (моль/л)		GTPаза (пмоль ³² P/мг білка за 1 хв)	K _m (моль/л)
	високо- споріднені ділянки	низько- споріднені ділянки	високо- споріднені ділянки	низько- споріднені ділянки		
Контроль	8,0±0,8	84,0±5,0	7,0 · 10 ⁻⁸	5,8 · 10 ⁻⁶	12,8±2,0	1,5 · 10 ⁻⁴
Карбахолін			4,3 · 10 ⁻⁸	5,8 · 10 ⁻⁶	38,0±4,0	
Карбахолін + атропін			6,8 · 10 ⁻⁸	5,9 · 10 ⁻⁶	16,2±1,5	
NaF					20,0±1,8	
Mg ²⁺	1,6±0,2	4,9±0,4	4,8 · 10 ⁻⁹	6,4 · 10 ⁻⁸		
ADP-рибо- зилювання					2,0±0,4	2,2 · 10 ⁻⁵

додавали AlCl₃ [1, 16]. При цьому за присутності 10 ммоль/л NaF і 20 мкмоль/л AlCl₃ активність ферменту знижувалася від 38,0±4,0 до 20,0±1,8 пмоль на 1 мг білка за 1 хв.

Зв'язування GTP і його гідроліз відбуваються на G_α-субодиниці, яка володіє ендогенною GTPазною активністю [4]. Ця субодиниця піддається ADP-рибозилуванню. ADP-рибозилування – інструмент для вивчення функціональної специфіки окремих G-білків. Відомо, що ряд бактеріальних токсинів можуть специфічно каталізувати перенесення ADP-рибози з NAD⁺ на залишки відповідних амінокислот у молекулах білків [1, 14]. Так, G_s-білок рибозилується холерним токсином, а G_i-білок – кашлюковим токсином [7, 14].

Доведено, що ADP-рибозилування сарколеми міокарда кашлюковим токсином викликає гальмування GTPазної активності. При концентрації [γ-³²P]GTP 100 мкмоль/л константа швидкості GTPазної реакції в контролі дорівнює 0,011 хв⁻¹, а ADP-рибозилування знижує її до 0,0017 хв⁻¹. K_m для GTP у GTPазній реакції в нативних мембранах

становить 1,5 · 10⁻⁴ моль/л, а в ADP-рибозилуваннях – 2,2 · 10⁻⁵ ммоль/л (табл.1). Це свідчить про підвищення спорідненості модифікованого рибозилуванням G-білка до GTP, хоч GTPаза активність його знижується. Отримані дані свідчать про те, що ADP-рибозилування по-різному впливає на зв'язувальну і гідролізувальну ділянки G_α-субодиниці [10, 14].

ВИСНОВОК. На ізольованих препаратах сарколеми міокарда вивчено зв'язування GTP, GTPазну активність мембрани, їх чутливість до ADP-рибозилування, NaF, Mg²⁺, а також M-холінергічну рецепторну регуляцію зв'язування GTP і GTPазної активності. Результати свідчать про наявність в ізольованих препаратах сарколеми міокарда функціонально активних G-білків і про те, що ці препарати можна використовувати як адекватну модель для вивчення властивостей GTP-зв'язувальних білків у системі "рецептор – G-білок – ефекторний фермент – транспорт Ca²⁺" при передачі гормонального сигналу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. – М.: Наука, 1994. – 288 с.
2. Воробец З.Д., Кочерга В.И., Нестеренко Н.В., Курченко Л.К. Ca²⁺-фосфолипидзависимое фосфорилирование везикулированных препаратов сарколеммы миокарда // Биохимия. – 1988. – **53**, № 8. – С. 1327-1333.
3. Курский М.Д., Кочерга В.И., Нестеренко и др. АТФ-зависимый транспорт кальция везикулированными препаратами сарколеммы миокарда // Биохимия. – 1988. – **53**, № 6. – С. 960-964.
4. Bourne H.R., Sanders D.A., Mc Cormick F. The GTPase superfamily conserved structure and molecular mechanism // Nature. – 1991. – **349**, № 3. – P. 117-27.

5. Brown A.M., Birnbaumer L. Ionic channels and their regulation by G protein subunits // Ann. Rev. Physiol. – 1990. – **52**, № 5. – P. 197-213.
6. Camps M., Hou C., Sidiropoulos D. et al. Stimulation of phospholipase C by βγ subunits // Eur. J. Biochem. – 1992. – **200**, № 3. – P. 821-831.
7. Clapman D.E., Neer E.J. New roles for G protein βγ-dimers in transmembrane signalling // Nature. – 1993. – **365**, № 10. – P. 403-406.
8. De Jonge H.W., Van Henghen H.A., Lamers J.W. Signal transduction by the phosphatidylinositol cycle in myocardium // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1995. – **27**, №1. – P. 93-106.
9. Dolphin A.C. Regulation of calcium channel activity by GTP binding proteins and second messengers // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – **1091**, № 7. – P. 68-80.

10. Hilf G., Gierschik P., Jacobs K.H. Muscarinic acetylcholine receptor stimulated binding of guanosine-S'-O-(3-thiotriphosphate) to guanine nucleotide binding proteins in cardiac membranes // Eur. J. Biochem. – 1989. – **186**, №3. – P. 725-731.

11. Fleming J.W., Watanabe A.M. Muscarinic cholinergic receptor stimulation of specific GTP hydrolysis related to adenilate cyclase activity in canine cardiac sarcolemma // Circ. Res. – 1988. – **63**, №2. – P. 340-350.

12. Frank J.S., Philipson K.D., Beydler S. Ultrastructure of isolated sarcolemma from dog and rabbit myocardium comparison to intact tissue // Circ. Res. – 1984. – **54**, №3. – P. 414-423.

13. Lee S.B., Rhee S.G. Significance of PJP₂ hydrolysis and regulation of phospholipase C

isozymes // Current opinion in cell biol. – 1995. – **7**, № 5. – P. 183-189.

14. Neer E.J. Heterotrimeric G proteins: Organisers of transmembrane signals// Cell. – 1995. – **80**, № 14. – P. 249-257.

15. Rockman H.A., Koch W.J., Lefkowitz R.J. Cardiac function in genetically engineered mice with altered adrenergic receptor signalling // Amer. J. Physiol. – 1997. – **272**, № 4. – P. 1553-1559.

16. Stadel J.M., Crooke S.T. Fluoride interaction with G proteins // Biochem. J. – 1989. – **258**, № 3. – P. 932-933.

17. Wilson C.J., Applebury M.L. Arresting G-protein coupled receptor activity // Curr. Biol. – 1993. – **3**, № 10. – P. 683-686.

ГТРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ И G-БЕЛКИ САРКОЛЕММЫ МИОКАРДА ПРИ ДЕЙСТВИИ М-ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРНОГО АГОНИСТА КАРБАХОЛИНА

Р.Г. Шykuла, З.Д. Воробец, М.Д. Курский*

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО,
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМ. О.В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ*

Резюме

При действии мускаринового холинергического агониста карбахолина на препараты сарколеммы миокарда K_d для GTP снижается от $7,0 \cdot 10^{-8}$ к $4,3 \cdot 10^{-8}$ моль/л. Антагонист М-холинорецепторов атропин предупреждает активирующий эффект карбахолина на связывание GTP. ГТРАЗная активность сарколеммы чувствительна к действию NaF, Mg^{2+} , ADP-рибозилрованию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокард, сарколемма, G-белки, карбахолин.

GTPASE ACTIVITY AND G-PROTEINS OF MYOCARDIUM SARCOLEMM UNDER ACTION OF MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONIST CARBACHOL

R.G. Shykula, Z.D. Vorobets, M.D. Kursky*

LVIV MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY
INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY BY A.V. PALLADIN OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE OF UKRAINE*

Summary

Areas highly related to GTP ($B_{max}=8$ pmole/mg of protein, $K_d=7,0 \cdot 10^{-8}M$) were revealed in preparations of myocardium sarcolemma. Carbachol activates the binding of GTP (dissociation constant decreases from $7,0 \cdot 10^{-8}$ to $4,3 \cdot 10^{-8} M$). Antagonist of muscarinic receptors atropine ($10^{-6} M$) prevents the activating effect of carbachol. The binding of GTP is likely to occur by means of GTP-binding proteins. Carbachol ($10^{-4} M$) stimulates the GTPase activity while atropine ($10^{-6} M$) relieves the activating effect of carbachol. Obtained results prove the functioning of GTP-binding proteins in isolated preparations of myocardium sarcolemma and regulation of these proteins on the site of muscarinic acetylcholine receptors. GTPase activity of myocardium sarcolemma is sensitive to the effect of NaF, Mg^{2+} , ADP-ribosilation.

KEY WORDS: myocard, sarcolemma, G-proteins, carbachol.

ВПЛИВ АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРАТУ НАТРІЮ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕАМІНУВАННЯ, ОКИСЛЕННЯ ТА МЕДІАТОРНИЙ БАЛАНС У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З РІЗНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ ПРИ ВИКОНАННІ ДИНАМІЧНОЇ РОБОТИ

Н.М. Кургалюк, М.О. Гальків
Львівський національний університет ім. І.Я. Франка

Вивчено зміни енергетичного обміну і медіаторного балансу в тканині печінки щурів при введенні в організм альфа-кетоглутарату натрію (КГН) під час динамічного навантаження у тварин з різною резистентністю до гіпоксії. Підвищення активності ферментів переамінування в цих умовах спостерігається на фоні достовірного зниження сукцинатдегідрогеназної активності тканини. Амінотрансферазний механізм утворення кетоглутарату – додатковий шлях доставки ендogenous кетоглутарату у цикл Кребса під час введення екзогенного КГН. При цьому активується холінергічна ланка регуляції і знижується активність процесів ліпопероксидації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: альфа-кетоглутарат натрію, резистентність до гіпоксії, аланінаміно-трансфераза, аспартатамінотрансфераза, сукцинатдегідрогеназа, динамічне навантаження.

ВСТУП. Підвищення природної резистентності організму до екстремальних факторів пов'язане з посиленням холінергічної ланки регуляції, яка значною мірою визначає чутливість до гіпоксичного фактора [1, 10]. Метаболічні процеси, які відбуваються в печінці при виконанні динамічної роботи, мають важливе значення для всього організму та його працездатності. Тому метою праці стало дослідження впливу екзогенного альфа-кетоглутарату натрію на процеси переамінування, окислення та медіаторний баланс у печінці високо- (ВР) та низькорезистентних (НР) до гіпоксії білих щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили на білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 200-220 г. Тварин розділили на дві групи: високо- і низькорезистентні до гіпоксії (за методом В.А. Березовського, 1975). Визначали динамічну витривалість за І.В. Дардимовим, 1976 [2]. Щури плавали до знемоги, про яку свідчило 5-секундне перебування тварин під водою, при температурі 37° С. З метою збільшення навантаження їм додатково під'єднували вантаж (7% від маси тіла). Декапітацію тварин проводили через 10 хв після плавання. Альфа-кетоглутарат натрію вводили в дозі 200 мг/кг маси тіла за 30 хв до навантаження. Ефекти ін'єкції КГН контролювали введенням аналогічного об'єму фізрозчину. В тканині печінки досліджували

© Н.М. Кургалюк, М.О. Гальків, 2000.

активність ферментів переамінування [5], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4], концентрацію ацетилхолін (АХ) [8] та адреналіноподібних речовин (АР) [6], холінестеразну активність (ХЕ) [8]. Концентрацію білка визначали за методом Лоурі [9], вміст маленового діальдегіду – згідно з [7]. Результати експериментів обробляли статистично, використовуючи критерій Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Стимуляція екзогенним КГН амінотрансферазного шляху доставки субстратів у ЦТК, що встановлена для процесів АДФ-стимульованого дихання [3, 10], є одним із найважливіших способів посилення ендogenous перетворення КГН у циклі Кребса. Дослідження активності ферментів переамінування – аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ) – тканини печінки щурів з різною резистентністю до гіпоксії виявило у контрольних тварин різну активність даних ферментів. Зокрема, активність АсАТ у ВР щурів на 26% вища від аналогічного показника в НР тварин, а активність АлАТ – на 18% ($p < 0,01$). Це вказує на різний рівень енергетичного забезпечення тканини печінки субстратами ЦТК через амінотрансферазний шлях у щурів з різною чутливістю до гіпоксійного фактора (табл. 1).

Для ВР і НР тварин виконання динамічної роботи супроводжується зниженням активності АсАТ: у ВР щурів – на 9%, у НР – на 21% ($p < 0,01$). При введенні КГН активність

АсАТ у ВР тварин за 30 хв до навантаження підвищується майже до рівня контролю, порівняно з дією навантаження, і становить 110% ($p < 0,05$), у НР щурів цей показник тканини печінки підвищується ще більше і становить 155% ($p < 0,01$). Під час плавання з додатковим вантажем у тварин обох груп виявлено таку зміну активності АсАТ: у ВР щурів активність даного ферменту знижується до 64% ($p < 0,01$), а в НР щурів – до 60% ($p < 0,01$), порівняно з контролем. Попереднє введення препарату зумовлює підвищення аспартатамінотрансферазної активності у ВР тварин на 26%, а у НР – на 60% ($p < 0,01$), але ця активність не досягає рівня контролю (табл. 1).

Вивчення активності сукцинатдегідрогенази – одного з основних ферментів ЦТК [4], що лімітує використання такого енергетичного субстрату, як сукцинат, – стало наступним етапом нашого дослідження. Встановлено, що сукцинатдегідрогеназна активність тканини печінки у контрольних ВР щурів на 11% вища від аналогічних значень у НР тварин (табл. 2). Ймовірно, це дає вагомий переваги енергозабезпечення саме цій групі тварин. Плавання до знемоги призводить до підвищення активності СДГ у ВР щурів на 20% ($p < 0,05$), у НР – на 17% ($p < 0,05$). Це свідчить про швидку мобілізацію саме сукцинату для зростаючого енергозабезпечення організму, пов'язаного з дією екстремального чинника. Попереднє введення КГН за 30 хв до навантаження в обох групах тварин призводить до зниження сукцинатдегідрогеназної активності тканини печінки, а саме: у ВР – на 38%, у НР – на 32% ($p < 0,05$). Ці показники навіть нижчі від контрольних значень ВР і НР щурів. При плаванні з додатковим вантажем у ВР тварин сукцинатдегідрогеназна активність підвищувалась до 125% ($p < 0,05$), порівняно

з контролем, яка, однак, знижувалася до 69% ($p < 0,05$) при попередньому введенні КГН. Дане перевантаження дещо підвищує сукцинатдегідрогеназну активність у НР щурів (до 105%), проте вона значно знижується при введенні їм КГН.

При дії на організм різних стресорних чинників створюються передумови для порушення діяльності ферментативних та неферментативних антиоксидних систем, що призводить до активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке ми оцінювали за нагромадженням у крові та тканинах вмісту малонового діальдегіду (МДА). Як показали наші дослідження, саме в НР тварин напружуються регуляторні механізми та знижуються антиоксидні можливості, які спричиняють активацію ПОЛ при значних м'язових навантаженнях. Під'єднання додаткового вантажу зумовлює різке зростання концентрації МДА в тканині печінки ВР щурів (до 185%), а у НР тварин вміст МДА зростає вдвічі (205%, $p < 0,05$). Активації процесів окислення жирних кислот протидіє введення перед дослідом з визначення динамічної витривалості тварин обох груп КГН: вміст МДА знижується у ВР щурів до 71% ($p < 0,01$), у НР – до 85% ($p < 0,01$), порівняно з тваринами, яким препарат не вводили.

Під впливом динамічних навантажень активація симпато-адреналової системи проявляється значним збільшенням рівня катехоламінів та їх метаболітів у крові та тканинах. Однак, зміни вмісту медіаторів (АХ, АР) та холінестеразна активність, пов'язані з реакцією тварин, які по-різному переносять гіпоксичний фактор, на значне динамічне навантаження, неоднозначні й потребують детального вивчення. Встановлено, що під дією навантаження в тканині печінки тварин обох груп вміст АХ знижується: у ВР щурів –

Таблиця 1 – Зміни активності ферментів переамінування (мМ пірувату/кг тканини · год) тканини печінки щурів з різною резистентністю до гіпоксії при м'язовому навантаженні та введенні альфа-кетоглутарату натрію ($M \pm m$; $n=5$)

Умови дослідю	АсАТ		АлАТ	
	ВР	НР	ВР	НР
Контроль	1157,0 \pm 20,0	913,3 \pm 30,0	830,0 \pm 48,5	705,0 \pm 9,0
Динамічна витривалість	1055,0 \pm 17,8*	726,0 \pm 12,2*	645,0 \pm 7,0	534,0 \pm 41,0*
Вплив КГН	1166,0 \pm 21,0**	1127,0 \pm 23,0**	926,0 \pm 2,0	838,0 \pm 22,0 **
Контроль	1159,0 \pm 28,0	918,0 \pm 3224,4	843,0 \pm 25,7	702,0 \pm 5,6
Динамічна витривалість+вантаж	741,0 \pm 6,6*	550,0 \pm 6,7*	755,0 \pm 22,1	427,0 \pm 5,8*
Вплив КГН	934,0 \pm 12,8**	883,0 \pm 14,5**	1162,0 \pm 49,0**	644,0 \pm 29,0 **

Примітка. Тут і в наступній таблиці:

* – зміни достовірні порівняно з контрольною групою тварин;

** – зміни достовірні порівняно з групою тварин, які зазнавали м'язового навантаження (без введення КГН).

Таблиця 2 – Зміни активності сукцинатдегідрогенази (мМ сукцинату/кг білка · хв) тканини печінки щурів з різною резистентністю до гіпоксії при м'язовому навантаженні та введенні альфа-кетоглутарату натрію ($M \pm m$; $n=5$)

Умови досліджу	ВР	НР
Контроль	10,82±0,16	9,70±0,17
Динамічна витривалість	13,07±0,29*	11,40±0,37*
Вплив КГН	8,11±0,22**	7,77±0,19**
Контроль	10,95±0,33	9,97±0,19
Динамічна витривалість + вантаж	13,69±1,09	10,29±0,25
Вплив КГН	9,46±0,34*	6,24±0,72**

на 34% ($p < 0,01$), у НР – на 26%. Вміст АР за цих умов значно підвищується: у ВР тварин – на 131% ($p < 0,01$), а в НР – на 33% ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою. З цими даними корелює зростання холінергетичної активності при навантаженні. У ВР щурів вона становить 134% ($p < 0,01$), у НР – 120% ($p < 0,05$), порівняно з тваринами, які не піддавались дії динамічного навантаження.

Попереднє введення КГН перед навантаженням зумовлює різке, статистично достовірне зниження вмісту АР у ВР щурів (на 55%), а у НР щурів – лише на 8%, яке, проте, не було достовірним. Концентрація АХ за цих умов значно зростає (у ВР тварин – майже вдвічі) та досягає контрольного рівня на фоні значного зниження холінергетичної активності. Для тварин цієї групи холінергетична активність становить 59% і достовірно є нижчою від контрольного рівня. У НР щурів вміст АХ підвищується на 17% при зниженні холінергетичної активності.

Отже, введення КГН підвищує динамічну витривалість НР тварин до рівня ВР через активацію амінотрансферазного механізму

постачання кетоглутарату як субстрату окислення. При цьому знижується сукцинатдегідрогеназна активність тканини. Така функціональна перебудова організму спрямована на зниження енергозатрат при аналогічних значних навантаженнях ВР і НР тварин та обмеження впливу продуктів ПОЛ на клітинну мембрану.

ВИСНОВОК. Проведені дослідження показали виражені зміни енергетичного обміну та медіаторного балансу тканини печінки щурів при попередньому введенні в організм КГН під час дослідження показників динамічної витривалості у тварин з різною резистентністю до гіпоксичного фактора. Підвищення активності ферментів переамінування за цих умов відбувається на фоні достовірного зниження сукцинатдегідрогеназної активності. Це свідчить про те, що амінотрансферазний шлях утворення кетоглутарату може бути додатковим джерелом постачання ендogenous кетоглутарату у цикл Кребса під час введення екзогенного КГН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вадзюк С.Н. Особенности холинергической регуляции сердца у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 1983. – 14 с.
2. Дардымов И.В. Женьшень. Элеутерококк. – М.: Наука, 1976. – 189 с.
3. Долиба М.М., Кургалюк Н.М., Музика Ф.В. та ін. Синергізм дії альфа-кетоглутарату і ацетилхоліну на енергетичний обмін в мітохондріях // Фізіол. журн. – 1993. – **39**, № 5-6. – С. 65-70.
4. Ещенко Н.Д., Вольський Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 207-212.
5. Осадчая Л.М. Определение активности аминотрансфераз в тканях // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 246-250.

6. Осинская В.О. Исследование обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма // Биохимия. – 1957. – **22**, № 3. – С. 537-545.
7. Тимирбулатов Т.А., Селезнев С.И. Метод определения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1988. – № 4. – С. 209-211.
8. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and other carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application // J. Biol. Chem. – 1949. – № 1. – P. 243-250.
9. Lowry O., Rosenbrough N., Farr A. et al. Protein measurements with the Folin protein reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 5. – P. 265-276.
10. Kurgalyuk N.M. Investigation of indices of energetical exchange in digestive glands and myocard of rats with different hypoxia resistance // 9-th European Bioenergetics Conference: Abstracts. – 1996. – P. 179.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-КЕТОГЛУТАРАТА НАТРИЯ НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕАМИНИРОВАНИЯ, ОКИСЛЕНИЯ И МЕДИАТОРНЫЙ БАЛАНС В ПЕЧЕНИ КРЫС С РАЗНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ГИПОКСИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДИНАМИЧЕСКОЙ РАБОТЫ

Н.Н. Кургалюк, М.А. Галькив

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ФРАНКО

Резюме

Изучено изменения энергетического обмена и медиаторного баланса в ткани печени крыс при введении в организм альфа-кетоглутарата натрия (КГН) во время динамической нагрузки у животных с разной резистентностью к гипоксии. Повышение активности ферментов переаминирования в этих условиях наблюдается на фоне достоверного снижения сукцинатдегидрогеназной активности ткани. Аминотрансферазный механизм образования кетоглутарата выступает дополнительным путем поставки эндогенного кетоглутарата в цикл Кребса во время введения экзогенного КГН. При этом активизируется холинергическое звено регуляции и снижается активность процессов липопероксидации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: альфа-кетоглутарат натрия, резистентность к гипоксии, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, сукцинатдегидрогеназа, динамическая нагрузка.

THE INFLUENCE OF SODIUM ALPHA-KETOGLUTARATE ON AMINOTRANSFERASE AND SUCCINATE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN LIVER OF RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA AFTER DYNAMIC ENDURANCE

N.M. Kurgalyuk, M.O. Halkiv

LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO

Summary

Intermediates of the tricarboxylic acid cycle are frequently used as physiological regulators for the increasing of the organism working capacity in medicine and sports. We have used sodium alpha-ketoglutarate (SKG). The studies have been performed on high- (HR) and low-resistant (LR) to hypoxia animals swimming to the point of exhaustion. It has been established that HR rats are capable to endure the dynamic load twice longer. The administration of SKG increases the endurance of LR animals to the level of the HR ones, activates the aminotransferase mechanisms of ketoglutarate formation, decreases the succinate dehydrogenase activity and suppresses the lipid peroxidation processes (determined by blood and tissue concentration of malonic dialdehyde).

KEY WORDS: sodium alpha-ketoglutarate, resistance to hypoxia, succinic dehydrogenase activity, alaninaminotransferase activity, aspartataminotransferase activity, dynamic endurance.

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

доводить до Вашого відома індекси передплатних
журнальних видань:

"Шпитальна хірургія" – 22810;

"Вісник наукових досліджень" – 22866;

"Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України" – 22867;

"Інфекційні хвороби" – 22868;

"Медична хімія" – 22869.

Наша адреса:

майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001

тел.: (0352) 22-97-29

ВПЛИВ ГОСТРОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ВМІСТ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ В ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЬОГО МОЗКУ ЩУРІВ

В.П. Пішак, І.І. Заморський
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Досліджено вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів – аденозинмофосфату (цАМФ) гуанозинмофосфату (цГМФ) – у фронтальній корі, гіпокампі, септальному і габенулярному комплексах переднього мозку самців ювенільних щурів. Встановлено, що при гострій гіпоксії співвідношення цАМФ/цГМФ не змінюється у фронтальній корі й гіпокампі, але знижується в септальному і габенулярному комплексах. Це вказує на меншу чутливість до гіпоксії септальних і габенулярних нейронів. Гостра гіпоксія підвищує вміст цГМФ у габенулярному комплексі, що свідчить про активацію гем-оксигенази-2.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра гіпобарична гіпоксія, циклічний аденозинмонофосфат, циклічний гуанозинмонофосфат, фронтальна кора, гіпокамп, септум, габенула.

ВСТУП. Органом-мішенню для деструктивної дії гіпоксії є головний мозок [7]. Його підвищена чутливість до дії гіпоксії визначається декількома причинами: високою залежністю нервової тканини від енергетичного обміну [6], високою чутливістю клітин головного мозку до окисного стресу [15] і малою відновлювальною здатністю пошкоджених нейронів [13]. Зокрема, людський мозок, складаючи близько 2% маси тіла, споживає приблизно 20% всієї енергії, що витрачає організм у стані спокою. Це призводить до збільшення швидкості енергетичного обміну, зменшення кількості енергетичних ресурсів і повної залежності мозку від притоку крові й надходження кисню і глюкози [6].

Підвищена здатність головного мозку зазнавати окисної атаки виникає внаслідок, з одного боку, підвищеного, порівняно з іншими органами, споживання кисню, а з іншого – підвищеної здатності прооксидно-антиоксидної рівноваги в цьому органі зсуватись у бік активації вільнорадикального окислення макромолекул. Так, у головному мозку зареєстровані висока концентрація негемового заліза (генератор вільних радикалів); підвищений вміст поліненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової і докозагексанової (субстрати для дії вільних радикалів) [13, 15]; відносно недостатня активність ланок антиоксидного захисту нейронів внаслідок

зниженої активності каталази, зменшеного вмісту глутатіону (особливо в тілах нейронів [17]) і α -токоферолу [9]. Більше того, здавалось би позитивний факт наявності в нервовій тканині високих концентрацій антиоксиданту аскорбату деякими авторами розглядається як фактор ризику вільнорадикального окислення, оскільки аскорбат може проявляти прооксидантні властивості [9, 15]. При цьому пошкоджені нейрони не здатні нормально виконувати свої функції, а морфологічне відновлення пошкодженої нервової тканини дуже обмежене: в постмітотичній фазі нейрони неспроможні ділитися і компенсувати свою зменшену кількість за допомогою проліферації [13, 15]. Найчутливіший до окисного стресу незрілий мозок інфантильного та ювенільного віку [13], особливо у самців, внаслідок, як вважають [12], меншої активності систем антиоксидного захисту.

Чутливість окремих ділянок головного мозку до гострої гіпоксії різна. Найбільше страждають від кисневої недостатності (за винятком мозочка) нейрони структур переднього мозку: кінцевого (нейрони гіпокампа, особливо пірамідальні нейрони поля СА1, кори великих півкуль, особливо її фронтальної ділянки, та смугастого тіла) і проміжного, зокрема нейрони ядер гіпоталамуса [17]. Однак, залишається малодослідженою чутливість нервових клітин інших структур переднього мозку, зокрема септального і габенулярного комплексів. Оскільки вважають

[2, 5], що за рівнем циклічних нуклеотидів можна судити про резистентність окремих тканин організму до кисневої недостатності, то метою нашого дослідження стало визначення вмісту і співвідношення циклічних нуклеотидів – аденозин-3':5'-циклофосфату (циклічного аденозинмонофосфату, цАМФ) і гуанозин-3':5'-циклофосфату (циклічного гуанозинмонофосфату, цГМФ) у фронтальній ділянці кори великих півкуль, гіпокампі, септальному і габенулярному комплексах головного мозку самців ювенільних щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили на 29 (із врахуванням тих, у яких визначали стійкість до гострої гіпоксії) статевонезрілих самцях безпородних білих щурів масою 65-75 г, які доростили на момент закінчення досліджень ювенільного віку (5,5-6,0 тижнів). За два тижні до початку досліджень, які виконували у весняно-літній період, за звичайних умов освітлення, визначали стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії і в подальшому використовували лише середньостійких тварин [1].

Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 12000 м зі швидкістю 50 м/с. На "висотному плато" щурів витримували до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали "спуск" на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин. Евтаназію щурів виконували у світловий період доби шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії і швидко забирали головний мозок, який зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень.

Структури переднього мозку виділяли на зрізах переднього мозку згідно з стерео-

таксичним атласом мозку статевонезрілих щурів [16]. Екстракцію циклічних нуклеотидів з гомогенатів структур переднього мозку проводили на мініколонках "Amprap SAX" ("Amersham", Великобританія). Гомогенати з наважок структур переднього мозку готували на фосфатному буфері: 9 мМ KH_2PO_4 , 30 мМ Na_2HPO_4 , рН 7,4. Елюацію екстрагованих нуклеотидів із сорбенту мініколонки виконували згідно з рекомендаціями виробника мініколонки за допомогою розчину 367 мМ трихлороцтової кислоти. цАМФ і цГМФ в отриманому елюаті визначали радіоімунними наборами "cAMP" і "cGMP" ("Immunotech", Франція), розраховуючи кількість циклічних нуклеотидів у нмоль на 1 г тканини. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакета програм "STATISTICA 5,0" з використанням для оцінки достовірності різниць окремих груп даних параметричного (t, Ст'юдента) та непараметричних (Вілкоксона; U, Манна-Уїтні) критеріїв, а також дисперсійного аналізу "ANOVA".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За гострої гіпоксії у фронтальній ділянці кори великих півкуль і гіпокампі збільшувався вміст цАМФ відповідно на 25% і 38% (табл.1), що достовірно не змінювало співвідношення цАМФ/цГМФ. Водночас у гіпокампі збільшувався вміст цГМФ на 51%. При цьому в септальному і габенулярному комплексах співвідношення цАМФ/цГМФ зменшувалось, відповідно, на 70% і 86% за рахунок збільшення вмісту цГМФ (у 2,4 рази і 6,9 рази відповідно в септумі й габенулі) та одночасного зменшення вмісту цАМФ у септальному комплексі (в середньому на 38%).

Отже, порівнюючи зміну рівнів циклічних нуклеотидів у різних ділянках переднього мозку, можна зробити висновок, що найменша

Таблиця 1 – Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів у структурах переднього мозку ювенільних щурів ($M \pm m$; $n=6$)

Структури переднього мозку	Характер впливу	цАМФ (мкмоль на 1 кг тканини)	цГМФ (мкмоль на 1 кг тканини)	Співвідношення цАМФ/цГМФ
Фронтальна кора	Контроль	1,47±0,122	0,09±0,008	15,8±1,49
	Гіпоксія	1,84±0,124*	0,13±0,016	14,1±1,32
Гіпокамп	Контроль	0,98±0,095	0,39±0,037	2,7±0,28
	Гіпоксія	1,35±0,142*	0,59±0,065*	2,3±0,25
Септальний комплекс	Контроль	1,30±0,127	0,26±0,032	5,0±0,45
	Гіпоксія	0,81±0,045*	0,63±0,072*	1,5±0,17*
Габенулярний комплекс	Контроль	1,19±0,116	0,26±0,031	5,6±0,53
	Гіпоксія	1,39±0,127	1,79±0,177*	0,8±0,05*

Примітка. * – зміни достовірно порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$).

резистентність до гострої гіпоксії спостерігається у нейронів фронтальної ділянки кори і гіпокампа, оскільки в цих структурах в постгіпоксичний період зареєстровані найвищі рівні цАМФ; крім того, в гіпокампі (поле CA1) одночасно зростає вміст цГМФ. Підвищення рівня цАМФ свідчить про збільшення кисневого запиту нейронів [3], що, безумовно, погіршує адаптацію клітин до гіпоксії. Такий висновок підтверджується дослідженнями [2], в яких показано, що стимуляція утворення цАМФ у нервовій тканині зменшує резистентність тварин до гіпоксії. Крім того, у нестійких до гіпоксії тварин рівень цАМФ у відповідь на гостре кисневе голодування збільшується, а у стійких – зменшується. Більше того, ті тварини, які не пережили гостру гіпоксію, мали вищі базальні рівні цАМФ у головному мозку.

У септальному і габенулярному комплексах спостерігалась протилежна тенденція: в габенулі рівень цАМФ не змінювався, а в перегородці навіть знижувався, хоча рівень цГМФ зростає, що значно зменшувало співвідношення цАМФ/цГМФ. Такі результати свідчать про кращу резистентність до гіпоксії нейронів, що розташовані в септальному і габенулярному комплексах, оскільки зменшення співвідношення цАМФ/цГМФ супроводжується посиленням стійкості клітин до дії гіпоксії [5]. Факт зниження рівня цАМФ у септальному комплексі можна пояснити, якщо врахувати дані про стимуляцію аденілатциклази серотоніном [14]. У наших попередніх дослідженнях показано [4], що вміст серотоніну в цій структурі після гіпоксії зменшувався. Імовірно, що це є причиною зниження активності аденілатциклази й утворення цАМФ у клітинах перегородки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С. и др. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. – К.: Наукова думка, 1978. – 216 с.
2. Болехан Е.А., Семенов Д.Г., Герасимова И.А., Самойлов М.О. Использование фенилтиокарбамида для оценки степени цАМФ-зависимой резистентности животных к гипоксии // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1995. – 81, № 8. – С. 85-89.
3. Денисенко П.П., Полтавченко Е.Ю. Влияние некоторых антигипоксантов на содержание циклических нуклеотидов в различных структурах мозга в условиях нормо- и гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1985. – 99, № 4. – С. 426-427.

Таким чином, меншу резистентність до гострої гіпоксії проявляють нейрони фронтальної ділянки кори великих півкуль і гіпокампа, що відповідає даним літератури [17], а більшу – клітини септального і габенулярного комплексів.

Аналіз змін вмісту цГМФ у різних структурах переднього мозку за гострої гіпоксії вказує на індукцію розчинної форми гуанілатциклази (на частку якої в більшості тканин, в тому числі у нервовій, припадає близько 85% від загальної кількості гуанілатциклази в клітині) високими рівнями вільних радикалів [10], насамперед карбоксильним CO^\cdot і нітроксильним NO^\cdot . Збільшення внутрішньонейронального вмісту нітроксильного і карбоксильного радикалів вказує на активацію нітроксидсинтази і гем-оксигенази-2. Для габенулярного комплексу єдиною причиною зміни рівня цГМФ вважають зміну активності гем-оксигенази-2 [8]. Тому збільшення вмісту цього нуклеотиду в габенулі є ознакою активації гем-оксигенази-2 за гострої гіпоксії. Підвищений же вміст цГМФ у структурах переднього мозку (особливо на фоні низьких рівнів цАМФ) покращує виживання нейронів за гострої гіпоксії, оскільки сприяє посиленню внутрішньомозкового кровотоку [11].

ВИСНОВКИ. 1. Нейрони септального і габенулярного комплексів проявляють меншу чутливість до гострої гіпоксії, ніж нейрони гіпокампа і фронтальної ділянки кори великих півкуль головного мозку щурів.

2. За гострої гіпоксії підвищується вміст цГМФ у габенулярному комплексі щурів, що вказує на активацію гем-оксигенази-2.

4. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив мелатоніну та епіталаміну на вміст серотоніну в структурах переднього мозку щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 1999. – № 1. – С. 11-15.

5. Кожемякин Л.А., Коростовцев Д.С., Королева Т.Р. Циклические нуклеотиды в клинической и экспериментальной медицине // Циклические нуклеотиды. – М.: Наука, 1979. – С. 92-135.

6. Лелевич В.В. Особенности энергетического обмена в ткани головного мозга // Весці АН Беларусі. Сер. біял. навук. – 1996. – № 2. – С. 113-119.

7. Лукьянова Л.Д. Механизмы резистентности организма к гипоксии // Нурохіа Med. J. – 1996. – № 2. – С. 42.

8. Марков Х. М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул // Успехи физиол. наук. – 1996. – **27**, № 4. – С. 30-43.
9. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи совр. биол. – 1993. – **113**, вып. 4. – С. 442-455.
10. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. – М.: Медицина, 1990. – 176 с.
11. Armstead W.M. Opioids and nitric-oxide contribute to hypoxia-induced pial arterial vasodilation in newborn pigs // Am. J. Physiol.-Heart Circul. Physiol. – 1995. – **37**, № 1. – P. 226-223
12. Hussain S., Slikker W., Ali S. Age-related-changes in antioxidant enzymes, superoxide-dismutase, catalase, glutathione-peroxidase and glutathione in different regions of mouse-brain // Int. J. Develop. Neurosci. – 1995. – **13**, № 8. – P. 811-817.
13. Koudelova J., Mourek J. The lipid peroxidation in various parts of the rat brain: effect of age, hypoxia and hyperoxia // Physiol. Res. – 1994. – **43**, № 4. – P. 169-173.
14. Larkman P.M. Electrophysiological aspects of 5-HT Receptor-mediated adenylyl-cyclase activation // Seminar. Neurosci. – 1995. – **7**, № 6. – P. 383-393.
15. Reiter R.J. Pineal function during aging: attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences // Acta Neurobiol. Exp. – 1994. – **54**, Suppl. – P. 31-39.
16. Sherwood N., Timiras P. A stereotaxic atlas of the developing rat brain. – Los Angeles, London: University of California press, Berkeley, 1970. – 204 p.
17. Sims N.R., Zaidan E. Biochemical changes associated with selective neuronal death following short-term cerebral ischaemia // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 1995. – **27**, № 6. – P. 531-550.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС

В.П. Пишак, И.И. Заморский

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Исследовано влияние острой гипобарической гипоксии на содержание циклических нуклеотидов – циклических аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (цГМФ) – во фронтальной коре, гиппокампе, септальном и габенулярном комплексах переднего мозга самцов ювенильных крыс. Установлено, что при острой гипоксии соотношение цАМФ/цГМФ не изменяется во фронтальной коре и гиппокампе, но снижается в септальном и габенулярном комплексах. Это указывает на меньшую чувствительность к гипоксии септальных и габенулярных нейронов. Острая гипоксия повышает содержание цГМФ в габенулярном комплексе, что свидетельствует об активации гем-оксигеназы-2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая гипобарическая гипоксия, циклический аденозинмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат, фронтальная кора, гиппокамп, септум, габенула.

EFFECT OF ACUTE HYPOBARIC HYPOXIA ON THE CONTENTS OF CYCLIC NUCLEOTIDES IN RATS' SEVERAL FOREBRAIN STRUCTURES

V.P. Pishak, I.I. Zamorsky

BUKOVINIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The effect of acute hypobaric hypoxia on the contents of cyclic nucleotides – cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) – in frontal cortex, hippocampus, septal and habenular complexes of the forebrain of juvenile male white rats was investigated. It has been established that at acute hypoxia the ratio of cAMP/cGMP is not changed in frontal cortex and hippocampus but is reduced in septal and habenular complexes. Acute hypoxia raised the cGMP contents in habenular complex and activated the heme oxygenase-2.

KEY WORDS: acute hypobaric hypoxia, cyclic adenosine monophosphate, cyclic guanosine monophosphate, frontal cortex, hippocampus, septum, habenula.

ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ В УМОВАХ ПРЕВЕНТИВНОГО МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ

А.А. Гудима

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Превентивне магнітолазерне опромінення здійснює виражений вплив на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту, сприяє стабілізації клітинних мембран, зниженню внутрішньопечінкового холестази, зменшенню ступеня порушень білкового і ліпідного обміну. Поєднаний магнітолазерний вплив на печінку і кров має вищий гепатопротекторний ефект, порівняно з окремим їх опроміненням.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **низькоенергетичне магнітолазерне опромінення, гострий тетрахлорметановий гепатит.**

ВСТУП. Серед класичних моделей патології паренхіматозних клітин печінки провідне місце займає інтоксикація тетрахлорметаном. Існує багато публікацій, автори яких розкривають основні молекулярні механізми отруєння цією речовиною і наводять ряд засобів корекції експериментального гепатиту [13, 14]. Протягом останніх років у літературі розглядається новий аспект даної проблеми. Він стосується підвищення резистентності організму до впливу тетрахлорметану і передбачає дослідження ефективності різноманітних лікувальних чинників до введення токсину [6].

За даними деяких авторів [1, 6], перспективним засобом підвищення стійкості організму до дії цієї отрути є низькоенергетичне магнітолазерне випромінювання (МЛВ). Доведено, що його превентивне застосування істотно полегшує перебіг тетрахлорметанового гепатиту. Зменшується ступінь порушення жовчовидільної функції печінки [8] і процесів мікроциркуляції [5], спостерігаються менш виражені зміни метаболізуючої функції мікрсом гепатоцитів [7], знижується інтенсивність перекисного окислення ліпідів [9], підвищується адаптаційний потенціал організму [4]. Проте вплив превентивного застосування МЛВ на динаміку показників цитолітичного, холестатичного і гепатодепресивного синдромів, які є одними з ключових в умовах гострого гепатиту [13, 16], не вивчався. Тому таке вивчення стало метою нашої праці.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили на нелінійних білих щурах-самцях

масою 160-180 г. Для опромінення використали напівпровідниковий лазерний генератор безперервної дії "Луч-2" (довжина хвилі – 0,82 мкм, потужність на виході світловода – 0,035 Вт) з магнітною насадкою на кінці світловода типу "МН-1" (величина магнітної індукції – 30-35 мТл).

Тварин розділили на 5 груп (по 10 щурів у кожній): дві контрольних і три дослідних. У першій дослідній групі протягом 2-х щодобових сеансів виконували черезшкірне магнітолазерне опромінення печінки в депільованій епігастральній ділянці із сумарною густиною енергії 42,8 Дж·см⁻², в другій – здійснювали вплив на кров у проекції задньої хвостової вени із сумарною дозою 85,6 Дж·см⁻², в третій – поєднували ці впливи (величина дози – 64,2 Дж·см⁻²). Превентивне застосування вказаних експозиційних доз, як свідчать дані літератури, супроводжується найбільш вираженим гепатопротекторним ефектом [6]. Усі маніпуляції з тваринами виконували в умовах ефірного наркозу.

Через 24 год після останнього сеансу опромінення в усіх дослідних групах моделювали гостре токсичне ураження шляхом внутрішньошлункового введення 50% розчину тетрахлорметану на оливковій олії в дозі 0,15 мл чистої речовини на 100 г маси тварини [11].

У контрольних групах тварин двічі через одну добу вводили в ефірний наркоз. Через 24 год після цього в першій з них моделювали гостре токсичне ураження тетрахлорметаном, у другій – його імітували шляхом внутрішньошлункового введення оливкової олії в еквівалентній дозі.

Через 48 год з моменту отруєння та його імітації в умовах тіопентал-натрієвого наркозу в тварин усіх груп здійснювали забір крові для визначення показників цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансферази – АлАТ, АсАТ), холестази (лужна фосфатаза – ЛФ, загальний і прямий білірубін, холестерин) і гепатодепресії (загальний білок, загальні ліпіди).

Активність АлАТ і АсАТ, концентрації загального і прямого білірубину, а також загальних ліпідів, визначали в сироватці крові за стандартними методиками, застосовуючи набори реактивів "Bio-Test" фірми "Lachema Diagnostica" (Чехія). Дослідження активності ЛФ, холестерину і загального білка в сироватці крові проводили з використанням наборів реактивів АТ "Реагент" (Україна). З експерименту тварин виводили шляхом швидкої декапітації.

Отриманий цифровий матеріал обробляти методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Показники цитолізу, холестази і гепатодепресії в щурів з гострим токсичним ураженням тетрахлорметаном під впливом превентивного черезшкірного магнітолазерного опромінення наведено на рисунках 1, 2 і в таблицях 1, 2.

З рисунків видно, що в умовах тетрахлорметанового гепатиту достовірно підвищувалася активність АсАТ (на 65,5%; $p_1 < 0,001$) і АлАТ (більше ніж у 2,5 рази; $p_1 < 0,001$). В усіх випадках застосування превентивного магнітолазерного опромінення

величина досліджуваних показників була суттєво нижчою, ніж у нелікованих тварин ($p_2 < 0,05-0,001$). При поєднаному фотоповпливі на печінку і кров активність АсАТ і АлАТ практично не відрізнялася від рівня контрольних тварин ($p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$).

Аналіз наведених у таблицях даних показав, що гостре отруєння тетрахлорметаном сприяло статистично достовірному збільшенню активності ЛФ (більше ніж у 4 рази; $p_1 < 0,001$), підвищенню концентрацій загального білірубину (більше, ніж у 3 рази; $p_1 < 0,001$), його непрямой фракції, зниженню вмісту загального білка (на 11,7%; $p_1 < 0,01$). Також істотно зростала концентрація холестерину в сироватці крові (на 80,1 %; $p_1 < 0,001$).

В усіх випадках застосування превентивного МЛВ встановлено достовірно нижчу активність ЛФ у сироватці крові, порівняно з нелікованими тваринами. При фотоповпливі на печінку величина цього показника була меншою на 62,4% ($p_2 < 0,001$), на кров – на 48,7% ($p_2 < 0,001$), на печінку і кров – на 71,4% ($p_2 < 0,001$). Проте ці результати статистично достовірно відрізнялися від аналогічних у здорових щурів ($p_1 < 0,05-0,001$).

Аналогічну закономірність виявили і щодо концентрації загального білірубину в сироватці крові. При опроміненні печінки даний показник був нижчим на 41,2% ($p_2 < 0,001$), крові – на 25,6% ($p_2 < 0,01$), печінки і крові – на 47,5% ($p_2 < 0,001$) від рівня нелікованих тварин, проте не досягав величини здорових ($p_1 < 0,001$). Концентрація прямого білірубину в сироватці крові в цих експериментальних умовах теж була меншою: при фотоповпливі на печінку – на

АсАТ, мккат · л⁻¹

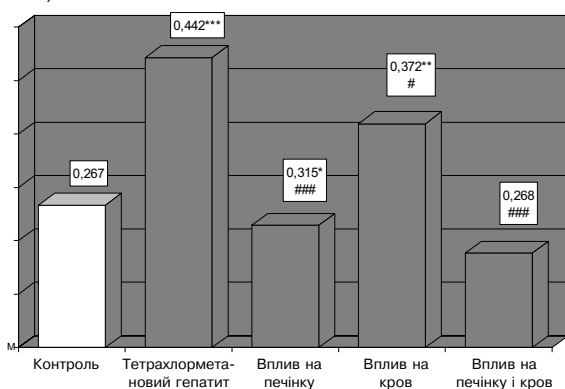


Рис. 1. Показники активності АсАТ сироватки крові щурів з гострим тетрахлорметановим ураженням печінки під впливом різних способів превентивного магнітолазерного опромінення

АлАТ, мккат · л⁻¹

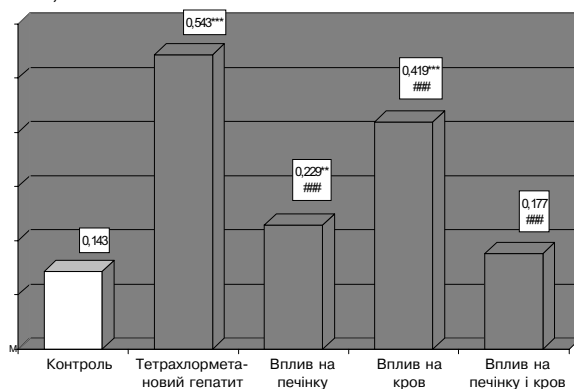


Рис. 2. Показники активності АлАТ сироватки крові щурів з гострим тетрахлорметановим ураженням печінки під впливом різних способів превентивного магнітолазерного опромінення

Примітка. На рис. 1 і 2: знаком * позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних контрольної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); знаком # позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних групи з тетрахлорметановим гепатитом (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$).

39,5% ($p_2 < 0,001$), на кров – на 22,7% ($p_2 < 0,001$), на печінку і кров – на 44,7% ($p_2 < 0,001$).

Вміст загального білка в сироватці крові при опроміненні крові достовірно не відрізнявся від аналогічного в нелікованих тварин. В умовах фотовпливу на печінку спостерігалася тенденція до підвищення рівня даного показника (на 4,9%; $p_2 > 0,05$). При поєднаній дії на печінку і кров концентрація цієї речовини була вірогідно більшою на 8,6 % ($p_2 < 0,05$) і суттєво не відрізнялася від аналогічної в здорових тварин ($p > 0,05$).

Рівень загальних ліпідів у сироватці крові при окремому впливі на печінку і кров істотно не відрізнявся від аналогічного в нелікованих тварин. Спостерігалася тенденція до збільшення їх вмісту при опроміненні печінки (на 15,2%; $p_2 > 0,05$). За умов поєднаного впливу досліджуваній показник був достовірно вищим від величини нелікованих тварин (на 24,1%; $p_2 < 0,05$), проте не досягав рівня здорових.

У свою чергу концентрація холестерину в сироватці крові при превентивному впливі на печінку мала тенденцію до зниження, порівняно з нелікованими тваринами (на 13,5%), проте цей результат був статистично недостовірним ($p_2 > 0,05$). Рівень даного

показника при опроміненні крові ставав достовірно меншим (на 20,7%; $p_2 < 0,01$), однак суттєво відрізнявся від аналогічного в здорових тварин ($p_1 < 0,001$). На фоні поєднаного магнітолазерного опромінення печінки і крові концентрація холестерину знаходилася на рівні здорових тварин ($p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$).

Порівнюючи ефективність різних способів МЛВ за величинами досліджуваних показників, ми встановили, що за концентрацією загального білка достовірної різниці між дослідними групами не спостерігалось (табл. 2). Активність АсАТ і АлАТ була істотно нижчою при магнітолазерному опроміненні печінки і його поєднанні з впливом на кров, порівняно з окремою дією на кров ($p_{1,2} < 0,05-0,001$; $p_{2,3} < 0,01-0,001$). Активність ЛФ суттєво вища при фотовпливі на кров, середня – при дії на печінку і нижча – за умов поєднаного опромінення ($p_{1,3} < 0,02$; $p_{2,3} < 0,001$).

Концентрація загального і прямого білірубіну була суттєво вищою при фотовпливі на кров, порівняно з іншими дослідними групами ($p_{1,2} < 0,05-0,01$; $p_{2,3} < 0,01-0,001$). Вміст загальних ліпідів був істотно нижчим при опроміненні крові, ніж при поєднаному фотовпливі (на 20,9%; $p_{2,3} < 0,05$). При дії на печінку величина цього показника була

Таблиця 1 – Показники цитолітично-холестатичного і гепатодепресивного синдромів під впливом різних способів превентивного магнітолазерного опромінення ($M \pm m$; $n=10$)

Контроль	Тетрахлорметановий гепатит	Магнітолазерний вплив		
		на печінку	на кров	на печінку і кров
ЛФ, мкмоль·с ⁻¹ ·л ⁻¹				
2,91±0,16	12,85±0,90 $p_1 < 0,001$	4,83±0,33 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,59± 0,40 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,67±0,28 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹				
5,04±0,40	15,84±0,61 $p_1 < 0,001$	9,30±0,65 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	11,79± 0,88 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	8,31±0,81 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹				
—	7,70±0,50	4,66±0,26 $p_2 < 0,001$	5,95±0,21 $p_2 < 0,01$	4,26±0,14 $p_2 < 0,001$
Загальний білок, г·л ⁻¹				
66,9±2,2	59,1±1,5 $p_1 < 0,01$	62,0±1,6 $p > 0,05$ $p > 0,05$	60,2±1,1 $p_1 < 0,02$ $p > 0,05$	64,2±1,8 $p > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Загальні ліпіди, г·л ⁻¹				
1,65±0,12	1,12±0,21 $p_1 < 0,01$	1,29±0,09 $p_1 < 0,01$ $p > 0,05$	1,10±0,10 $p_1 < 0,01$ $p > 0,05$	1,39±0,06 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$
Холестерин, ммоль·л ⁻¹				
2,01±0,22	3,62±0,21 $p_1 < 0,001$	3,13±0,11 $p_1 < 0,001$ $p > 0,05$	2,87±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	2,41±0,22 $p > 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітка. p_1 – достовірність відмінностей показників між контрольною і дослідними групами; p_2 – між групами тварин з тетрахлорметановим гепатитом і групами, в яких здійснювали превентивні магнітолазерні впливи.

Таблиця 2 – Достовірність відмінностей показників цитолітично-холестатичного та гепатодепресивного синдромів між групами, в яких здійснювали превентивні магнітолазерні впливи

Показник	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
АсАТ	<0,05	—	<0,01
АлАТ	<0,001	—	<0,001
ЛФ	<0,01	<0,02	<0,001
Загальний білірубін	<0,05	—	<0,01
Прямий білірубін	<0,01	—	<0,001
Загальний білок	—	—	—
Загальні ліпіди	—	—	<0,05
Холестерин	—	<0,01	—

Примітка. p_{1-2} – достовірність відмінностей показників між групами, в яких здійснювали окреме магнітолазерне опромінення печінки і крові; p_{1-3} – між опроміненням печінки і поєднаним впливом на печінку і кров; p_{2-3} – між опроміненням крові і поєднаним впливом на кров і печінку.

середньою і достовірно не відрізнялася від решти дослідних груп. У свою чергу концентрація холестерину суттєво переважала при опроміненні печінки, порівняно з поєднаною дією на печінку і кров (29,9%; $p_{1-3} < 0,01$). При окремому фотовпливі на кров величина цього показника була середньою й істотно не відрізнялася від інших груп порівняння.

Отже, внутрішньошлункове введення тетрахлорметану в дозі 0,15 мл на 100 г маси тварини вже через дві доби супроводжується розвитком гострого токсичного гепатиту з чіткими ознаками цитолізу, холестази і гепатодепресії. Отримані дані збігаються із сучасними уявленнями про механізм токсичного впливу цієї сполуки. Відомо, що ураження печінки тетрахлорметаном супроводжується значним зростанням проникності мембран гепатоцитів і накопиченням у сироватці крові цитоплазматичних ферментів АлАТ і АсАТ [13]. Існує думка про те, що активність цих ферментів у сироватці крові пропорційна ступеню руйнування гепатоцитів і активності патологічного процесу [16]. Виникає виражений внутрішньопечінковий холестази. Одним із найбільш ранніх його ознак є зростання активності в сироватці крові ЛФ [2, 15, 17]. Крім цього, на фоні холестази суттєво зростає і вміст у сироватці крові білірубину (особливо його прямої фракції) та холестерину. У зв'язку з істотним порушенням функції мікросом гепатоцитів, в яких відбуваються кон'югація білірубину і синтез холестерину, збільшення вмісту в сироватці крові цих сполук свідчить також про гепатодепресивний стан [16]. Ознаками зниження функціональної активності гепатоцитів, крім цього, є порушення білкового і жирового обміну. Різно знижується білоксинтетична функція печінки. У зв'язку з ураженням мікротубулярного апарату гепатоцитів утруд-

нюється виведення ліпідів з гепатоцита, внаслідок чого в сироватці крові падає їх рівень [13].

Застосування магнітолазерного опромінення до гострого отруєння тетрахлорметаном викликало виражений позитивний вплив на динаміку досліджуваних показників. Ступінь їх змін внаслідок дії токсину був істотно нижчим, ніж у нелікованих тварин. Найвищий профілактичний ефект виникає при поєднаному фотовпливі на печінку і кров. У цих експериментальних умовах спостерігалися найменші відхилення практично всіх досліджуваних показників. На рівні здорових тварин знаходилися концентрації загального білка і холестерину. Ці дані повністю підтверджують наші попередні дослідження, в яких найбільш виражений гепатопротекторний ефект спостерігався саме в умовах поєднаного превентивного фотовпливу на печінку і кров [12].

Результати проведених досліджень свідчать про те, що в механізмі підвищення резистентності печінки до токсичного впливу тетрахлорметану в умовах превентивного магнітолазерного опромінення велику роль відіграють мембраностабілізуючий ефект і зниження внутрішньопечінкового холестази. У свою чергу це нормалізує функціональний стан гепатоцитів, на фоні чого виникають незначні порушення білкового і ліпідного обміну. В основі виявленого гепатопротекторного ефекту, як свідчать наші попередні дослідження, лежать виражена антиоксидна дія МЛВ [9], помірна стимуляція функціональної активності мікросом гепатоцитів [7], активація мікроциркуляторного русла [5]. Можна припустити, що на їхньому фоні прискорюється метаболізм тетрахлорметану, посилюється інактивація продуктів розпаду токсину, покращується їх виведення. Незважаючи на усталене положення про зростання токсичності

тетрахлорметану на фоні активації мікросомальної монооксигеназної системи гепатоцитів [3], можна констатувати, що отриманий гепатопротекторний ефект МЛВ свідчить про багатоплановість впливу низькоенергетичного МЛВ, що вимагає подальшого поглибленого вивчення. Разом із тим, існує думка про те, що субстрати мікросомального деметилювання здійснюють безпосередній інгібуючий вплив на систему переокислення ліпідів в мікросомальній фракції, проявляючи неспецифічну антиоксидну дію [10].

ЛІТЕРАТУРА

1. Баракаев С.Б., Мироджов Г.К., Мишанина З.Г. Морфологическая оценка превентивного и лечебного действия низкоинтенсивного лазерного излучения на течение острого токсического гепатита // *Арх. патол.* – 1989. – **51**, № 12. – С. 28-32.
2. Върбанов Г., Михова В., Ганчева Д. Современные аспекты патогенеза, клинической картины и лечения холестаза // *Тер. арх.* – 1994. – **66**, № 2. – С. 76-78.
3. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
4. Гудима А.А. Адаптогенний вплив низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання в нормі та в умовах гострого ураження тетрахлорметаном // *Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Біологія.* – 1999. – № 1. – С. 79-83.
5. Гудима А.А. Вплив низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання на стан виживання шкірного трансплантата в умовах експериментальної патології печінки // *Шпитальна хір.* – 1998. – № 4. – С. 99-105.
6. Гудима А.А. Застосування магнітолазерного опромінювання для посилення резистентності печінки здорових щурів до дії токсичних уражень // *Фізіол. журн.* – 1998. – **44**, № 3. – С. 287-288.
7. Гудима А.А. Особливості впливу низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання на показники функціональної активності мікросом печінки в нормі та в умовах токсичного ураження тетрахлорметаном // *Експерим. та клін. фізіол. і біохім.* – 1999. – № 3. – С. 35-39.
8. Гудима А.А. Роль низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання у підвищенні резистентності печінки до токсичних уражень //

ВИСНОВКИ. 1. Превентивне магнітолазерне опромінювання здійснює виражений вплив на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту, сприяє стабілізації клітинних мембран, зниженню внутрішньопечінкового холестаза, зменшенню порушень білкового і ліпідного обміну.

2. Поєднаний магнітолазерний вплив на печінку і кров володіє вищим гепатопротекторним ефектом порівняно з окремим їх опромінюванням.

Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. – 1999. – № 10. – С. 56-57.

9. Гудима А.А., Смільська І.М. Роль антиоксидантної системи в механізмі посилення резистентності організму до токсичних факторів під впливом магнітолазерного опромінювання // *Вісн. наук. досл.* – 1999. – № 3. – С. 78-80.

10. Золотарєва Т.А., Гришанов А.Ю., Гуляева Л.Ф. и др. Влияние низкоинтенсивных физических лечебных факторов на микросомальные окислительные системы печени в эксперименте // *Вопр. курортол., физиотер. и леч. физ. культ.* – 1998. – № 3. – С. 34-37.

11. Короленко Т.А., Кондрикова А.Е., Титова В.Г. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите // *Бюл. эксперим. биол.* – 1975. – **80**, № 7. – С. 34-36.

12. Пат. 25513 А Україна, МКИ А61 5/06. Спосіб підвищення резистентності печінки до токсичних уражень в експерименті / А.А. Гудима (Україна); Тернопільська мед. академія. – № 97031049; Заявл. 11.03.97; Опубл. 30.10.98, Бюл. № 6. – 3 с.

13. Скакун Н.П., Писько Г.Т., Мосейчук И.П. Поражение печени четырёххлористым углеродом. – М.: НИТЭХИМ, 1989. – 106 с.

14. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь: Збруч, 1995. – 272 с.

15. Титов В.Н. Биохимические методы диагностики патологии печени // *Тер. арх.* – 1993. – **65**, № 2. – С. 85-89.

16. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. – М.: Медицина, 1988. – 304 с.

17. Raplan M.M. Serum alkaline phosphatase. Another piece is added to the puzzle // *Hepatology.* – 1986. – **6**, № 3. – P. 526-528.

ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ В УСЛОВИЯХ ПРЕВЕНТИВНОГО МАГНИТО- ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

А.А. Гудыма

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Превентивное магнитолазерное облучение оказывает выраженное влияние на течение острого тетрахлорметанового гепатита, способствует стабилизации клеточных мембран, снижению внутрипечёночного холестаза, уменьшению степени нарушений белкового и липидного обмена. Сочетанное магнитолазерное воздействие на печень и кровь обладает более высоким гепатопротекторным эффектом по сравнению с отдельным их облучением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **низкоэнергетическое магнитолазерное облучение, острый тетра-хлорметановый гепатит.**

ACUTE TOXIC LIVER LESION BY TETRACHLOROMETHANE IN CONDITIONS OF PREVENTIVE MAGNETOLASER IRRADIATION

A.A. Hudyma

TERNOPIIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Preventive magnetolaser irradiation has the positive effect on acute tetrachloromethane hepatitis, causes stabilization of cell membranes, decreases the intrahepatic cholestasis and protein and lipid metabolism disturbances. Combined magnetolaser influence on liver and blood has the higher hepatoprotective effect comparing with their separate irradiation.

KEY WORDS: **low-energy magnetolaser irradiation, acute tetrachloromethane hepatitis.**

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

Тернопільської державної медичної академії ім.І. Я. Горбачевського

пропонує

монографію **Березовського О. І. "Імобілізація, компресія і дистракція у практичній травматології та ортопедії (нові аналітичні та класифікаційні матеріали)"**. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 310 с., тверда обкладинка.

У монографії представлено клініко-анатомічні та біомеханічні підходи до найбільш ефективного застосування різноманітних методик імобілізації, компресії та дистракції у травматології і ортопедії, а також у загальній лікарській практиці. На основі власних клінічних спостережень і експериментальних досліджень автор дає критичну оцінку та визначає перспективи розвитку відомих і найбільш нових імобілізаційних, компресійних та дистракційних методик лікування травматолого-ортопедичної патології. Способи оперативних втручань подано з позицій забезпечення стабільно-функціонального ступеня імобілізації на сучасних концептуальних основах ідеального та біологічного остеосинтезу. У багатьох випадках автор розробив власні термінологічні тлумачення для того, щоб привести до спільного знаменника ті методичні матеріали, які мають протилежні за суттю інтерпретації, що дало змогу включити їх у створені ним уніфіковані класифікаційні системи. Для детального знайомства з представленими в книзі лікувальними методиками пропонується 506 ілюстрацій та більше 550 джерел інформації. Книга розрахована на практичних лікарів, а також науковців та винахідників травматолого-ортопедичного профілю.

Ви можете замовити книгу за адресою:

видавництво "Укрмедкнига", Тернопільська медакадемія, майдан Волі, 1,
Тернопіль, 46001; тел. (0352) 22-97-29.

ВПЛИВ ПОХІДНОГО α -ТОКОФЕРОЛУ З УКОРОЧЕНИМ БІЧНИМ ЛАНЦЮГОМ НА ПРОЦЕСИ ДЕТОКСИКАЦІЇ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Г.М. Шаяхметова, В.М. Коваленко, А.К. Вороніна, О.С. Волошина
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

Експериментально вивчено вплив коротколанцюгового похідного α -токоферолу на механізми біотрансформації парацетамолу, введенного в дозі, яка відповідає LD_{50} у самців щурів. Показано, що пероральне введення щурам токсичної дози парацетамолу викликало зниження детоксикуючої активності монооксигеназної системи печінки та порушення II фази біотрансформації, яка реалізується через кон'югацію з глутатіоном.

Введення досліджуваного похідного α -токоферолу в лікувально-профілактичному режимі справляло суттєву коригуючу дію на вивчені показники, схожу з препаратом порівняння – фармакопейним α -токоферолацетатом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: токоферолі, парацетамол, монооксигеназна система, глутатіон, глутатіон-S-трансфераза, глутатіонредуктаза.

ВСТУП. Парацетамол (ацетамінофен, N-ацетил-р-амінофенол, р-гідроксіанілід) входить до числа анальгетичних та антипіретичних засобів масового попиту. Однак, експериментальні та клінічні дані свідчать про небезпечність неконтрольованого застосування цього препарату. Введення великих доз парацетамолу може стати причиною розвитку гострої печінкової недостатності [13, 23]. Токсичні ефекти парацетамолу за умов передозування зумовлені утворенням високо-реактивних метаболітів, таких як N-ацетил-р-бензохінонімін та семіхіноїдне похідне, які при дефіциті відновленого глутатіону утворюють ковалентні зв'язки з білками гепатоцитів, що призводить до дисфункції, а потім – до некротизації тканини печінки [22]. Окрім того, N-ацетил-р-бензохінонімін та утворюваний одночасно з ним супероксидний аніон при виснаженні пулу відновленого глутатіону ініціюють перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), що згубно впливає на структурно-функціональний стан мембранних структур печінки [16].

Механізм детоксикації гідроксильованих метаболітів парацетамолу реалізується шляхом кон'югації з глутатіоном, який далі метаболізує до меркаптурової кислоти та виділяється із сечею [20]. Таким чином, патогенетично обгрунтована терапія отруєння може бути спрямована на посилення детоксикуючої функції печінки шляхом підвищення рівня

відновленого глутатіону, інгібування ПОЛ, активації системи антиоксидного захисту. За літературними даними, таким вимогам відповідає α -токоферол, який здатний обривати ланцюгові реакції окислення ліпідів, а також спричинювати модулюючий вплив на ферментні комплекси [2].

Дослідження останніх років показали, що не лише самому вітаміну Е, а й деяким його похідним притаманні антиоксидні [6], антигіпоксичні [5] та детоксикуючі [10] властивості. Саме тому метою даної роботи стало дослідження ефективності похідного α -токоферолу з укороченим бічним ланцюгом – ацето-2,5,7,8-тетраметил-2-(4'-метилпентен-3'-ил)-6-оксихроману (люб'язно наданого Інститутом біохімії ім. О.В. Палладіана НАН України) як потенційного детоксиканта за умов гострого передозування парацетамолу в експерименті.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 160-170 г, яких розділили на чотири групи: 1 – інтактні тварини; щурам 2-4 груп протягом двох діб перорально вводили парацетамол у вигляді зависі у 2% крохмальному гелі з розрахунку 1250 мг/кг маси тіла ($1/2 LD_{50}$), при цьому 2-а група не отримувала лікування (негативний контроль), а тваринам 3-ї та 4-ї груп (дослід 1 та дослід 2) протягом двох діб внутрішньошлунково вводили, відповідно, коротколанцюгове похідне α -токоферолу в дозі 10 мг/кг та як

референтний препарат – фармакопейний α -токоферолацетат в еквімолярній кількості. Вітаміни вводили у вигляді масляного розчину, добову дозу ділили навпіл та давали щурам за годину до інтоксикації та через дві години після цього.

Через 24 години після останнього введення парацетамолу тварин знеживлювали методом цервікальної дислокації та вилучали печінку, попередньо відмивши її через ворітну вену охолодженим 1% розчином KCl. Із печінки готували 30% гомогенат в 0,05 М тріс-HCl буфері з pH=7,4. Субклітинні фракції одержували за загальноприйнятим методом [4]. Усі процедури виконували з дотриманням холодогового режиму ($t=+ 4^{\circ} \text{C}$).

Стан монооксигеназної системи оцінювали за вмістом у мікросомальній фракції печінки цитохромів P450 і b_5 за методом T. Omura і R. Sato [19] та швидкістю N-деметилування амідопірину [4].

Визначали вміст відновленого глутатіону в гомогенаті печінки з використанням реактиву Елмана [24]. У постмітохондріальній фракції печінки активність глутатіон-S-трансферази оцінювали за зв'язуванням глутатіону з хлординітробензолом при 340 нм згідно з [15] та глутатіонредуктазну активність, використовуючи метод I. Carlberg та V. Manervik [14].

Досліджувальні показники розраховували на білок, який визначали за методом Lowry [18].

Статистичну обробку одержаних даних проводили з використанням критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Метаболізм парацетамолу відбувається з участю ферментів, залежних від цитохрому P450 [25]. Результати досліджень, що характеризують стан монооксигеназної системи щурів за умов гострого передозування парацетамолу (рис. 1), свідчать про те, що в мікросомальній фракції печінки експериментальних тварин спостерігається зниження вмісту цитохрому P450 вдвічі, порівняно з інтактною групою. Відомо, що в процесі цитохром-P450-залежного циклу утворюються активні форми кисню (АФК) [12]. Зниження вмісту цитохрому P450 може відбуватись за рахунок активації вільнорадикальних процесів та переокислення мембранних ліпідів, що складають мікрооточення ферменту. Структурні особливості ліпідного мікрооточення можуть впливати на взаємодію НАДФН-цитохром-P450-редуктази з цитохромом P450 та із субстратом, а також на їхній біосинтез на рівні транскрипції, трансляції або

вбудовування в мембрану [1]. Окрім того, окислювальна самоінактивація цитохрому P450 супроводжується зміною його агрегатного стану та полімеризацією гемопротейну під впливом H_2O_2 [1]. Введення аналога α -токоферолу в лікувально-профілактичному режимі сприяє певній нормалізації досліджуваного показника, який зростає на 52%, порівняно з нелікованими тваринами. При застосуванні фармакопейного α -токоферолацетату було виявлено аналогічну ефективність щодо здатності запобігати зниженню рівня цитохрому P450 у печінці щурів за умов отруєння парацетамолом. Таким чином, отримані дані дозволяють припустити подібність протекторних механізмів фармакопейного вітаміну E та його аналогу з укороченим бічним ланцюгом відносно цитохрому P450.

Дослідження N-деметилазної активності в печінці експериментальних тварин показало, що вона знижується паралельно з вмістом цитохрому P450 (рис. 1). Але в даному випадку досліджуваний та референтний препарати не виявили коригуючого впливу на даний показник монооксигеназної системи.

Згідно з даними літератури [17], цитохром b_5 менш чутливий до ушкоджуючої дії ПОЛ. У разі гострого отруєння парацетамолом спостерігається зниження вмісту цитохрому b_5 в мікросомальній фракції печінки майже у 2 рази, порівняно з інтактною групою (рис. 1), що може свідчити про механізми ушкодження даного ферменту, що відрізняються від вільнорадикальних, наприклад, ковалентна взаємодія з подальшою інактивацією. Введення піддослідним тваринам аналога вітаміну E та референтного препарату

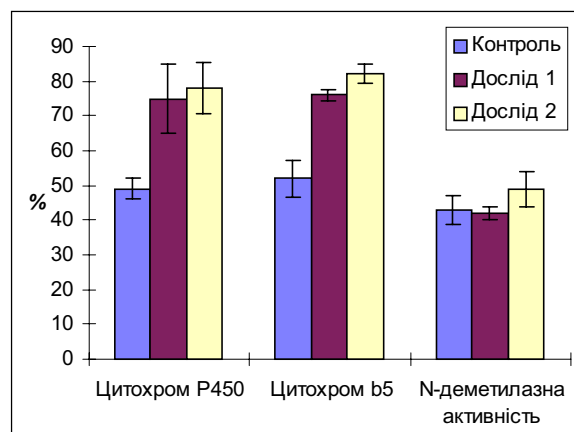


Рис. 1. Відносні зміни показників стану монооксигеназної системи печінки щурів за умов введення $1/2 \text{LD}_{50}$ парацетамолу (контроль) та лікувально-профілактичної дії похідного α -токоферолу (дослід 1) і референтного препарату (дослід 2). Показники інтактних тварин прийняті за 100%.

сприяло підвищенню вмісту цитохрому b_5 відповідно на 47 та 58%. Подібний ефект може мати важливе значення у світлі гіпотези про синергічну дію цитохрому b_5 та α -токоферолу, згідно з якою блокування утворення пероксидів ліпідів у мембранах реалізується лише за сумісної дії токоферолу та одного з компонентів редокс-ланцюга, яким є, можливо, саме цитохром b_5 [3].

Зростання вмісту цитохромів P450 та b_5 у печінці отруєних парацетамолом щурів, яким вводили препарати токоферолу, свідчить про певну нормалізацію процесів біотрансформації та детоксикації парацетамолу під впливом лікування.

Система глутатіону відіграє вирішальну роль у захисті клітин, з одного боку – завдяки реакціям кон'югації з потенційно токсичними електролітами, що утворилися внаслідок метаболізму ксенобіотиків, а з іншого – через знешкодження продуктів ліпопереокислення [8].

Вивчення впливу токоферолів на деякі показники стану глутатінової системи дозволило встановити: якщо введення щурам парацетамолу знижує вміст відновленого глутатіону в печінці щурів майже на 15,5%, порівняно з цим показником у інтактних тварин (табл. 1), то введення похідного α -токоферолу та референтного препарату експериментальним тваринам сприяє збереженню цього показника на рівні інтактних тварин. Це дає можливість запобігти ризику ковалентної

модифікації ферментів та окислювального пошкодження біомембран [8].

Дослідження глутатіонредуктазної активності цитозолу печінки щурів свідчить про те, що через 24 години після отруєння парацетамолом цей показник практично залишається на рівні інтактних тварин (табл. 1). Таку стабільність активності ферменту, що забезпечує єдиний відомий механізм відновлення глутатіону [7], важко пояснити, але можна припустити, що за даних умов експерименту деяке зниження вмісту глутатіону відбувається не стільки за рахунок зростання концентрації його окисленої форми, яка є субстратом глутатіонредуктази, скільки внаслідок виходу його з печінки у вигляді кон'югатів із метаболітами. Підтвердженням цього є результати дослідження глутатіон-S-трансферазної активності, яка відіграє головну роль у захисті клітин від ксенобіотиків, виступаючи інтегральною частиною II фази системи детоксикації, відповідальної за процеси S-кон'югації між тіоловою групою глутатіону та електрофільними (часто токсичними) продуктами I фази біотрансформації. Введення щурам токсичної дози парацетамолу викликає зростання глутатіон-S-трансферазної активності в постмітохондріальній фракції печінки на 20%, тобто спостерігається зворотна кореляція з вмістом відновленого глутатіону. Активація даного ферменту зумовлена, очевидно, експресією гена, відпові-

Таблиця 1 – Показники системи глутатіну печінки щурів за умов введення $1/2 LD_{50}$ парацетамолу (контроль) та лікувально-профілактичної дії похідного α -токоферолу (дослід 1) і референтного препарату (дослід 2)

Досліджувані показники	Статистичні показники	Експериментальні групи			
		Інтактні тварини	Контроль	Дослід 1	Дослід 2
Відновлений глутатіон печінки, мкмоль/г тканини	n	10	6	6	6
	$M \pm m$	$3,41 \pm 0,08$	$2,88 \pm 0,14$	$3,8 \pm 0,23$	$3,22 \pm 0,03$
	p_1	$<0,01$		$<0,01$	$<0,05$
	p_2		$<0,01$	$>0,05$	$>0,05$
Глутатіонредуктазна активність постмітохондріальної фракції печінки, нмоль/хв · мг білка	n	6	6	6	6
	$M \pm m$	$55,50 \pm 4,49$	$51,28 \pm 2,94$	$53,61 \pm 1,71$	$53,5 \pm 3,3$
	p_1	$>0,05$		$>0,05$	$>0,05$
	p_2		$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Глутатіонтрансферазна активність постмітохондріальної фракції печінки, нмоль/хв · мг білка	n	7	6	6	6
	$M \pm m$	$0,273 \pm 0,010$	$0,325 \pm 0,010$	$0,445 \pm 0,010$	$0,506 \pm 0,020$
	p_1	$<0,010$		$<0,001$	$<0,001$
	p_2		$<0,010$	$<0,001$	$<0,001$
	p_3		$<0,050$		$<0,050$

Примітка. p_1 – зміни достовірні порівняно з контролем;
 p_2 – зміни достовірні порівняно з інтактними тваринами;
 p_3 – зміни достовірні порівняно з 3-ю групою тварин (дослід 1).

дального за його синтез, інтермедіатами парацетамолу [11]. Введення щурам похідних α -токоферолу призвело до зростання досліджуваної ферментативної активності порівняно з інтактною групою. Такі зміни глутатіон-S-трансферазної активності свідчать про здатність досліджуваних препаратів проявляти однаковий вплив на індукцію процесів глутатіонової кон'югації в печінці отруєних парацетамолом щурів.

ВИСНОВКИ. 1. Дослідження похідного α -токоферолу з укороченим бічним ланцюгом показало, що він здатний значною мірою впливати на обидві фази біотрансформації парацетамолу, введеного в токсичній дозі, не поступаючись за своєю ефективністю фармакопейному препарату. Встановлено, що вивчений аналог, з одного боку, інгібує

механізми утворення токсичних метаболітів анальгетика, а з іншого – активує процеси детоксикації організму шляхом збільшення як загального рівня цитохромів P450 та b_5 , так і вмісту глутатіону та глутатіон-S-трансферазної активності печінки. При цьому можна зробити припущення, що реалізація біологічної активності аналогів α -токоферолу не залежить від довжини бічного ланцюга, що узгоджується з гіпотезою про ключову роль вільної гідроксильної групи в положенні 6 та метильної групи в положенні 8 хромального ядра молекули [20].

2. Проведені дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення похідного α -токоферолу з укороченим бічним ланцюгом як гепатопротекторного засобу, що сприяє корекції механізмів токсичної біотрансформації ксенобіотиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Згода В.Г., Карузина И.И. Окислительная модификация цитохрома P450 и других макромолекул в процессе их обновления // *Вопр. мед. химии.* – 1998. – **44**, № 1. – С. 3-27.
2. Бурлакова Е.Б., Крашаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биомембран // *Биол. мембраны.* – 1998. – **15**, № 2. – С. 137-166.
3. Дмитриев Л.Ф. Цитохром b_5 и токоферол обеспечивают функционирование липидно-радикальных циклов и преобразование энергии в мембранах // *Биохимия.* – 1998. – **63**, № 10. – С. 1447-1450.
4. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // *В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича.* – М.: Наука, 1977. – С. 49-62.
5. Кузьменко И.В., Донченко Г.В., Маковецкий В.П. и др. Эффективность аналогов витамина Е в нормализации уровня убихинонзависимых оксидоредуктаз митохондриальных мембран в условиях гипоксии // *Перспективы биоорганич. химии в создании новых лекарственных препаратов: Тез. докл.* – Рига, 1982. – С. 207.
6. Кузьменко И.В., Куница Н.И., Донченко Г.В. Влияние токоферола, его аналогов и антиоксиданта ионола на перекисное окисление липидов *in vitro* // *Укр. биохим. журн.* – 1993. – **65**, № 3. – С. 94-99.
7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // *Успехи совр. биол.* – 1990. – **110**, № 1(4). – С. 20-33.
8. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // *Усп. биол. химии.* – 1990. – **31**, № 5 – С. 157-179.
9. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский Т.А., Шимановский Н.Л. *Очерки биохимической фармакологии.* – М.: Наука, 1996. – 202 с.
10. Хмелевський Ю.В., Маковецкий В.П., Поскрипко Ю.А., Слободяник Г.І. Детоксикующая активність синтетичних структурних аналогів вітаміну Е // *І Національний з'їзд фармакологів України: тези доп.* – Київ, 1995. – С. 106.
11. Allameh A., Nikseresht S., Grofrani F. et al. Correlation between glutathione S-transferase activity and peroxide formation in liver of weanling rats under paracetamol treatment // *Toxicol. Letters.* – 1998. – **95**, № 5. – P. 53-58.
12. Archakov A.I., Zukov A.A. Basis and mechanisms of regulation of cytochrome P450. – Berlin: Academie-Verlag, 1989. – 175 p.
13. Bernal W., Donaldson P., Underhill J. et al. Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. // *J. Hepatol.* – 1998. – **29**, № 1. – P. 53-59.
14. Carlberg I., Manervik B. Glutathione reductase // *Methods in Enzymology.* – 1985. – **113**, № 3. – P. 484-485.
15. Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.B. Glutathione-S-Transferases // *J. Biol. Chem.* – 1974. – **249**, № 22. – P. 7130-7139.
16. Hinson J.A. Biochemical toxicology of acetaminophen // *Rev. Biochem. Toxicol.* – 1980. – **2**, № 3. – P. 103-129.
17. Li V.S., Bachmanova G.I., Popov A.A. et al. Cytochrome P450. // *7th Int. Conf. "Biochem. and Biophys. of Cytochrome P450. Struct. and Funct."*. – Moscow, 1992. – P. 561-563.
18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.I., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – **193**, № 5. – P. 265-275.
19. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes // *J. Biol. Chem.* – 1964. – **239**, № 6. – P. 2379-2385.

20. Ozawa T., Hanaki A., Matsuo M. Reactions of superoxide ion with tocopherol and its model compounds: correlation between the physiological activities of tocopherols and the concentration of chromanoxyl-type radicals // *Biochem. Int.* – 1983. – **6**, № 5. – P. 685-692.

21. Prescott L.F. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management // *Drugs.* – 1983. – **25**, № 7. – P. 290-314.

22. Rogers L.K., Moorthy B., Smith C.V. Acetaminophen binds to mouse hepatic and renal DNA at human therapeutic doses // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. – **10**, № 4. – P. 470-476.

23. Schidt F.V., Rochling F.A., Cacey D.L. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – **337**, № 16. – P. 1112-1117.

24. Sedlak J., Lindsay R. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // *Analit. Biochem.* – 1968. – **25**, № 1. – P. 192-205.

25. Thomsen M.S. Oxidative metabolism of acetaminophen (paracetamol) to a reactive species: involved cytochrome P450 enzymes and target toxicity related to covalent binding // *Ugeskr. Laeger.* – 1996. – **158**, № 28. – P. 4095-4096.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО α -ТОКОФЕРОЛА С УКРОЧЕННОЙ БОКОВОЙ ЦЕПЬЮ НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ПЕЧЕНИ КРЫС, ОТРАВЛЕННЫХ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

А.М. Шаяхметова, В.Н. Коваленко, А.К. Воронина, Е.С. Волошина
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ

Резюме

Экспериментально изучено влияние короткоцепочечного производного α -токоферола на механизмы биотрансформации парацетамола, введенного в дозе, соответствующей LD_{50} у крыс самцов. Показано, что пероральное введение крысам токсической дозы парацетамола вызывало снижение детоксицирующей активности монооксигеназной системы печени и нарушения II фазы биотрансформации, осуществляемой через конъюгацию с глутатионом.

Введение исследуемого производного α -токоферола в лечебно-профилактическом режиме оказывало существенное корригирующее действие на изученные показатели, сходное с препаратом сравнения – фармакопейным α -токоферолацетатом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токоферолы, парацетамол, монооксигеназная система, глутатион, глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза.

EFFECT OF α -TOCOPHEROL DERIVATIVE ON DETOXICATION PROCESSES IN LIVER OF PARACETAMOL TREATED RATS

A.M. Shajakhmetova, V.N. Kovalenko, A.K. Voronina, E.S. Voloshina
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

Summary

Effect of short-chain α -tocopherol derivative on biotransformation of paracetamol (LD_{50}) in rat male has been studied. It has been shown that acetaminophen administrated perorally in toxic dose had decreased monoxygenase activity and glutathion-mediated biotransformation in rat liver.

The oral administration of short-chain α -tocopherol derivative had significant protective effect on paracetamol-induced hepatotoxicity in the rats, which was similar to a preparation for comparison (pharmacopeial α -tocopherolacetate).

KEY WORDS: tocopherols, mono-oxygenase system, glutathione, glutathione-S-transferase, glutathione reductase

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У ЛЕГЕНЯХ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ РОЗВИТКУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

С.Г. Гичка*, Т.С. Брюзгіна, О.Б. Яременко, Н.В. Фартушок**

КИЇВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНИ*
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

За допомогою морфологічних і газохроматографічних методів дослідження вивчали ультраструктурні зміни в легенях і жирнокислотному складі ліпідів у тканині легень, венозній і артеріальній крові, конденсаті повітря, що видихається, і поті при розвитку у хворих на інфаркт міокарда гострої серцевої недостатності.

Встановлено, що ультраструктурні зміни в легенях відображають порушення жирового обміну, в тому числі й процесів утворення сурфактанта. Морфологічні зміни взаємопов'язані з порушеннями жирнокислотного складу ліпідів як у тканині легень, так і в інших біологічних об'єктах, що досліджувалися.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ультраструктурні зміни в легенях, ліпідний обмін, інфаркт міокарда.

ВСТУП. Розвиток гострого інфаркту міокарда (ІМ) супроводжується появою значних порушень ліпідного обміну [7]. У крові таких хворих змінюється вміст вільних жирних кислот і тригліцеридів, жирнокислотний склад ліпідів [2, 5]. Особливо виражені порушення ліпідного обміну мають місце при розвитку ускладнень ІМ [10]. Найбільш поширеним ускладненням при великовогнищевому ІМ є гостра серцева недостатність (ГСН), що спостерігається в 50-70% таких хворих і є основним фактором, який визначає найближчий і віддалений прогноз [1]. При розвитку гострої лівошлуночної недостатності (ГЛШН) ушкоджуються легені, оскільки в них з'являється венозний застій і набряк. Разом із тим, легені є органом, що активно метаболізує ліпіди, перш за все завдяки синтезу компонентів сурфактанта [8]. Існує взаємозв'язок між фосfolіпідним складом тканини легень і плазми крові, що протікає через легені [9].

Мета цього дослідження – встановити взаємозв'язок між ультраструктурними змінами в легенях і порушеннями ліпідного обміну в тканині легень, крові, конденсаті видихуваного повітря (КВП) і поті у хворих на ІМ при розвитку в них ГСН.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на аутопсійному (тканина легень) і клінічному матеріалах (венозна й артеріальна кров, КВП, піт), які забирали, відповідно в померлих хворих і хворих на ІМ у гострий період перебігу захворювання (1-10 доба). Для забору тканини легень застосовували метод ранніх розтинів. Аутопсійний матеріал поділили на дві групи: першу склали 8 випадків розриву серця (в цих хворих клінічно відзначали неускладнений перебіг захворювання до моменту раптової смерті); другу – 8 випадків ГЛШН (III клас за Killip-Kimball). Розподіл клінічного матеріалу базувався на такому ж принципі. У групі хворих на ІМ, що ускладнився розвитком ГСН, визначали жирнокислотний склад ліпідів у сироватці й еритроцитах венозної та артеріальної крові (9 випадків), КВП (15 випадків), поті (17 випадків). Для порівняння досліджували аналогічні біологічні об'єкти у хворих із неускладненим перебігом ІМ (кров – у 17 хворих, КВП – у 29, піт – у 28). Контрольну групу склали 13 випадків аутопсій людей відповідного віку, які загинули в автокатастрофах від несумісних із життям травматичних ушкоджень, і 19 практично здорових людей (донорів та добровольців), у яких проводили забір крові, КВП і поту.

© С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгіна, О.Б. Яременко, Н.В. Фартушок, 2000.

Для проведення електронномікроскопічних досліджень аутопсійний матеріал фіксували в 1,6% розчині глютарового альдегіду в 0,1 М фосфатному буфері протягом 1,5 год при рН=7,3 і температурі 4° С, промивали в тому ж буфері впродовж 20 год, дофіксували у 2% розчині чотириокису осмію, зневоджували і заливали в комплексі епоксидних смол "EPON". Для виявлення поверхневих структур альвеолярного каркасу проводили контрастування матеріалу за Laft. На ультрамікротомі "LKB-8800-3" виготовляли спочатку напівтонкі зрізи, які зафарбовували метиленовим або толуїдиновим синім, і вивчали за допомогою світлооптичної мікроскопії. Отримували ультратонкі зрізи, які контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю. Препарати вивчали за допомогою електронного мікроскопа.

Жирнокислотний склад ліпідів у тканині легень, сироватці, еритроцитах, КВП, поті визначали газохроматографічним методом за відомими методиками [3, 4, 6]. У спектрі жирних кислот (ЖК) ліпідів ідентифікували 5 найбільш інформативних ЖК: пальмітинову, стеаринову, олеїнову, лінолеву, арахідонову. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з піками стандартних ЖК. Кількісно оцінювали ЖК за методом нормування шляхом вимірювання площі піків метильованих похідних ЖК і визначення їх вмісту у відсотках. Визначали суму насичених ЖК і суму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Патоморфологічні зміни в тканині легень у період 1-ї доби розвитку ІМ, що ускладнився ГЛШН, характеризуються значним посиленням проникності стінок судин мікроциркуляторного русла (МЦР) з акумуляцією в інтерстиції і просвіті альвеол компонентів плазми крові й еритроцитів. Ендотелій насичується піноцитозними вакуолями і, меншою мірою, краплями жиру. Альвеолоцити 1-го порядку збіднюються на осміофільні пластинчасті тільця (ОПТ), спостерігається пошкодження сурфактантної плівки вистілки з відшаруванням її фрагментів у просвіт альвеол. У тканині легень зростає кількість макрофагів, що проявляють фагоцитарну активність.

У період 2-4 доби розвитку захворювання при наявності ГЛШН у легенях спостерігається значне пошкодження судин МЦР з утворенням агрегатів із формених

елементів крові, мікротромбів у їх просвіті й розвитком виражених альтеративних змін ендотелію з розвитком вакуолярної дистрофії. В інтерстиції продовжують нагромаджуватись компоненти плазми крові, в тому числі фібрин. У сполучнотканинних клітинах також виражені ознаки білкової вакуолярної і жирової дистрофії. В альвеолоцитах II порядку зменшується кількість ОПТ, відбуваються внутрішньоклітинні альтеративні зміни цих структур. В просвіті альвеол нагромаджується велика кількість великих альвеолярних макрофагів із наявністю в їх цитоплазмі різноманітного фагоцитованого матеріалу, в тому числі крапель жиру. У просвіті альвеол виявляють фрагменти відокремленого сурфактанта і велику кількість вільнорозміщених крапель жиру.

У період 5-10 доби розвитку ІМ при наявності ГЛШН у тканині легень розвиваються тотальні дистрофічні зміни і некробіоз різноманітних клітинних елементів з акумуляцією в їх цитоплазмі білкових вакуолей і крапель жиру. В інтерстиції має місце фібриноїдний набряк, у просвіті судин МЦР – мікротромбоз. Для альвеолоцитів II порядку характерні вакуолізація і дискмплексація органолів цитоплазми з атрофією гранулярного апарату синтезу ОПТ. В альвеолах знаходиться багато великих макрофагів, у цитоплазмі яких є безліч фагоцитованих частинок, у тому числі ОПТ і крапель жиру. Вільний жир міститься в просвіті альвеол, як правило у формі великих глобул.

Показники вмісту суми насичених ЖК і суми ПНЖК у ліпідах тканини легень при ГЛШН знижуються, порівняно з групою неускладненого перебігу захворювання (рис. 1). Ці зміни пов'язані з дефіцитом відповідно пальмітинової і лінолевої ЖК. Однак, відсоток арахідонової ЖК зростає. Між показниками вмісту арахідонової ЖК у сироватці венозної й артеріальної крові є суттєва різниця, що може свідчити про селективне поглинання цього субстрату тканиною легень із крові, яка протікає через них. Щодо пальмітинової ЖК, то спостерігається протилежна тенденція: відсоток її в сироватці відтікаючої від легень артеріальної крові зростає. Зміни жирнокислотного складу ліпідів КВП при ГЛШН відображають втрату легенями пальмітинової ЖК і ПНЖК із виходом останніх у просвіт альвеол. Високий відсоток ПНЖК у ліпідах поту може відображати елімінацію цих субстратів із міжклітинного середовища, в тому числі сироватки крові.

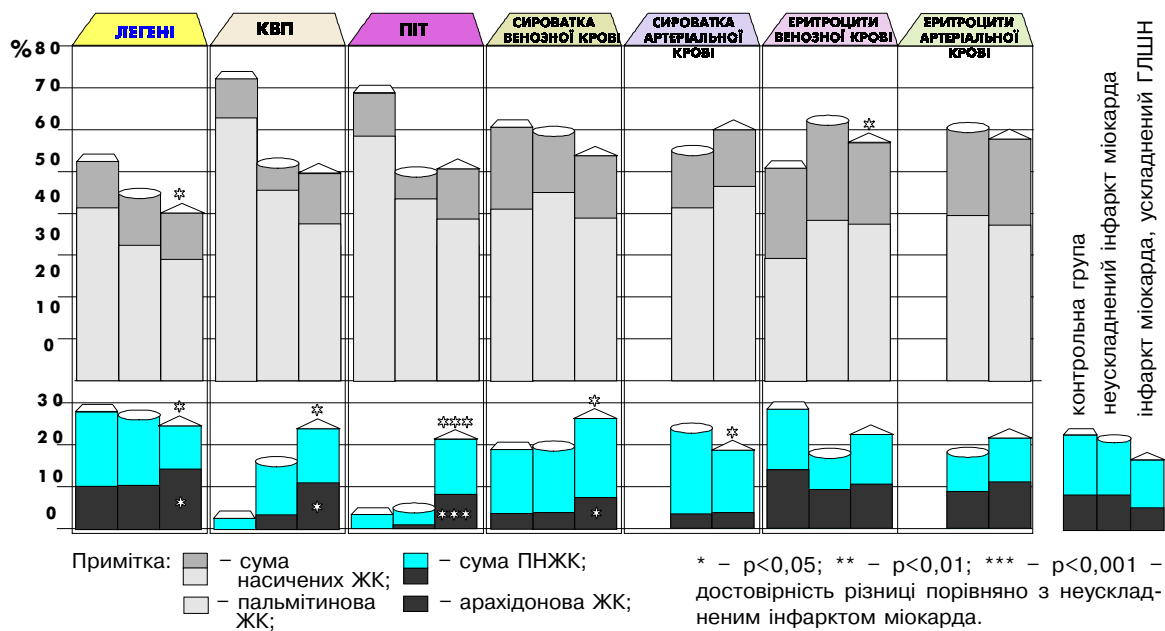


Рис. 1. Жирнокислотний склад ліпідів в досліджуваних біологічних об'єктах при інфаркті міокарда, ускладненому розвитком гострої лівошлуночнової недостатності (в %).

ВИСНОВКИ. 1. Розвиток у хворих на ІМ ГСН супроводжується значними порушеннями жирового обміну в тканині легень, що структурно проявляються акумуляцією неемульгованих ліпідних крапель у цитоплазмі ендотелію судин МЦР, сполучнотканинних клітинах альвеолярних стінок, альвеолярних макрофагах. Велика кількість вільно розміщених жирових крапель знаходиться в просвіті альвеол.

2. В альвеолоцитах II порядку розвиваються значні альтеративні процеси з

пошкодженням ОПТ і порушенням їх виділення в просвіт альвеол. Спостерігається також деструкція компонентів сурфактантної плівки. Ці зміни поєднуються з втратою тканиною легень пальмітинової ЖК – основного жирнокислотного субстрату сурфактанта, а також ПНЖК – важливих компонентів мембранних структур. Одночасно підвищується вміст ПНЖК у сироватці венозної крові, КВП і поті, що може бути пов'язано з елімінацією надлишку цих ЖК з міжклітинного середовища.

ЛІТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н. Острая сердечная недостаточность при инфаркте миокарда // Журн. практич. врача. – 1996. – № 1. – С.13-16.
- Брюзгина Т.С., Амосова Е.Н., Афонина Г.Б. и др. Газохроматографический анализ жирных кислот липопротеинов при инфаркте миокарда // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 12. – С. 14-15.
- Гичка С.Г., Брюзгина Т.С., Вретик Г.Б., Рева С.Н. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца // Укр. кардиол. журн. – 1998. – № 7-8. – С. 50-52.
- Коляденко В.Г., Степаненко В.И., Раздайбедин С.Н., Брюзгина Т.С. Газохроматографическое определение спектра жирных кислот липидов пота // Клин. лаб. диагностика. – 1993. – № 6. – С. 9- 11.
- Мазур Е.С., Зубарева Г.М., Каргаполов А.В. Динамика уровня фосфолипидов крови у больных инфарктом миокарда // Кардиология. – 1996. – 36, № 4. – С. 65-66.
- Рыбакова Е.В., Сидельников В.М., Брюзгина Т.С., Кравченко Э.Я. Спектр жирных кислот и уровень свободного холестерина в конденсате выдыхаемого воздуха // Лаб. дело. – 1991. – № 4. – С. 74-75.
- Серафимович И.Я. Липидный обмен у больных острым инфарктом миокарда // Здоровоохр. Беларуси. – 1995. – № 3. – С. 24-25.
- Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. – Л.: Медицина, 1987. – 167 с.
- Сытый В.П., Астраускас В.И. Липидный состав сурфактанта легких и липопротеиды плазмы крови при экспериментальном атеросклерозе // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. – Л., 1986. – С. 112-113.
- Шпак В.П., Подолец Т.Т., Пономарчук И.Т. и др. Изменения уровней триглицеридов и свободных жирных кислот в остром периоде инфаркта миокарда / III съезд кардиологов УССР: Тез. докл. – Киев, 1983. – С.195-196.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ РАЗВИТИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.Г. Гичка*, **Т.С. Брюзгина**, **О.Б. Яременко**, **Н.В. Фартушок****
КИЕВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ УКРАИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ*
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. О.О. БОГОМОЛЬЦА
ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО**

Резюме

При помощи морфологических и газохроматографических методов исследования изучали ультраструктурные изменения в легких и жирнокислотного состава липидов в ткани легких, венозной и артериальной крови, конденсате выдыхаемого воздуха и поте при развитии у больных инфарктом миокарда острой сердечной недостаточности.

Установлено, что ультраструктурные изменения в легких отображают нарушения жирового обмена, в том числе и процессов образования сурфактанта. Морфологические изменения взаимосвязаны с нарушениями жирнокислотного состава липидов как в ткани легких, так и в других исследуемых биологических объектах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультраструктурные изменения в легких, липидный обмен, инфаркт миокарда.

CORRELATION OF ULTRASTRUCTURAL PULMONARY CHANGES WITH LIPIDE METABOLISM WHILE DEVELOPING AN ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

S.G. Hychka*, **T.S. Bryuzgina**, **O.B. Yaremenko**, **N.V. Fartushok****
KYIV MEDICAL INSTITUTE OF UKRAINIAN ASSOCIATION OF FOLK MEDICINE*
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETS
LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY**

Summary

The structural pulmonary changes and fatty acid composition of lipids in lung tissues, venous and arterial blood, condensed expired air and sweat of patients with myocardial infarction while developing an acute cardiac insufficiency were compared by means of morphologic and gaz-liquid chromatographic methods.

Structural changes in lungs was determined to reflect fat metabolism disorders, including the processes of surfactant formation. These disorders combine with considerable changes of fatty acid composition of lipids both in lung tissues and other investigated biological objects.

KEY WORDS: structural pulmonary changes, fats metabolism, myocardial infarction

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

Тернопільської державної медичної академії ім.І. Я. Горбачевського

пропонує

посібник **Григор'єва П.Я., Стародуба А.М., Яковенко Е.П., Гаврилюка М.А., Шостак С.А.** "Хвороби органів травлення (діагностика і лікування)". – Тернопіль:

Укрмедкнига, 2000. – 446 с., тверда обкладинка.

У книзі на сучасному рівні викладені клініка, діагностика, лікування і пофілактика хронічних захворювань органів травлення на різних стадіях їх розвитку. Зроблено оцінку сучасних методів дослідження (лабораторних, рентгенологічних, ендоскопічних та ін.) та лікування найбільш поширених хвороб органів травлення. Приведені конкретні дані з реабілітації хворих.

Книга розрахована на гастроентерологів, терапевтів та студентів старших курсів медичних вузів.

Ви можете замовити книгу за адресою:

видавництво "Укрмедкнига", Тернопільська медакадемія, майдан Волі, 1,
Тернопіль, 46001; тел. (0352) 22-97-29.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН З КАДМІЄВИМ ТОКСИКОЗОМ

О.М. Матолінець

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Метою нашої праці було вивчити стан антиоксидної системи у тварин 3-, 6- та 18-місячного віку за умов кадмієвого токсикозу. Встановлено вікові особливості стану антиоксидної системи при ураженні щурів хлоридом кадмію в різні терміни експерименту. При цьому найбільш виражені зміни настають на 1-у добу досліджень як у плазмі, так і в гомогенаті печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кадмієвий токсикоз, антиоксидна система, вік.

ВСТУП. Кількість хімічних сполук, з якими контактує людина, становить близько 80 000 [1]. Значна їх частина є шкідливою для організму. Тому вивчення молекулярних основ хімічного пошкодження печінки набуло загальнобіологічного і медичного значення. Роль антиоксидної системи в розвитку токсичного ураження печінки розглядається в багатьох працях [4, 5]. Динаміка антиоксидної активності у віковому аспекті на сьогодні вивчена недостатньо. Отже, зміни антиоксидної (АО) системи при дії хлориду кадмію у тварин різного віку є проблемою актуальною для біології і медицини.

Токсичність кадмію та його карциногенність у людей і експериментальних тварин вивчалися рядом науковців [13, 16]. Кадмію хлорид – тіолова отрута із політропною дією на організм, яка викликає дистрофічні зміни в печінці. Здатність до кумуляції в організмі зумовлює тривалий період напіввиведення, що становить близько 140 діб [3]. Тому групою ризику, яка може зазнати токсичного впливу кадмію, особливо в районах розміщення металургійних підприємств, є люди старшого віку. Токсичний вплив кадмію пов'язаний також із його здатністю ініціювати вільнорадикальне окислення (ВРО) [12, 16], що є причиною пошкодження мембранних та інших ліпопротеїнів, інактивації ферментів, пригнічення поділу клітин. Тому навіть короточасна недостатність АО системи призводить до серйозних наслідків і є основною причиною активації ВРО.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар віком

© О.М. Матолінець, 2000.

3, 6 та 18 місяців, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Кадмієвий токсикоз викликали шляхом внутрішньоочеревиного введення хлориду кадмію в дозі 7 мг/кг одноразово. Тварин розділили на дві групи: інтактні та уражені. Декапітацію під ефірним наркозом проводили на 1-у, 7-у та 14-у доби експерименту. Показники досліджували у плазмі крові та гомогенаті печінки. Активність СОД визначали за відомою методикою [9]. За 1 ум. од. приймали таку кількість ферменту, яка здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50%. Каталазну активність оцінювали за методом [6], виражаючи у кат/л. Вміст SH-груп визначали за методом Елмана [11]. Для встановлення активності глутатіонредуктази користувалися методикою [7]. Рівень трансферину і концентрацію аскорбінової кислоти визначали відповідно за методиками [2] і [8].

Результати експерименту піддавали статистичному аналізу з використанням коефіцієнта Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У плазмі крові й гомогенаті печінки тварин досліджували показники АО системи залежно від віку та тривалості дії ксенобіотика. Результати експерименту, наведені на рисунку 1, показують, що всі досліджувані показники після введення щурам хлориду кадмію зазнають змін порівняно з інтактними. Вміст SH-груп білків у крові й печінці на 1-у добу експерименту був істотно зниженим (у нормі вміст SH-груп у печінці інтактних тварин 3-, 6- та 18-місячного віку становив відповідно $(2,54 \pm 0,02)$, $(2,41 \pm 0,05)$ та $(2,28 \pm 0,07)$ ммоль/кг). У зв'язку з тим, що кадмій є тіоловою отрутою з

вираженою мембранолітичною дією, можна зробити висновок, що зменшення вмісту SH-груп у крові є наслідком зв'язування кадмію з цими групами білків. Те, що аналогічні зміни відбуваються в печінці, очевидно свідчить про те, що кадмій швидко потрапляє в кров, а звідси – в печінку. За цих умов окислюються SH-групи та утворюються металотіонеїни, дія яких спрямована на зменшення токсичного впливу кадмію. Крім того, частина SH-груп витрачається на знешкодження пероксирадикалів, що посилено утворюються під впливом ксенобіотика. Незначне збільшення вмісту SH-груп у крові на 7-у добу експерименту в усіх вікових групах може бути проявом компенсаторної реакції організму і пов'язане з посиленням метаболізму білків у печінці: виведенням у кров сірковмісних продуктів, у тому числі й глутатіону, дія якого спрямована проти ВРО ліпідів. Найбільш чутливими до змін були тварини молодого (3-місячні) та старшого (18-місячні) віку, що вказує на вікову нестійкість рівноваги АО/ВРО.

Виразні зміни під впливом кадмію відбувались і в активності каталази крові й печінки. Підвищення активності ферменту в крові на 1-у і 7-у доби експерименту спрямована на руйнування пероксиду водню, утворення якого індукується кадмієм. Утримування на відносно високому рівні активності каталази крові на 7-у і 14-у доби експерименту є, ймовірно, наслідком переміщення частини ферменту з печінки в результаті руйнування плазматичних мембран гепатоцитів. Найбільш стабільними щодо змін каталази були тварини 6- і 18-місячного віку.

Важлива роль у знешкодженні супероксиданіонрадикалів у плазмі крові належить церулоплазміну (Ц). В інтактних тварин рівень Ц становить: у 3-місячних щурів – (287,6±4,5) г/л, 6-місячних – (263,0±4,8) г/л, 18-місячних – (247,5±5,0) г/л. Вміст Ц під впливом кадмію в більшості термінів дослідження знаходився на зниженому рівні, порівняно з інтактними тваринами. Найнижчі показники зафіксовано в кінці експерименту, що є проявом токсичної дії кадмію на печінку та зниження її здатності синтезувати цей мідьвмісний білок. Підвищення рівня трансферину на 7-у і 14-у доби досліді відіграє позитивну роль, оскільки включення заліза у трансферин переводить його у тривалентний стан і, як наслідок, втрачається його здатність ініціювати ВРО ліпідів. Таким чином, збільшення вмісту трансферину спрямоване на пригнічення вільнорадикального окислення. Утворення

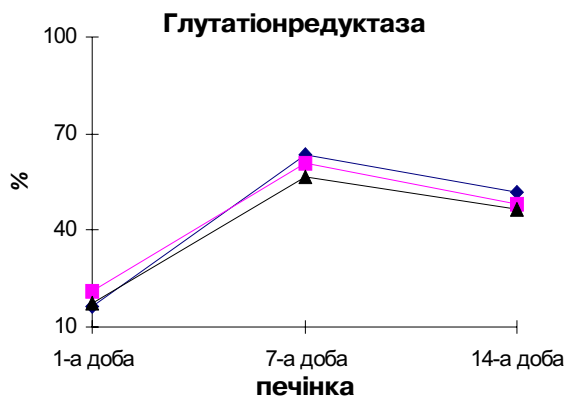
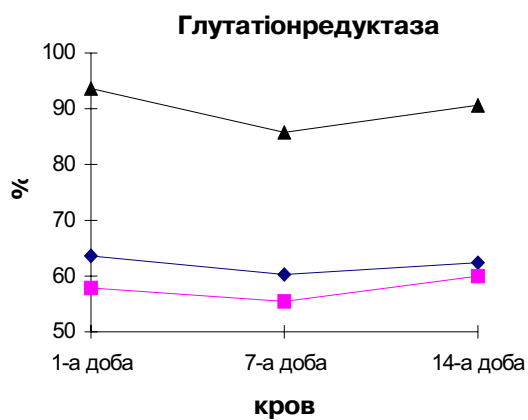
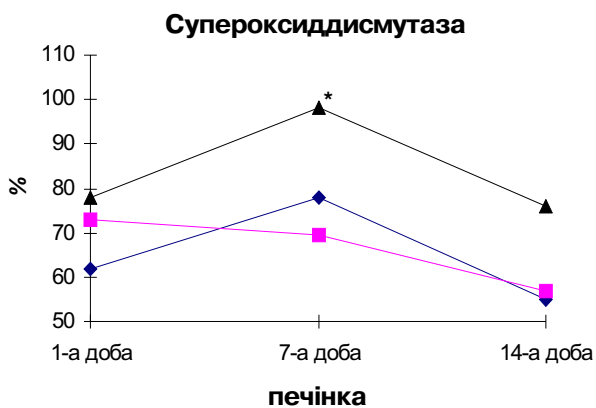
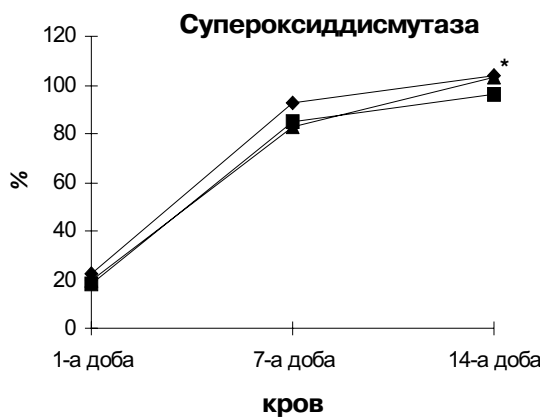
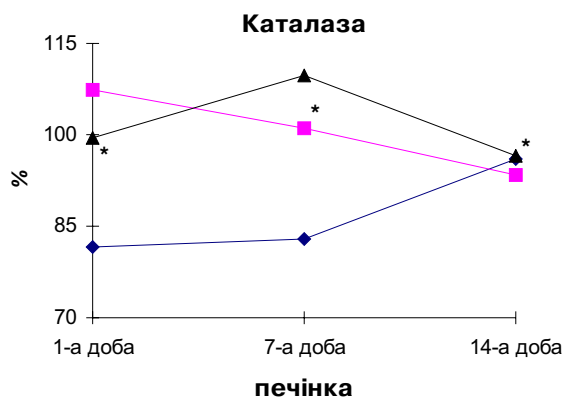
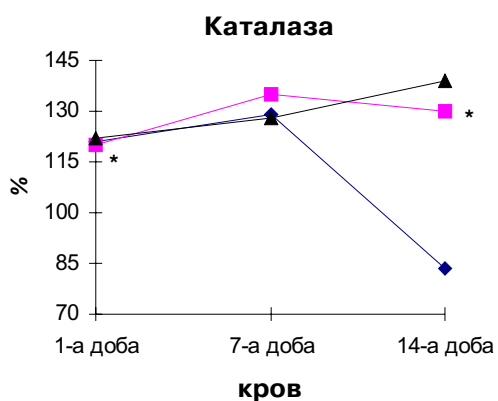
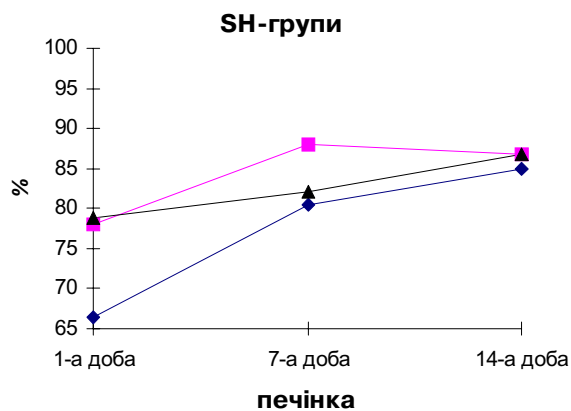
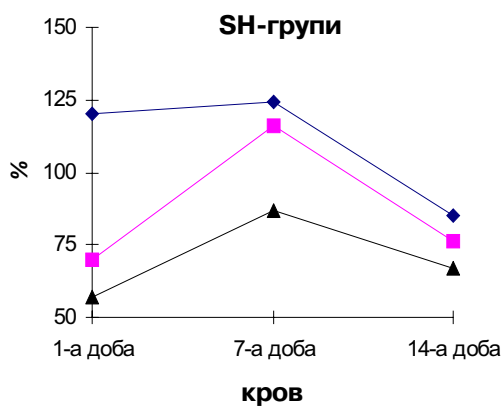
трансферину відбувається з участю Ц, під впливом якого в трансферині окислюється залізо. Заслугує на увагу співвідношення змін показників СОД і Ц у крові тварин. Обидва ці ферменти містять у своєму складі мідь та інгібують супероксиданіонрадикал (церулоплазмін – у плазмі крові, а СОД – в основному в клітинах). На 1-у добу після введення кадмію активність обох ферментів була нижчою за норму, хоча більших змін зазнала СОД. У кінці експерименту активність СОД знаходилася в межах норми, тоді як вміст церулоплазміну залишався зниженим. Важливо, що нормалізація СОД у крові супроводжувалася зниженням її активності в печінці, що наводить на думку про можливе переміщення частини її в кров. У печінці в усі терміни активність СОД знижувалася у всіх групах тварин. Аналогічні дані отримали інші автори [10, 15]. Зниження активності СОД у гомогенаті можна пояснити як пригніченням регуляторного впливу сульфгідрильних груп, так і пошкодженням активного центру СОД, що зумовлено незворотним зв'язуванням іонів міді та окисленням тіолових груп.

Активність глутатіонредуктази, яка разом із глутатіонпероксидазою та відновленим глутатіоном становить єдину функціональну систему, під впливом кадмію протягом усього експерименту була зниженою, що узгоджується з фактом зменшення вмісту SH-груп у крові й печінці тварин. Концентрація аскорбінової кислоти у трьох вікових групах щурів впродовж усього експерименту була нижчою, ніж у інтактних тварин. Це є, очевидно, наслідком витрачання її на інгібування вільнорадикального окислення та відновлення окислених вітамінів Е й А. Вважають, що величина концентрації аскорбінової кислоти може бути показником токсичності кадмію [14].

ВИСНОВКИ. 1. Кадмієвий токсикоз викликає значні пошкодження АО системи організму, яка призначена підтримувати на стаціонарному рівні ВРО ліпідів.

2. Найбільш податливою до змін була АО система в наймолодших тварин (3-місячних), що вказує, очевидно, на вікову невідрегульованість співвідношення ВРО/АО система.

3. Пригнічення в печінці активності антиоксидних ферментів, функціонально пов'язаних із неферментативною АО системою, підтверджує думку про гепатотропну дію кадмію, його здатність до кумулювання та ураження SH-груп білків.



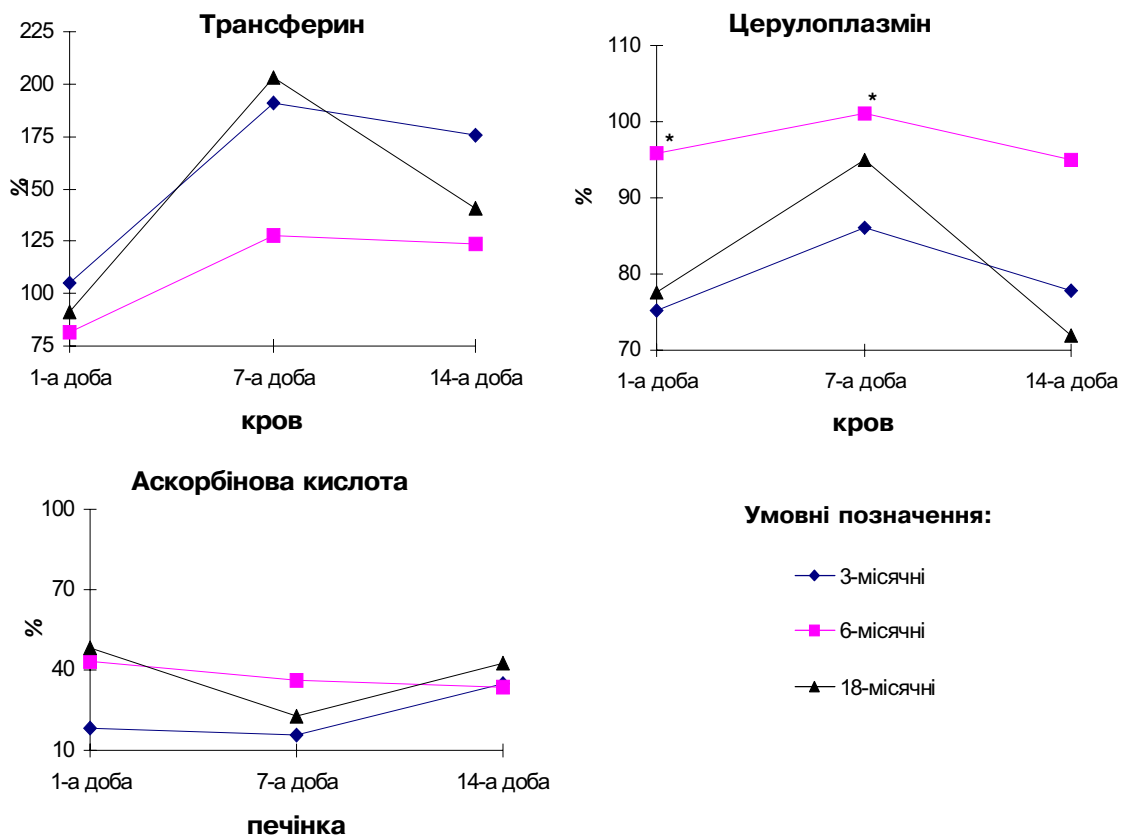


Рис.1. Динаміка показників антиоксидантної системи у щурів різного віку за токсичної дії кадмію.

Примітка. Всі зміни достовірні відносно показників інтактних тварин відповідної вікової групи, за винятком позначених *; показники антиоксидантної системи інтактних тварин прийнято за 100%.

ЛІТЕРАТУРА

- Арчаков А.И., Карузина И.И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии // Вестник АМН СССР. – 1988. – №1. – С. 14-23.
- Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. – К.: Здоров'я, 1968. – С. 101-103.
- Богомазов М.Я., Волкова Н.А. Особенности метаболизма кадмия при различных путях его поступления в организм // Гиг. и сан. – 1984. – № 5. – С. 95-97.
- Гонський Я.І., Корда М.М., Кліщ І.М. Стан вільнорадикального окислення і антиоксидантної системи у щурів з токсичним ураженням печінки; вплив α -токоферолу й диметилсульфоксиду // Укр. біохім. журн. – 1991. – **63**, № 5. – С. 112-116.
- Гонський Я.И., Корда М.М., Клищ И.М., Фира Л.С. Роль антиоксидантної системи в патогенезі токсичного гепатита // Пат. фізіол. и експерим. тер. – 1996. – № 2. – С. 43-45.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
- Кругликова Г.О., Штутман Ц.М. Глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію // Укр. біохім. журн. – 1976. – **48**, № 2. – С. 223-228.
- Соколовский В.В., Лебедева Л.В., Лие-луп Т.Б. О методе раздельного определения аскорбиновой, дегидроаскорбиновой, декетоглулоновой кислот в биологических тканях // Лаб. дело. – 1974. – № 3. – С. 160-162.
- Чевари С., Чаба Й., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
- Caisova D., Eybl V. The effect of cadmium and chelating agents on Cu, Zn superoxidismutase activity in liver of mice // Plzen. lek. sb. – 1988. – № 56. – P. 137-139.
- Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. of Biochem. and Biophys. – 1959. – **82**, № 2. – P. 70-77.
- Farber J. L. Toxic injury of the liver. – New York: Acad. Press., 1979. – 315 p.
- Kazantis G. Cadmium in advances in modern environmental toxicology. // Bull. Environ. Contam. Toxicol. – 1987. – **2**, № 1. – P. 127-143.
- Pharikal K., Das P.C., Dey C.D., Dasgupta S. Tissue ascorbate as a metabolic marker in cadmium toxicity // Int. J. Vitam. and Nutr. Res. – 1988. – **58**, № 3. – P. 306-311.

15. Jamall Ijaz S., Sprowls Son S. Effect of cadmium and dietary selenium on cytoplasmic and mitochondria antioxidant defence systems in the heart of rats fed high dietary copper // Toxicol. and Appl. Pharmacol. – 1987. – **87**, №1. – P. 102 – 110.

16. Stacey N.H., Cantielena L.R., Klaassen C.D. Cadmium toxicity and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes // Toxicol. and Appl. Pharmacol. – 1980. – **5**, № 3. – P. 470-480.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖИВОТНЫХ С КАДМИЕВЫМ ТОКСИКОЗОМ

О.М. Матолинец

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Целью нашей работы было изучение состояния антиоксидантной системы у животных 3-, 6- и 18-месячного возраста в условиях кадмиевого токсикоза. Установлены возрастные особенности состояния антиоксидантной системы при поражении крыс хлоридом кадмия. При этом выраженные изменения возникают на 1-е сутки эксперимента как в плазме, так и в гомогенате печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **кадмиевый токсикоз, антиоксидантная система, возраст.**

AGE PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT STATUS IN ANIMALS WITH CADMIUM INTOXICATION

O.M. Matolinets

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The aim of our investigation was the studying of antioxidant status in 3-, 6- and 18-month animals with cadmium intoxication. Age peculiarities of antioxidant status in cadmium intoxication in different terms of experiment have been founded. Sharp changes were found to appear on the 1-st day of experiment both in blood plasma and in liver homogenate.

KEY WORDS: **cadmium toxicity, ageing, antioxidant system.**

ВИДАВНИЦТВО “УКРМЕДКНИГА”

доводить до Вашого відома індекси передплатних журнальних видань:

“Шпитальна хірургія” – 22810;

“Вісник наукових досліджень” – 22866;

“Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров’я України” – 22867;

“Інфекційні хвороби” – 22868;

“Медична хімія” – 22869.

Наша адреса:

майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001

тел.: (0352) 22-97-29

ВПЛИВ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ХЛОРИДУ АЛЮМІНІЮ НА ПРОМІЖНІ ФІЛАМЕНТИ НЕЙРОНІВ МОЗКУ ЩУРІВ

В.С. Недзвецкий, П.О. Неруш*, А.О. Тіхоміров, Ж.О. Корякіна, Л.А. Романенко*
ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ*

Досліджено вплив малих доз іонізуючого випромінювання і хлориду алюмінію на стан проміжних філаментів нейронів головного мозку щурів. Установлено, що в мозочку і корі великих півкуль змінюються вміст і стехіометрія поліпептидів нейрофіламентів. Найсуттєвіші зміни визначені з боку поліпептиду 210 кДа при дії випромінювання. Отримані результати вказують на можливість реконструкції цитоскелета нейронів при впливі іонізуючого випромінювання і солей алюмінію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нейрофіламентні білки, малі дози іонізуючого випромінювання, солі алюмінію.

ВСТУП. Цитоскелет еукаріотичних клітин розглядають на сьогоднішній день не тільки як кістяк або структурний інтегратор, але також як активний модулятор ряду клітинних процесів і функцій. У нервовій тканині проміжні філаменти представлені специфічними білками: триплетом білків нейрофіламентів (НФ) у нейронах і гліальним фібрилярним кислим білком (ГФКБ) в астроцитах та деяких інших гліальних клітинах [2]. Практично для всіх відомих типів проміжних філаментів виявлено загальні принципи будови білків, а також структури і механізмів збирання власне філамента [6].

Реконструкція проміжних філаментів спостерігається в ембріогенезі, при малігнізації, пошкодженні нервової тканини і різних несприятливих впливах [3, 4, 14]. Формування аномальних цитоскелетних структур асоційоване з атрофією і дегенерацією нервових клітин [6]. Зокрема, іони Al^{3+} спричиняють формування нейрофібрилярних скупчень у нервових клітинах [12].

Раніше було досліджено вплив одnorазового опромінення в надлетальних і малих дозах на гліальні проміжні філаменти. Виявлено значні зміни вмісту ГФКБ, а також зміни поліпептидного складу в різних відділах мозку щурів [4, 5]. Нейрональні проміжні філаменти при дії іонізуючої радіації раніше не вивчали.

Постійне забруднювання навколишнього середовища радіонуклідами і солями металів, що володіють потенційною нейротоксичністю,

пояснює особливу важливість дослідження спільної дії цих несприятливих чинників. Вивчення гістоспецифічних білків цитоскелета має велике практичне значення, оскільки білки проміжних філаментів можна використати як маркери патологічних станів нервової системи [1]. Крім практичного застосування, вивчення впливу нейротоксичних чинників дозволить повніше розкрити функції цитоскелетних структур, а також механізми розвитку нейропатологій, в яких беруть участь білки цитоскелета.

Мета даної праці – визначення кількісних змін вмісту білків НФ у різних відділах головного мозку щурів, а також поліпептидного складу при спільній дії малих доз іонізуючого випромінювання і солей алюмінію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на щурах лінії Вістар. Загальне опромінення здійснювали на установці "РУМ-17" при таких умовах: доза – 0,0129 Кл/кг, потужність дози – 0,143 мА/кг, напруга – 200 кВ, ампераж – 15 мА, фільтр – Cu (0,5 мм), шкірно-фокусна відстань – 50 см, час – 1,6 хв., поле – 20×20. Різні групи тварин отримували однакову дозу опромінення протягом 1, 2 і 3 тижнів. Викликані радіацією зміни оцінювали після досягнення даної дози. Після декапітації відокремлювали головний мозок, охолоджували його і розділяли на відділи. Тканину мозку (0,2 г кори великих півкуль, мозочка, гіпокампу, середнього мозку) гомогенізували в 4,5 мл 0,025 М тріс-буфера (рН = 8,0), що містив 2 мМ ЕДТА, 1 мМ 2-меркаптоетанолу,

© В.С. Недзвецкий, П.О. Неруш, А.О. Тіхоміров, Ж.О. Корякіна, Л.А. Романенко, 2000.

0,1 мМ фенілметилсульфонілфториду і соєвий інгібітор трипсину (10 мкг/мл). Гомогенат центрифугували при 30000 г протягом 60 хв. Супернатант (S_1) містив розчинні білки. Осад ресуспендували в 1 мл того ж буфера, який додатково містив 4 М сечовину. Отриманий після другого центрифугування супернатант (S_2) містив нерозчинні білки НФ. Кількість НФ білків визначали за допомогою ракетно-лінійного імуоелектрофорезу, як описано раніше [3]. Вміст білків у проміжних філаментах виражали в умовних одиницях (пропорційних до площ відповідних імуопреципітатів) з розрахунку на 1 мг білка відповідної фракції S_1 і S_2 . Солюбілізовані білки проміжних філаментів мають високу тенденцію до спонтанної агрегації. У зв'язку з цим, практично неможливо мати надійні стандартні розчини цих білків і важко об'єктивно виразити результати в абсолютних величинах (мкг білка). Вміст загального білка в екстрактах визначали методом Лоурі [13]. Визначення поліпептидного складу НФ проводили методом імуоблотингу із застосуванням моноспецифічної антисироватки, як описано раніше [1].

Тварин (6-8 щурів у групі) поділили на 5 груп: 1 – щури отримували сіль алюмінію ($AlCl_3$, 0,2% розчин) з питною водою протягом 21 дня; 2 – щури отримували сумарну дозу опромінення 0,0129 Кл/кг протягом 7 днів; 3 – щури отримували цю ж дозу протягом 14 днів; 4 – щури отримували цю ж дозу протягом 21 дня; 5 – щури отримували в питній воді сіль алюмінію і дозу опромінення 0,0129 Кл/кг протягом 21 дня.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати кількісного визначення білків НФ у мозку контрольних і експериментальних тварин представлено на рисунку 1. Достовірні зміни ($p < 0,05$) при впливі пролонгованого іонізуючого випромінювання виявлено в мозочку і корі великих півкуль. У мозку щурів, які отримували $AlCl_3$ з питною водою, і щурів, підданих комбінованому впливу іонізуючої радіації та іонів Al^{3+} , збільшилась кількість білків НФ у гіпокампі, мозочку і корі великих півкуль. Тоді як у мозку *an mass* цієї експериментальної групи тварин збільшення вмісту білків НФ не спостерігалось.

Алюміній є одним з найбільш поширених металів земної кори. Сполуки Al^{3+} використовують як ад'юванти при імунізації [16]. В імунотерапії алергій застосовують Al^{3+} -адсорбовані алергени, які вважають безпечними й ефективними [21]. До теперішнього часу

накопичені також експериментальні дані, що свідчать про несприятливий вплив Al^{3+} на живі організми. Al^{3+} може бути токсичним для організму навіть у мікромольних концентраціях, які наближаються до реальних у навколишньому середовищі [15].

НФ є високостабільним цитоскелетним компонентом, відносно стійким до різних впливів. Однак довготривалий вплив деяких нейротоксичних чинників (акриламід, іони металів) індукує порушення в структурі проміжних філаментів нервових клітин, розвиток нейропатії та аксонопатії [10]. Іони металів викликають утворення щільних клубків і скупчення НФ. Формування таких аномальних цитоскелетних структур супроводжується атрофією і дегенерацією нейронів [22].

Результати імуоблотингу фракцій S_2 представлено на рисунку 2. Збіжні зміни стехіометрії субодиниць 210 кДа, 160 кДа і 70 кДа виявлено в гіпокампі, мозочку і корі великих півкуль після пролонгованої дії іонізуючого випромінювання. При комбінованому впливі Al^{3+} і радіації зміни поліпептидного складу виявлено у всіх досліджених відділах мозку щурів.

Є дані про те, що при введенні кроликам інтрацистернально $AlCl_3$ змінюється співвідношення м-РНК субодиниць НФ з Mr 210 кДа і 160 кДа. Разом з тим сумарний рівень м-РНК триплету білків НФ практично не змінюється [20]. Можливо, саме тому загальна кількість білків НФ у мозку *an mass* залишається постійною після впливу малих доз іонізуючої радіації і солі Al^{3+} .

Механізми біологічної дії малих доз іонізуючого випромінювання мають множинні ефекти, до кінця не зрозумілі й пояснюються неоднозначно. У нервовій тканині гліальні проміжні філаменти представлені пулом розчинних і пулом нерозчинних (філаментних) білкових субодиниць [2]. Найбільш істотні зміни виявлено при дії малих доз для розчинної форми гліального фібрилярного кислого білка [5]. Для НФ розчинного пулу не виявлено. Низька здатність НФ до солюбілізації в дорослих аксонах підтверджується тим, що знову синтезовані субодиниці швидко асоціюються у високостабільні полімери. Потім ці полімери об'єднуються в ТритонХ-100-нерозчинний цитоскелет. Існують дані про унікальний ТритонХ-100-розчинний пул НФ білків з Mr 200 кДа. Представники цього пулу мають високий ступінь фосфорилування, надмірно експресуються в мозку щурів в ранній постнатальний період і залишаються в

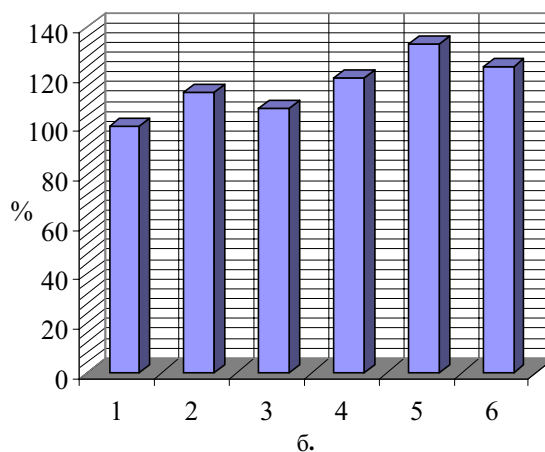
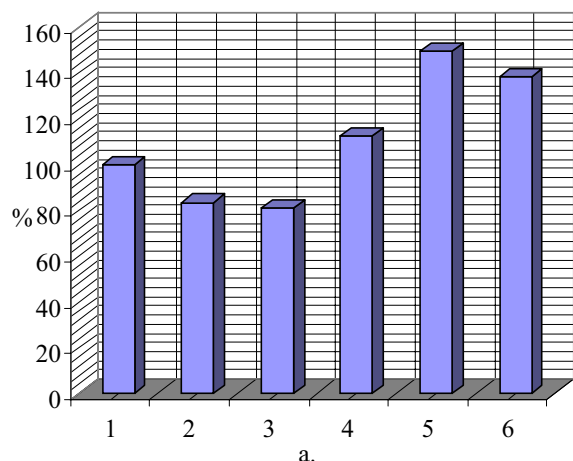


Рис. 1. Відносна кількість білків нейрофіламентів у мозочку (а) і корі (б) великих півкуль контрольних та експериментальних тварин: 1 – мозок щурів контрольної групи; 2 – мозок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 7 днів; 3 – мозок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 14 днів; 4 – мозок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 21 дня; 5 – мозок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 21 дня та 0,2% розчин $AlCl_3$ з питною водою; 6 – мозок щурів, які отримували протягом 21 дня 0,2% розчин $AlCl_3$ з питною водою.

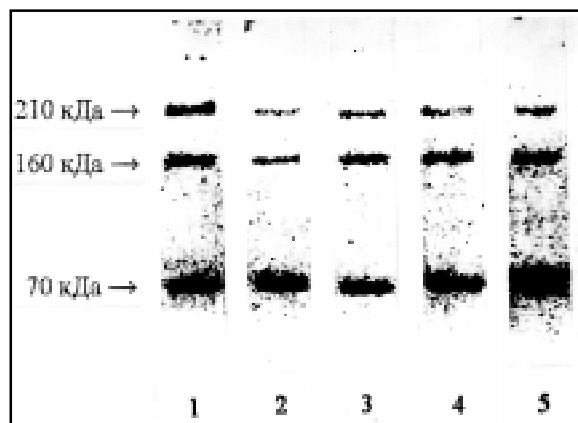


Рис. 2. Імуноблотинг фракцій S2 мозочка контрольних та експериментальних тварин: 1 – мозочок щурів контрольної групи; 2 – мозочок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 7 днів; 3 – мозочок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 14 днів; 4 – мозочок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 21 дня; 5 – мозочок щурів, які отримували дозу 0,0129 Кл/кг протягом 21 дня та 0,2% розчин $AlCl_3$ з питною водою.

перикаріальному компартменті тільки деяких дорослих нейронів [18]. Білки НФ з Мг 160 кДа і 70 кДа не мають такого пулу і постійно асоціюються з нерозчинним цитоскелетом. При впливі іонізуючого випромінювання і солей Al^{3+} до найістотніших змін схильна саме важка субодиноця (210 кДа). Можливо, відмінність фізико-хімічних властивостей важкої субодиноці НФ дозволяє їй динамічніше включатися у філамент. Відносно зниження вмісту важкого поліпептиду при впливі іонізуючої радіації та іонів Al^{3+} зумовлене його фізико-хімічними особливостями. Відомо, що ця субодиноця знаходиться на периферії проміжного філамента і є більш досяжною для хімічних та фізичних чинників [6].

Існують дані про те, що Al^{3+} впливає на фізико-хімічні властивості НФ у інтактних клітинах нейробластоми, індукуює де novo появу надмірно фосфорильованих важких субодиноць НФ в цитоскелеті недиференційованих клітин і підвищення рівня поліпептиду 210 кДа в цитоскелеті диференційованих клітин. Вплив Al^{3+} підвищує стійкість до дефосфорилування і протеолізу ендогенними Ca^{2+} -залежними протеїназами. Дія Al^{3+} на інтактні нейрони вельми схожа з впливом Al^{3+} *in vitro* на виділені НФ [17]. Процесу фосфорилування важкого поліпептиду приділяється особлива увага. Виявлено, що ступінь фосфорилування субодиноці 210 кДа істотно впливає на асоціацію НФ [18]. На відміну від важкої субодиноці, вміст фосфатних залишків у 70 кДа поліпептиді НФ незначно відбивається на процесі об'єднання їх у філамент [19]. НФ комплекс також містить нейрональну кіназу (nclk). Припускають, що саме ця кіназа відіграє важливу роль у регуляції цитоскелетної мережі нейронів [11].

ВИСНОВОК. Отримані дані підтверджують можливість реконструкції нейронального цитоскелета при впливі іонізуючого випромінювання і солей Al^{3+} . Перебудову проміжних філаментів нейронів можна розглядати як морфологічну основу структурної реконструкції аксонів за умов дії несприятливих чинників. Очевидно, НФ залучаються до процесів пластичності після впливу іонізуючого випромінювання і солей Al^{3+} так само, як проміжні філаменти гліальних клітин у схожих умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березин В.А., Шевченко Г.М., Бунятян Г.Г. и др. Специфические белки промежуточных филаментов в нормальной нервной ткани и опухолях мозга // *Нейрохимия*. – 1987. – **6**, № 2. – С. 77-82.
2. Березин В.А., Шевченко Г.М. Нейроспецифические белки цитоскелета // *Укр. биохим. журн.* – 1987. – **59**, № 1. – С. 222-232.
3. Недзвецкий В.С., Березин В.А., Оберняк Т.И., Жмарева Е.Н. Характеристика специфических белков промежуточных филаментов в опухолях головного мозга человека // *Биохимия*. – 1986. – **51**, № 11. – С. 1843-1850.
4. Недзвецкий В.С., Бусыгина С.Г., Березин В.А., Дворецкий А.И. ЦНС-синдром. Характеристика промежуточных филаментов головного мозга крысы // *Радиобиология*. – 1990. – **30**, № 2. – С. 243-246.
5. Недзвецкий В.С., Ушакова Г.А., Бусыгина С.Г. и др. Влияние малых доз ионизирующей радиации на промежуточные филаменты и Ca²⁺-активируемую систему протеолиза головного мозга крысы // *Радиобиология*. – 1991. – **31**, № 3. – С. 333-339.
6. Aebi U., Harner M., Troncoso J. et al. Unifying principles in intermediate filament structure and assembly // *Protoplasma*. – 1988. – **145**, № 2 – P. 73-81.
7. Bizzi I., Gambetti P. Phosphorylation of neurofilaments is altered in aluminium intoxication // *Acta Neuropathol.* – 1986. – **11**, № 2. – P. 154-158.
8. Cunningham K., Sopper M.M., Strong M. J. Enhanced *ex vivo* cosedimentation of high molecular weight neurofilament protein (NFH) with microtubules following *in vivo* aluminium chloride exposure: inhibition of dephosphorylation-dependent dissociation // *Neurotoxicol.* – 1997. – **2**, № 18. – P. 355-362.
9. Gong Z., Little A.R.Jr., el-Fawal H., Evans H.L. Trimethyl lead neurotoxicity in the rat: changes in glial fibrillary acidic protein // *Arhiv Za Aigijenu Rada i Toksikologiju*. – 1995. – **46**, № 4. – P.381-390.
10. Hartley C.L., Anderson V.E., Anderton B.H., Robertson J. Acrylamide and 2,5-hexandione induce of neurofilaments in SH-SY5Y human neuroblastoma cells to form perikaryal inclusion bodies // *Neuropathol. & Applied Neurobiol.* – 1997. – **23**, № 5. – P. 364-372.
11. Lee K.Y., Johnston R.N. Neurofilaments are part of the high molecular weight complex containing neuronal cdc2-like kinase (nclk) // *Brain Res.* – 1997. – **773**, № 1-2. – P. 197-202.
12. Leterrier J.F., Langui D., Probst A., Ulrich I. A molecular mechanism for the induction of neuro filament bundling by aluminium ions // *J. of Neurochem.* – 1992. – **58**, № 8. – P. 755-760.
13. Lowry O.H., Rosenbrough H.I., Farr Z.A., Randell R.Z. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1955. – **193**, № 4 – P. 265-278.
14. Newgreen D., Minichiello J. Control of epitheliomesenchymal transformation cross-modulation of cell adhesion and cytoskeletal systems in embryonic neural cells // *Develop. Res.* – 1996. – **176**, № 2. – P. 300-312.
15. Pagano G., His E., Beiras R. et al. Cytogenetic, developmental and biochemical effects of aluminium, iron and their mixture in sea urchins and mussels // *Archives of Environmental Contamination & Toxicol.* – 1996. – **31**, № 4. – P. 466-474.
16. Petersen E., Nielsen H.V., Christiansen L., Spenter J. Immunization with E.coli produced recombinant T. gondii SHG1 with alum as adjuvant protect mice against lethal infection with *Toxoplasma gondii* // *Vaccine*. – 1998. – **16**, № 13. – P. 1283-1289.
17. Shea T.B., Beermann M.L., Nixon R.A. Aluminium treatment of intact neuroblastoma cells alters neurofilament subunit phosphorylation, solubility and proteolysis // *Molec. & Clin. Neuropathol.* – 1995. – **26**, № 1. – P. 1-14.
18. Shea T.B., Dahl D.C., Nixon R.A., Fischer I. Triton-soluble phosphovariants of the heavy neurofilament subunit in developing and mature mouse central nervous system // *J. of Neurosc. Res.* – 1997. – **48**, № 6. – P. 515-523.
19. Sonska A., Entlicher G. Phosphorylation of 68 kDa neurofilament proteins has no significant effect on their assembly // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 1997. – **57**, № 4. – P. 333-338.
20. Strong M.J., Gayatan-Garcia S. Proximal sciatic axotomy does not inhibit the induction of neurofilamentous inclusions following intracisternal aluminium chloride exposure // *J. of Neuropath. & Exp. Neurol.* – 1996. – **55**, № 4. – P. 419-423.
21. Tari M.G., Mancino M., Ghezzi E. et al. Immunotherapy with an alum-adsorbed parietaria-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study // *Europ. J. of Allergy & Clin. Immunol.* – 1997. – **52**, № 1. – P. 65-74.
22. Troncoso J.C., Costello A.C., Kim J. H., Jonson G.V. Metal-catalyzed oxidation of bovine neurofilaments *in vitro* // *Free Rad. Biol. & Med.* – 1995. – **18**, № 5. – P. 891-899.

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ХЛОРИДА АЛЮМИНИЯ НА ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ФИЛАМЕНТЫ НЕЙРОНОВ МОЗГА КРЫС

В.С. Недзвецкий, П.А. Неруш*, А.А. Тихомиров, Ж.А. Корякина, Л.А. Романенко*
ДНЕПРОПЕТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ,
ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ*

Резюме

Исследовано влияние малых доз ионизирующего излучения и хлорида алюминия на состояние промежуточных филаментов нейронов головного мозга крыс. Установлено, что в мозжечке и коре больших полушарий изменяются содержание и стехиометрия полипептидов нейрофиламентов. Наиболее существенные изменения отмечены для полипептида 210 кДа при действии излучения. Полученные результаты указывают на возможность реконструкции цитоскелета нейронов при действии ионизирующего излучения и солей алюминия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: белки нейрофиламентов, малые дозы ионизирующего излучения, соли алюминия.

EFFECT OF IONIZING RADIATION AND CHLORIDE ALUMINIUM ON NEURAL INTERMEDIATE FILAMENTS OF RAT BRAIN

V.S. Nedzvetsky, P.O. Nerush*, A.A. Tichomirov, J.A. Koriakina, L.A. Romanenko*
DNEPROPETROVSK STATE UNIVERSITY
DNEPROPETROVSK STATE MEDICAL ACADEMY*

Summary

The effect of low dose of ionizing radiation and chloride aluminium on neural intermediate filaments of rat brain was investigated. The results of experiments show, that there are changes of contents and polypeptide composition of neurofilament proteins. The most of the changes were found for polypeptide 210 kDa under influence of ionizing radiation. These data show, that neuronal cytoskeleton is reconstructed after influence of low dose of ionizing radiation and aluminium salts.

KEY WORDS: neurofilament proteins, low dose of ionizing radiation, aluminium salts.

З 1999 року щоквартально виходить Всеукраїнський науковий журнал "Медична освіта", засновником якого є Міністерство охорони здоров'я України і Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського.

Головний редактор журналу – проф. Ю.В. Вороненко.

На сторінках журналу публікуються оригінальні наукові дослідження з проблем медичної освіти, нових напрямків навчально-методичної роботи, а також повідомлення з практичного досвіду та організаційної роботи кафедр, вищих навчальних закладів, інформація про науково-методичні конференції, впровадження комп'ютерних технологій в навчальний процес тощо.

Статті можна надсилати за адресою: редакція журналу "Медична освіта", видавництво "Укрмедкнига", майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.

ВПЛИВ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

П.П. Кузів, Ю.Ю. Дерпак, Ю.І. Сливка, Л.Я. Дерпак, В.В. Твердохліб
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчали вплив розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ) у поєднанні з вітаміном Е при лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) на активність перекисного окислення ліпідів за вмістом у плазмі крові дієнових кон'югат і малонового діальдегіду, функціональний стан антиоксидної системи оцінювали за рівнем концентрації супероксиддисмутази, токоферолу. Проведені дослідження показали, що даний метод лікування дозволяє в короткі терміни домогтися зниження артеріального тиску, зменшення маси тіла, зникнення симптоматики основного та низки супутніх захворювань, а також сприяє відновленню рівноваги в оксидно-антиоксидній системі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, розвантажувально-дієтична терапія, перекисне окислення ліпідів, антиоксидна система, вітамін Е.

ВСТУП. Артеріальна гіпертензія супроводжується постійним підвищенням тону судинної стінки, сприяє розвитку гіпоксії й ішемії життєво-важливих органів, активації симпато-адреналової системи, процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і пригніченню антиоксидної системи захисту (АОСЗ) організму [2, 8], що призводить до посиленого вироблення вазоактивних речовин, які сприяють підвищенню артеріального тиску (АТ).

Сучасна адекватна антигіпертензивна терапія ГХ дозволяє знизити ризик мозкового інсульту на 40%, гострих форм ішемічної хвороби серця – на 25%, серцево-судинної смертності – на 23% [1, 6], проте вона недостатньо спрямована на використання великих резервних можливостей організму, паралельного лікування медикаментозної алергії та низки супутніх хвороб. Тому поряд із медикаментозним лікуванням ГХ значно зростає зацікавленість багатьма немедикаментозними методами, в тому числі й розвантажувально-дієтичною терапією (РДТ).

Зміни згортальної системи крові, ПОЛ і АОСЗ організму, які відбуваються у хворих у процесі РДТ, досліджено недостатньо, що і спонукало нас до вивчення стану оксидно-антиоксидної системи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Нами обстежено 84 хворих на ГХ (38 чоловіків і 46 жінок) у віці від 21 до 62 років, I стадію виявлено у 29

пацієнтів, II стадію – у 36 пацієнтів, III стадію – у 19. Пацієнти були розділені на три групи: I групу склали 26 хворих, які отримували загальноприйнятту терапію, II групу – 22 хворих, лікованих методом РДТ, III групу – 36 пацієнтів, які лікувались методом РДТ у поєднанні з вітаміном Е в дозі 100 мг 2 рази щоденно, згідно методики описаної проф. Ю.С. Ніколаєвим [5], у модифікації проф. П.П. Кузіва [4]. Розвантажувальний період тривав 14-21 день та 8-12 днів – відновний період. Групу порівняння склали 26 практично здорових осіб, серед яких 12 чоловіків і 14 жінок у віці від 21 до 50 років. Діагноз ГХ верифікований на основі комплексного клініко-лабораторного обстеження, а також даних інструментального дослідження (ЕКГ, ЕХО-кардіоскопії).

Необхідно відмітити, що групи були репрезентативними за віком, статтю, клініко-лабораторними проявами.

Про активність ПОЛ судили за рівнем у плазмі крові дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА) [9]. Функціональний стан АОС оцінювали на основі визначення активності супероксиддисмутази (СОД), вмісту вітаміну Е [3, 7].

Статистична обробка отриманих результатів здійснювали за критерієм Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У пацієнтів I групи до початку лікування були наступні клінічні прояви: біль голови (93,55%), головокружіння (67,74%), біль в ділянці серця (61,29%), серцебиття (41,93%), порушення сну (41,93%), підвищення артеріального тиску

© П.П. Кузів, Ю.Ю. Дерпак, Ю.І. Сливка, Л.Я. Дерпак, В.В. Твердохліб, 2000.

(51,61 %), перкуторно — розширення меж серця вліво (40,32%), наявність приглушених тонів серця (40,32%), систолічного шуму на верхівці (30,64%), акценту II тону над аортою (69,35%), зміни ЕКГ — гіпертрофія лівого шлуночка (51,61%). Характер і частота скарг у хворих II і III груп були аналогічними особам I групи.

Паралельно з клінічними змінами в обстежених пацієнтів до початку лікування виявлено достовірне посилення реакцій ПОЛ і зниження функціональної здатності АОСЗ порівняно із показниками у здорових осіб.

В результаті застосування трьох видів лікування хворих на ГХ спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів хвороби, проте їх терапевтична ефективність була різною. Так, у пацієнтів I групи суттєвого клінічного покращання досягнуто на 8-12 добу перебування в стаціонарі, в той час як у хворих II групи — на 4-5 добу лікування. При цьому після проведеної медикаментозної терапії скарги кардіального та церебрального характеру зникли у 12 (46,15%) хворих, зменшились у 14 (53,85%). В 15 (87,69%) пацієнтів АТ нормалізувався в перші 10 днів спостереження, а у 11 (42,31%) осіб клінічного ефекту досягнуто на 14-16 добу лікування. Разом з тим, не відбувалося скорочення розширених меж серця, залишалися ослаблені серцеві тони у 7 (26,92%) хворих, акцент II тону над аортою спостерігався у 13 (50 %) пацієнтів.

Після проведеного лікування у осіб I групи спостерігалось зменшення вмісту МДА на 4,51% і ДК — на 1,18%, однак різниця була статистично недостовірною. Показники активності АОСЗ суттєво не відрізнялись від таких, що були до лікування, спостерігалось лише незначне зростання СОД (на 4,25%, $P > 0,05$) і вмісту вітаміну Е (на 1%, $P > 0,05$) (табл. 1).

У пацієнтів, лікованих методом РДТ (II група) нормалізація АТ і зникнення клінічної

симптоматики відбувалося на 2-3 дні пізніше, ніж у пацієнтів III групи і супроводжувалося вираженими явищами ацидозу. Надмірна активність процесів ПОЛ, виявлена до лікування, знижувалася (вміст МДА — на 48,75%, ДК — на 9,51%) і на час виписування із стаціонару достовірно не відрізнялася від показників здорових осіб. Зі сторони АОСЗ спостерігалась тенденція до зростання активності СОД (на 19,75%) і вмісту вітаміну Е (на 9,79%, $P > 0,05$) (табл. 1).

Проведена РДТ у поєднанні з вітаміном Е сприяла повній ліквідації скарг церебрального і кардіального характеру в 28 (77,77%), і їх зменшенню — у 8 (22,24%) хворих. АТ понижувався поступово, причому нормалізація його досягалась на кінець 3-4 доби і тривала весь розвантажувальний період. В кінці РДТ у 22 (61,11%) зникали акцент II тону над аортою та ослаблення тонів серця.

У осіб III групи, починаючи з кінця розвантажувального періоду, суттєво знижувалася концентрація МДА (на 52,49%) і ДК (на 14,05%). Активність СОД зростала на 35,78%, досягаючи показника норми на завершення відновного періоду. Вміст вітаміну Е в кінці РДТ зростав на 34,28%, досягаючи рівня здорових осіб (табл. 1).

Проведені дослідження показали, що при ГХ спостерігається активація ПОЛ та пригнічення антиоксидного захисту, що узгоджується з даними літератури [2, 8].

Застосування загальноприйнятої терапії сприяло суттєвому зниженню клініко-лабораторних проявів хвороби, проте залишався високим рівень активності ПОЛ в поєднанні із зниженим антиоксидним захистом.

Проведення РДТ пацієнтам, які протягом розвантажувального періоду отримували вітамін Е, сприяло більш швидкій і якісній нормалізації клініко-лабораторних показників.

Таблиця 1 – Показники активності ПОЛ і функціонального стану АОСЗ у плазмі крові хворих на ГХ (M±m)

Показники	Здорові особи n=20	До лікування			Після лікування		
		I група n=26	II група n=22	III група n=36	I група n=26	II група n=22	III група n=36
МДА, ммоль/л	2,12±0,05	3,33±0,11*	4,39±0,12*	4,53±0,12*	3,18±0,10*	2,25±0,06 ¹	2,15±0,07 ¹
ДК, ммоль/л	16,84±0,15	18,70±0,15*	18,72±0,02*	19,08±0,18*	18,48±0,17*	16,94±0,12 ¹	16,65±0,25 ¹
СОД, % блок.	11,08±0,21	8,80±0,16*	8,21±0,19*	8,16±0,09*	9,19±0,14*	9,83±0,83*	11,09±0,11 ¹
Вітамін Е, Од	21,14±0,63	16,10±0,13*	15,93±0,15*	15,72±0,17*	16,23±0,13*	17,49±0,11* ¹	21,11±0,12 ¹

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$);

¹ — різниця достовірна порівняно з відповідною групою пацієнтів до лікування.

ВИСНОВКИ. 1. За клініко-лабораторними даними РДТ є ефективнішим методом лікування хворих на ГХ, ніж традиційна медикаментозна терапія.

2. РДТ у поєднанні з вітаміном Е підвищує ефективність лікування за рахунок відновлення рівноваги в окисдно-антиоксидній системі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипотензивная терапия // Кардиол. – 1997. – **37**, № 3. – С. 88-95.
2. Денисюк В.И. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с гипертонической болезнью. – Винница: Поділля, 1995. – 397 с.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-34.
4. Кузів П.П. Розвантажувально-дієтична терапія хронічних уражень гастродуоденальної зони // Врч. дело. – 1993. – № 1. – С. 61-65.
5. Самсонов М.А., Николаев Ю.С., Кокосов А.А. и др. Методические рекомендации по дифференцированному применению метода разгрузочно-диетической терапии при некоторых

- внутренних и нервно-психических заболеваниях. – М., 1980. – 28 с.
6. Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (проект) // Укр. кардіол. журнал. – 1997. – № 3. – С. 83-90.
7. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флюорометрическое определение витаминов А и Е в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362-365.
8. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 1. – С. 54-58.
9. Placer Z. Lipoperoxidation systema in biologischen Material 2, Mitt Bestimmung der Lipoperoxidation im saugetieror Organismus // Die Nahrung. – 1968. – **12**, № 6. – Р. 679-684.

ВЛИЯНИЕ РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

П.П. Кузів, Ю.Ю. Дерпак, Ю.И. Слывка, Л.Я. Дерпак, В.В. Твердохлиб
ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучали влияние разгрузочно-диетической терапии (РДТ) в сочетании с витамином Е при лечении больных гипертонической болезнью (ГБ) на активность перекисного окисления липидов по уровню в плазме крови диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, функциональное состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы, токоферола. Проведенные исследования показали, что предложенный метод лечения позволяет в краткие сроки добиться снижения артериального давления, уменьшения массы тела, исчезновения симптоматики основного и ряда сопутствующих заболеваний, а также способствует возобновлению равновесия в окисдно-антиоксидантной системе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, разгрузочно-диетическая терапия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, витамин Е.

THE INFLUENCE OF LONG TERM FASTING ON LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

P.P. Kuziv, Yu.Yu. Derpak, Yu.I. Slyvka, L.Ya. Derpak, V.V. Tverdochlib
TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The article presents the analysis of long term fasting effect on patients with essential hypertension. Lipid peroxidation activity was assessed according to dienic conjugates and malonic dialdehyde levels in the blood. The antioxidant protective system functional state was assessed on the basis of superoxidisedismutase activity and tocopherol content. The observation revealed the rapid arterial pressure and body weight decrease, reduction of clinical symptomatology and normalization of oxidant-antioxidant system balance.

KEY WORDS: essential hypertension, long term fasting, lipid peroxidation, antioxidant system, vitamin E.

МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ВВЕДЕННЯ ПРОМЕДОЛУ ТА ОЛІЇ АМАРАНТУ

**Л.В. Паніна, С.М. Ковальчук, Л.П. Козак, О.І. Терлецька, Я.І. Алексевич,
І.Ф. Тимочко, А.М. Даніель, О.Г. Мисаковець, Б.Г. Собетов**
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Досліджували активність реакцій ліпопероксидації, систем антиоксидного захисту, стійкість еритроцитів до перекисного гемолізу при введенні експериментальним тваринам промедолу та олії амаранту. Оцінювали детоксикаційну здатність печінки за виведенням 4-аміноантипірину. Встановили зниження вмісту малонного діальдегіду в мозку щурів, посилення перекисного гемолізу еритроцитів на фоні активації перекисного окислення ліпідів у сироватці крові, а також порушення окремих ланок системи антиоксидного захисту в досліджуваних тканинах. Введення амаранту нормалізує виявлені в системі перекисне окислення ліпідів-антиоксидна активність зміни.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: наркотична інтоксикація, промедол, олія амаранту, ліпопереокислення, антиоксидний захист, детоксикаційна здатність.

ВСТУП. У механізмах впливу наркотичних речовин виділяють специфічну дію, що реалізується через опіатні рецептори, і неспецифічну, тісно пов'язану з їх токсичністю, яка поширюється на всі життєво важливі органи і системи [1, 2, 6, 8, 9, 14]. Часте введення морфіноподібних речовин в організм схильних до наркотичної залежності суб'єктів супроводжується зміною кількості та властивостей μ -опіатних рецепторів. Типовими представниками екзогенних μ -агоністів середньої тривалості дії є морфін та його синтетичний аналог промедол, тому введення цих препаратів може моделювати опійну залежність. При цьому ін'єкції великих доз морфіну ускладнюються дихальною депресією [8, 9]. Однак, для виявлення ранніх стадій формування наркотичної залежності ці препарати, при умові введення їх у невеликих концентраціях та з невеликою кратністю, є адекватними. На основі даних літератури також можна зробити висновок, що зміна електричного стану окремих нейронів чи ділянок мозку може бути лише проявом опійної залежності. Основою порушення функцій нервових клітин та опіатних рецепторів є зміна структурно-метаболических характеристик ліпопротеїдних мембран. Функціональна активність нерва та швидкість проведення імпульсу значною мірою залежать від якісного та

кількісного складу субклітинних і клітинних мембран, що особливо актуально при надмірному неконтрольованому залученні в мембранозалежні оксигеназні перетворення поліненасичених жирних кислот [13]. На наш погляд, арсенал засобів, що суттєво послаблюють ефект формування опіатної залежності, можна розширити за рахунок природних субстратів, які підвищують адаптаційний резерв, поповнюючи запас есенціальних жирних кислот. Серед таких препаратів олія амаранту, яка, окрім великої кількості різних життєво необхідних інгредієнтів, має високий вміст поліненасичених жирних кислот.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на 40 статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 180-220 г). 1-й групі вводили промедол у мінімально можливих для формування наркотичної залежності дозах (1 мк/кг) щоденно впродовж 7 днів, 2-й – амарант у дозі 1 мл/100 г протягом 7 днів, 3-й – одночасно з промедолом 7 днів вводили амарант. У крові та гомогенатах печінки, мозку і серця досліджували активність реакцій ліпопероксидації та потужність систем антиоксидного захисту. При цьому визначали вміст одного з кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів – малонного діальдегіду (МДА) [12], антиоксидну активність (АОА) сироватки крові та досліджуваних тканин ($I_{АОА}$) [7], каталазну активність (К) [4], вміст

© Л.В. Паніна, С.М. Ковальчук, Л.П. Козак, О.І. Терлецька, Я.І. Алексевич, І.Ф. Тимочко, А.М. Даніель, О.Г. Мисаковець, Б.Г. Собетов, 2000.

ліпопротеїнів низької щільності (β -ЛП) та пре- β -ліпопротеїнів [3], активність супероксиддисмутази (СОД) [5], перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ) [10]. Щоб оцінити активність детоксикаційних систем печінки досліджували активність оксидаз печінки за нагромадженням метаболіту амідопірину – 4-аміноантипірину (4-ААП), що утворюється шляхом N-деметилування [11].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На основі результатів досліджень можна зробити висновок, що введення промедолу супроводжується активацією у крові пероксидазних реакцій із наростанням МДА на 36% порівняно з нормою (табл. 1). Така метаболічна ситуація характерна як для крові, так і для гомогенатів печінки та серця (табл. 2, 4). При цьому в сироватці крові наростає I_{AOA} , а також достовірно підвищується активність каталази (на 30%). Каталаза активується при введенні промедолу практично у всіх досліджуваних середовищах (табл. 1-4). Для сироватки крові

властиве наростання β -ліпопротеїнів – на 24%, суттєво підвищується перекисний гемоліз – на 43% (табл. 1). Останні факти можуть бути інтегративним показником уражуючої дії наркотичного чинника на стійкість еритроцитних мембран. Дещо відмінним є характер метаболічних перетворень у гомогенаті мозку (табл. 3). У цій тканині при достовірному підвищенні активності СОД та каталази вміст МДА знижується на 32%. При порівнянні такої метаболічної ситуації з іншими тканинами можна зробити припущення про ймовірність утилізації МДА в тканині мозку як одного з можливих енергетичних субстратів при розвитку адаптаційних реакцій в умовах формування опійної залежності.

Основною ферментативною системою, що здійснює окислення ліпотропних речовин екзогенного походження, а в конкретному випадку – промедолу, є монооксигеназна система мікросомального окислення, про активність якої свідчила динаміка деметилування амідопірину (табл. 2). Дія

Таблиця 1 – **Зміни біохімічних показників крові при введенні промедолу та лікувальному впливі амаранту**

Показники	Інтактні тварини	Введення промедолу	Введення промедолу+амарант	Введення амаранту
МДА, мМ/л	112,3±7,4	152,2±9,3*	114,3±8,4	102,8±7,6
I_{AOA}	1,31±0,08	1,52±0,07*	1,36±0,08	1,42±0,09
K, мМ H_2O_2 /л·год	0,096±0,005	0,125±0,012*	0,085±0,009	0,109±0,007
СОД, од.акт./мл·хв	545,5±44,5	604,5±29,7	427,7±51,2*	454,2±57,3
β -ЛП, ум.од	7,30 ±0,60	9,03±0,50*	7,00±0,40	11,20±0,70*
ПРЕ, % гемолізу	16,40 ±1,20	23,40±2,40*	3,09 ± 0,60*	6,70 ± 0,40*

Примітка.* – достовірність ($p < 0,05$) відносно контролю.

Таблиця 2 – **Зміни біохімічних показників печінки при введенні промедолу та лікувальному впливі амаранту**

Показники	Інтактні тварини	Введення промедолу	Введення промедолу + амарант	Введення амаранту
МДА, мМ/кг	933,5±84,6	1046,5±112,4	980,6±92,5	989,5±78,2
I_{AOA}	1,70±0,08	1,60±0,06*	1,87±0,05	1,76±0,07
K, мМ H_2O_2 /кг·год	133,3±10,3	145,4±8,4	127,2±6,9	115,4±8,3*
СОД, од.акт./г·хв	1011,0±78,7	1120,5±97,3	1085,3±110,5	914,2±93,4
Амідопірин, % 4-ААП	0,27±0,03	0,75±0,06*	0,15±0,01*	0,20±0,02*

Примітка.* – достовірність ($p < 0,05$) відносно контролю.

Таблиця 3 – **Зміни біохімічних показників мозку при введенні промедолу та лікувальному впливі амаранту**

Показники	Інтактні тварини	Введення промедолу	Введення промедолу+амарант	Введення амаранту
МДА, мМ/кг	1868,3±74,6	1415,6±86,4*	1877,4±95,3	1887,5±86,3
I_{AOA}	1,71±0,04	1,83±0,09	1,82±0,09	1,83±0,07*
K, мМ H_2O_2 /кг·год	2,42±0,08	3,41±0,12*	2,30±0,11	2,70±0,07*
СОД, од.акт./г·хв	908,3±84,5	1135,4±95,7*	870,5±71,3*	1159,2±102,5*

Примітка.* – достовірність ($p < 0,05$) відносно контролю.

Таблиця 4 – Зміни біохімічних показників у тканині серця при введенні промедолу та лікувальному впливі амаранту

Показники	Інтактні тварини	Введення промедолу	Введення промедолу+амарант	Введення амаранту
МДА, мМ/кг	941,8 ± 43,2	1043,5±46,4*	995,8 ± 69,4	955,7 ± 63,8
I _{АОА}	1,77 ± 0,08	1,32 ± 0,06*	1,52 ± 0,09*	1,74 ± 0,10
К, мМ Н ₂ О ₂ /кг-год	2,65 ± 0,13	3,25 ± 0,17*	2,64 ± 0,14	2,88 ± 0,12
СОД, од.акт./г-хв	855,2 ± 67,4	934,8 ± 95,7	465,9±55,2*	787,4 ± 61,5

Примітка.* – достовірність (p<0,05) відносно контролю.

промедолу супроводжується підвищенням майже втричі концентрації метаболіту амідопіріну (4-аміноантипіріну), що вказує на модифіковану введенням наркотичного препарату активацію систем мікросомального окислення (табл. 2).

Доцільно зазначити, що введення в складі амаранту есенціальних жирних кислот високої концентрації істотно не підвищує активність ліпоперекислення в жодному з досліджуваних середовищ. При цьому в мозку активуються ферменти антиокисної дії: каталаза – на 13%, СОД – на 30% (табл. 3). Крім того, суттєво підвищується, навіть щодо норми, стійкість еритроцитів до перекисного гемолізу (у 2,3 раза проти контролю), а також вміст β-ліпопротеїнів (табл. 1). Введення амаранту не підвищує потужність системи мікросомальних монооксигеназ, що разом із попередніми даними свідчить про фізіологічну природу цього коригувального чинника (табл. 2). Лікувальне введення амаранту в умовах кількарізних ін'єкцій промедолу видозмінює хід метаболічних перетворень у всіх досліджуваних середовищах відносно групи тварин із формуванням наркотичної залежності (табл. 1-4). Щодо вмісту МДА, то майже повністю нормалізувався цей показник при введенні олії майже у всіх досліджуваних тканинах. Це відбувається в умовах стабілізації ліпопротеїдних структур еритроцитів, судячи з вмісту β-ліпопротеїнів, а особливо – з різкого зниження величини перекисного гемолізу еритроцитів (табл.1). Останній показник може бути прогностично сприятливою характеристикою співвідношення систем вільнорадикального перекисного окислення, з залученням поліненасичених жирних кислот

фосфоліпідів клітинних та субклітинних мембран, та активності систем антиокислювального і антиперекисного захисту. На користь цього свідчить і той факт, що різке підвищення перекисної резистентності еритроцитів позитивно корелює з нормалізацією активності СОД і каталази крові (табл.1). Повернення до норми величини I_{АОА} у сироватці крові також вказує на стабілізацію клітинних структур, оскільки надмірне наростання індексу I_{АОА} може реалізуватися і за рахунок вимивання у кров антиоксидантів неферментативної природи.

Показовим є підвищення резистентності еритроцитів до перекисного гемолізу, що може бути не лише наслідком підтримання якісного та кількісного складу ліпопротеїдних мембран, насамперед, еритроцитів, а, в певній мірі, і мембран клітин різних функціональних органів та систем, але і відображенням забезпеченості їх антиоксидантами. Лікувальний ефект амаранту проявляється у підвищенні детоксикаційної здатності клітин печінки, що характеризуються позитивною динамікою змін систем мікросомального окислення.

ВИСНОВКИ. 1. Судячи з результатів досліджень, молекулярним механізмом впливу наркотичних речовин на біологічні мембрани є порушення у системі кисеньзалежних метаболічних реакцій, що специфічно проявляються у різних органах та системах.

2. Лікувальний ефект олії амаранту виявляється у стабілізації ліпопротеїдних комплексів клітинних та субклітинних структур, що характеризується відновленням до норми вмісту основних транспортних форм ліпідів та МДА на тлі нормалізації активності ферментативних систем антиоксидного захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаян Э.А., Гонопольский М.Х. Наркология. – М.: Медицина, – 1987. – 335 с.
2. Воробьева Т.М., Волошин П.В., Пайкова Л.Н. Нейробиология патологических влечений: алкоголизма, токсико- и наркоманий. – Харьков, 1993. – 176 с.

3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 241-242.

4. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – № 2. – С. 88-91.
6. Костюченко А.Л., Дьяченко П.К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. – С.Пб.: Деан, 1998. – 240 с.
7. Мартынюк В.Б., Ковальчук С.М., Тимочко М.Ф., Панасюк Е.Н. Индекс антиокислительной активности биологического материала // *Лаб. дело.* – 1991. – № 3. – С. 19-22.
8. Оболенцев Н.И., Михневич К.Г. Клиническая фармакология опиоидов // *Харьков. мед. журн.* – 1996. – № 1-2. – С. 36-38.
9. Пирожков С.В., Панченко Л.Ф. Молекулярные механизмы цито-токсичности наркотических лекарств // *Вопр. мед. химии.* – 1991. – **37**, № 2. – С. 2-10.
10. Покровский А.А., Абраров А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов // *Вопр. питания.* – 1964. – **23**, № 5. – С. 44-49.
11. Попов Т.А., Леоненко О.Б. Метод оценки оксидаз печени // *Гиг. и сан.* – 1977. – № 9. – С. 56-58.
12. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // *Лаб. дело.* – 1981. – № 4. – С. 209-211.
13. Тимочко М.Ф., Елісеева О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів, 1998. – 141 с.
14. Nestler E.L. Molecular mechanisms of drug addiction // *J. Neurosci.* – 1992. – **12**, № 7. – P. 2439-2450.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ ПРОМЕДОЛА И МАСЛА АМАРАНТА

Л.В. Панина, С.М. Ковальчук, Л.П. Козак, О.И. Терлецкая, Я.И. Алексевиц, И.Ф. Тимочко, А.М. Даниэль, О.Г. Мисаковец, Б.Г. Собетов
 ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

Исследовали активность реакций липопероксидации, систем антиоксидантной защиты, стойкость эритроцитов к перекисному гемолизу в условиях введения экспериментальным животным промедола и масла амаранта. Оценивали детоксицирующее свойство печени по выведению 4-аминоантипирина. Установили снижение уровня малонового диальдегида в мозге крыс, увеличение перекисного гемолиза эритроцитов на фоне активации перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а также нарушения отдельных звеньев антиоксидантной защиты в исследуемых тканях. Введение амаранта нормализует нарушенные в системе перекисное окисление липидов-антиоксидантная активность изменения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наркотическая интоксикация, промедол, масло амаранта, липоперокисление, антиоксидантная защита, детоксицирующее свойство.

PROMEDOL AND AMARANT OIL METABOLIC EFFECTS

L.V. Panina, S.M. Kovalchuk, L.P. Kozak, O.I. Terletska, Ya.I. Alexevych, I.F. Tymochko, A.M. Daniel, O.H. Mysakovets, B.H. Sobetov
 LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

The activity of lipid peroxidation and antioxidative defence system, erythrocyte resistance to peroxide hemolysis under promedol injections and amarant oil treatment of experimental animals was studied. We also evaluated detoxicant capability of liver by 4-aminoantipyrine clearance. It was determined the decrease of malondialdehyde level in rats brain, raising peroxide hemolysis of erythrocytes which were accompanied by activation of lipoperoxidation in serum and disorders of some links of antyoxidant defence in investigated tissues. Administration of amarant was shown to normalize the changes of lipid peroxydation-antioxidant activity system.

KEY WORDS: drug intoxication, promedol, amarant oil, lipoperoxydation, antioxidant activity, detoxicant capability

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ І СИНДРОМУ МЕМБРАНОДЕСТРУКТИВНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ПІД ВПЛИВОМ МАГНІТО-ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

С.І. Сміян, О.Й. Бакалюк, Н.Я. Панчишин

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Обстежено 82 хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), яким проводили традиційне лікування, крім цього, 36 із них пройшли курс позасудинного магнітолазерного опромінювання (МЛО) крові. Проведений аналіз результатів показав, що позасудинне МЛО крові у хворих на вовчакову нефропатію сприяє нормалізації деяких метаболічних процесів: зниженню концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів, корекції імунної реактивності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: системний червоний вовчак, перекисне окислення ліпідів, імунологічний статус, магнітолазерна терапія.

ВСТУП. Незважаючи на те, що системний червоний вовчак (СЧВ) інтенсивно вивчається протягом останніх 30 років, лікування цього захворювання все ще залишається важким завданням. Розробка нових методів лікування СЧВ утруднена у зв'язку з варіабельністю його перебігу, схильністю деяких його форм до тривалих, спонтанних ремісій, наявністю форм злоякісного, швидко прогресуючого, інколи блискавичного перебігу. Крім цього, вкажемо, що вже існуючі методи лікування і медикаментозні чинники мають значно виражені побічні прояви та ускладнення, що аргументує важливість чіткого визначення ступеня активності захворювання, характеру і стадії ураження різних органів та систем для призначення оптимально ефективною і водночас менш небезпечною своїми ускладненнями терапії [1, 3].

Враховуючи аутоімунний характер патології, зусилля дослідників спрямовані на комплексне вивчення різноманітних сторін функціонування імунної системи при СЧВ, що сприяє розшифруванню складних механізмів патогенезу захворювання і дозволяє вирішувати важливі завдання діагностики й вибору методу терапії. Вивчення динаміки імунологічних показників у процесі комплексної терапії СЧВ залишається актуальним і на сьогоднішній день [1, 4].

Слід підкреслити, що основними препаратами для лікування СЧВ залишаються кортикостероїди в різних модифікаціях, цитостатичні імунодепресанти, в основному

азатиоприн, циклофосфамід, а також 4-амінохінолінові похідні (плаквеніл, далагіл). Останнім часом отримали визнання методи так званого механічного очищення крові: плазмаферез, лімфаферез, імуносорбція та гемосорбція. Як додатковий засіб використовують нестероїдні протизапальні препарати [1, 3].

Протягом останнього десятиліття ряд дослідників цікавляться вивченням метаболічних аспектів патогенезу СЧВ, зокрема, синдрому мембранодеструктивних змін. У працях різних авторів переконливо показано, що перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке перебігає за вільнорадикальним принципом, є важливою причиною нестабільності клітинних мембран. Патогенетична роль надлишкової активності процесів вільнорадикального окислення органічних сполук в організмі вважається універсальним неспецифічним механізмом при низці захворювань, у тому числі й при СЧВ. Виснаження і зрив різних ланок антиоксидної системи захисту призводять до підвищення інтенсивності вільнорадикального окислення і певною мірою визначають характер того чи іншого патологічного процесу.

Можна припустити, що застосування препаратів або методик, які можуть позитивно впливати на порушені при СЧВ процеси вільнорадикального окислення ліпідів, буде сприяти підвищенню ефективності основного курсу лікування, продовженню клінічної ремісії.

Вищенаведене стало основою для вивчення нами клінічної ефективності магнітолазерної терапії (МЛТ) при лікуванні

СЧВ. В експериментальних дослідженнях з вивчення впливу інфрачервоного лазерного опромінювання було виявлено, що в основі його дії лежать посилення тканинного дихання, збільшення інтенсивності обмінних процесів, нормалізація проникності судинно-тканинних бар'єрів, посилення проліферативних процесів у сполучній тканині, стимуляція окисно-відновних процесів, загальних та місцевих факторів імунної реактивності [2, 5, 6].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 82 хворих (68 жінок та 14 чоловіків) у віці від 16 до 65 років із достовірним діагнозом СЧВ за критеріями Американської ревматологічної асоціації (1982). Розподіл хворих на групи проводили залежно від характеру перебігу і ступеня активності процесу на основі критеріїв Інституту ревматології АМН СРСР (1982). Гострий перебіг відзначено у 8 хворих, підгострий – у 17, хронічний – у 57. Високий (III) ступінь активності був у 10, помірний (II) – у 53, мінімальний (I) – у 19 хворих.

Ураження нирок констатовано в 75 хворих: у 18 із них – у вигляді активного вовчакового нефриту з нефротичним синдромом, у 35 – активного вовчакового нефриту з сечовим синдромом та у 22 – ізольованого сечового синдрому. В більшості хворих зареєстровано зміни, які додатково характеризували активність захворювання: анемія (62%), лейкопенія (17%), збільшення швидкості зсідання еритроцитів (78%).

Усім хворим проводили детальне клінічне та лабораторне обстеження. Стан антиоксидантної системи оцінювали шляхом визначення кількості сульфгідрильних груп (SH-груп) в еритроцитах. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за рівнем малонового діальдегіду та дієнових кон'югат поліненасичених вищих жирних кислот у мембранах еритроцитів із використанням спектрофотометричного методу [7].

Імунологічний статус оцінювали за загальноприйнятною методикою [8] за загальною

кількістю Т- і В-лімфоцитів (Т-л, В-л) і їх субпопуляцій, а також за рівнем в плазмі крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [9]. За норму взято дані імунограми, отримані у 20 донорів.

Усі пацієнти отримували традиційну терапію, яка включала, залежно від ступеня активності процесу, глюкокортикостероїдні та нестероїдні протизапальні препарати, цитостатичні, антикоагулянтні та симптоматичні засоби у відповідних дозах (I група). Крім того, 36 пацієнтам (II група) провели курс магнітолазерної терапії (МЛТ). Для комбінованого позасудинного опромінювання крові використали напівпровідниковий магнітолазер "Луч-2" інфрачервоного спектра дії з довжиною хвилі 0,85 мкм, щільністю потоку потужності 25 мВт/см², постійним магнітним полем з індукцією 25-30 мТ. Тривалість впливу на кубітальну вену складала 15 хв щоденно. Курс лікування – 8-10 сеансів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати порівняльного аналізу у виділених групах представлені в таблиці 1. Як видно з таблиці 1, групи суттєво не відрізнялися за клінічними проявами вовчакового процесу, віком хворих, активністю захворювання, інтенсивністю стероїдної та цитостатичної терапії. Показано, що під впливом традиційного лікування у хворих на СЧВ позитивна динаміка об'єктивних та суб'єктивних даних основного захворювання та проявів супутньої нефропатії спостерігалася переважно на 12-14 день лікування: дещо зменшувалися клінічні прояви нефропатії (біль у попереку, набряки) й ураження інших органів та систем (поліартралгії та поліартрити, поліневрити, задишка та біль у ділянці серця). Разом із тим, у цій групі хворих спостерігалася лише тенденція до нормалізації показників концентрації ЦІК.

У всіх хворих II групи уже після 3-5 сеансів МЛГ відзначено позитивну динаміку ряду клінічних симптомів: зниження рівня протеїнурії

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика хворих на СЧВ з різними клінічними проявами порушення імунітету (M ± m)

Група хворих	Число хворих			Середній вік, роки	Ступінь активності СЧВ	Т-л, %	В-л, %	ЦІК, у.о.
	всього	чоловіки	жінки					
Контроль	20	10	10	36,1 ± 2,5	-	52,6 ± 1,2	23,7 ± 1,5	96,0 ± 4,2
До лікув.	82	14	68	36,6 ± 3,5	I – III	42,8 ± 0,2*	28,4 ± 0,5*	185,8 ± 4,1*
I	46	7	39	36,2 ± 4,0	I – III	42,0 ± 0,3**	29,9 ± 0,4**	168,2 ± 5,8**
II	36	7	29	37,1 ± 3,0	I – III	49,1 ± 0,5**	25,6 ± 0,7**	92,4 ± 1,2**

Примітка. * – різниця достовірна відносно контрольної групи хворих;
** – різниця достовірна відносно показників до лікування.

та артеріального тиску (систоличного – на 21,6%, діастолічного – на 23,3%), зменшення ступеня активності процесу. Одночасно відбувались позитивні зміни показників імунної реактивності, що проявлялось швидшим та достовірним збільшенням загальної кількості Т-л (від $42,8 \pm 0,2\%$ до $49,12 \pm 0,50\%$), зменшенням рівня В-л (від $28,4 \pm 0,5\%$ до $25,6 \pm 0,7\%$) та ЦІК (від $185,8 \pm 4,1$ до $92,4 \pm 1,2$ у.о.) ($p < 0,05$).

При вивченні вільнорадикального окислення у хворих на СЧВ було виявлено підвищення рівня ПОЛ, порівняно з контролем. Відомо, що швидкість і регуляція ПОЛ визначаються станом антиоксидантної системи.

У нашому дослідженні встановлено, що МЛТ знижувала активність ПОЛ (табл. 2). Це підтверджує дані інших дослідників, що позасудинне магнітолазерне опромінювання

крові може вважатися немедикаментозним мембранопротектором, здатним позитивно впливати на процеси ПОЛ та активність антиоксидантної системи захисту.

Підсумовуючи вищесказане, відзначимо певний клінічний ефект від використання МЛТ у комплексному лікуванні хворих на СЧВ. Це дозволяє констатувати, що загострення процесу, яке виникає на тлі застосування підтримуючих доз стероїдів, можна блокувати за допомогою МЛТ без збільшення дози гормонів, що особливо важливо для хворих, у яких збільшення дози глюкокортикостероїдів супроводжується розвитком побічних проявів та ускладнень. Безумовною перевагою застосовуваного нами лікування таких хворих є відсутність побічних проявів, добре сприйняття процедури, можливість її використання при будь-якому ступені активності процесу.

Таблиця 2 – Показники ПОЛ і стану АОСЗ у хворих на СЧВ, лікованих МЛТ ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Лікування	До лікування	Р 1	Після лікування	Р 2	Р 3
Малоновый діальдегід, мкмоль/л	$2,25 \pm 0,09$	ЗПТ	$3,94 \pm 0,25$	*	$3,29 \pm 0,22$	*	
		ЗПТ + МЛТ	$3,78 \pm 0,09$	*	$2,44 \pm 0,05$		*
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	$16,12 \pm 0,03$	ЗПТ	$19,91 \pm 0,40$	*	$19,06 \pm 0,30$	*	
		ЗПТ + МЛТ	$18,60 \pm 0,10$	*	$17,47 \pm 0,07$	*	*
Глутатіон відновлений, ммоль/л	$1,28 \pm 0,03$	ЗПТ	$1,21 \pm 0,02$		$1,25 \pm 0,01$		
		ЗПТ + МЛТ	$1,22 \pm 0,01$		$1,28 \pm 0,03$		

Примітка. * – достовірність різниці показників: Р 1 – контрольної групи і групи пацієнтів до лікування; Р 2 – контрольної групи і групи пацієнтів після лікування; Р 3 – до та після лікування; ЗПТ – загальноприйнята терапія.

ВИСНОВКИ. 1. При СЧВ спостерігається дисбаланс у функціональному стані Т- і В-систем імунітету, який поєднується з активацією процесів ПОЛ.

2. Застосування МЛТ у комплексному лікуванні хворих на СЧВ сприяє підвищенню

ефективності стаціонарного етапу реабілітації за рахунок значного позитивного впливу на функціональний стан Т- та В-систем імунітету та процеси вільнорадикального окислення ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Бажанов Н.Н., Петухова Н.В. Некоторые вопросы диагностики и тактики ведения больных системной красной волчанкой // Клини. мед. – 1990. – **68**, № 1. – С. 124-130.

2. Гринштейн Ю.И., Захаров В.Г. Опыт применения эндоваскулярного облучения крови светом гелий-неонового лазера у больных с хроническим гломерулонефритом и нарушением функции почек // Тер. архив. – 1992. – **64**, № 8. – С. 57-59.

3. Дядык А.И., Василенко И.В., Синяченко О.В. и др. Патогенетическая терапия волчаночного гломерулонефрита // Тер. архив. – 1992. – **64**, № 8. – С. 119-123.

4. Денисюк В.Г., Ганджа І.М. Посібник з клінічної лабораторної діагностики. – К.: Здоров'я, 1992. – С. 189-218.

5. Тареева И.Е., Швецов М.Ю., Кутырина И.М., Герасименко О.И. Гемодинамические механизмы прогрессирования волчаночного нефрита // Тер. архив. – 1998. – **70**, № 6. – С. 11-14.

6. Яременко О.Б. Кінетика сорбції на імуносорбенті циркулюючих імунних реактантів з крові хворих на системний червоний вовчак // Лік. справа. – 1998. – № 8. – С. 65-69.

7. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease // Kidney Int. – 1971. – № 39. – P. 169-183.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ПРИ ФОРМУВАННІ ПОСТІНФАРКТНОГО СЕРЦЯ

О.Б. Синовєрська, І.П. Вакалюк, А.О. Клименко
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У 32 хворих на інфаркт міокарда (ІМ) та хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) вивчено особливості метаболічних змін, властивих перебігу постінфарктного періоду. Встановлено, що поєднана терапія еналаприлом та тіотриазоліном забезпечує оптимальну метаболічну адаптацію кардіопульмональної системи за умов формування постінфарктного серця у хворих на ХОБ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, постінфарктне серце, хронічний обструктивний бронхіт, еналаприл, тіотриазолін.

ВСТУП. Вирішальним чинником сприятливого перебігу постінфарктного періоду є відновлення скоротливої функції лівого шлуночка (ЛШ), що можливо при адаптації серця до функціонування в якісно нових умовах [4, 6]. Поєднання ІХС та ХОБ зумовлює каскад біохімічних, морфологічних та функціональних патологічних змін, які визначають особливості клініки та перебігу обох захворювань при їх поєднанні. В останнє десятиріччя встановлено нові ланки в патогенезі формування постінфарктного серця та ХОБ, перебігу відновних процесів та розвитку ускладнень. Зокрема, важливу роль відіграють перекисне окислення ліпідів та зрушення в їх обміні, ренін-ангіотензинові механізми, гемореологічні властивості, особливості колагенотворення тощо [1, 2, 7].

Метою роботи було вивчення особливостей впливу терапії еналаприлом та тіотриазоліном на перебіг ІХС, зокрема постінфарктного періоду, у хворих на супровідний ХОБ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Спостерігали за 22 хворими на ІМ і ХОБ та 10 пацієнтами лише з ІМ, які перенесли Q-QS-інфаркт міокарда. Дослідження починали проводити через 28-30 днів після виникнення ІМ, тобто за умов власне постінфарктного періоду. Вік хворих становив $(52,4 \pm 11,2)$ років. Обстежено 3 жінки та 29 чоловіків.

При обстеженні пацієнтів користувалися загальноклінічними (загальний аналіз крові, визначення біохімічних показників) та спеціальними лабораторними методиками.

© О.Б. Синовєрська, І.П. Вакалюк, А.О. Клименко, 2000.

Агрегатні властивості крові оцінювали за функціональною активністю тромбоцитів, зокрема здатністю їх до агрегації, яка індукувалася адреналіном (1,3 мкмоль/л). Аналізували розподіл тромбоцитів та їх агрегатів за величиною на аналізаторі "Laborscale Analyser Psa-I" ("Medicor", Угорщина).

Щоб оцінити стан згортальної системи крові, визначали такі показники коагулограми: вміст фібриногену в сироватці крові, протромбіновий індекс та гематокрит. Стан еритроцитів як основного донора тканинного кисню оцінювали, визначаючи їх загальну кількість із використанням уніфікованого методу підрахунку в лічильній камері та загальний об'єм еритроцитів (гематокритну величину) уніфікованим мікрометодом.

Вміст холестерину (ммоль/л) у сироватці крові визначали за реакцією з оцтовим ангідридом за методом ІІса (1962), ліпопротеїдів низької густини (β -ЛП) та триацилгліцеринів (ТГ) – за допомогою стандартних діагностичних наборів "Біо-Ла-Тест" ("Lachema", Чехія).

Інтенсивність вільнорадикальних процесів у сироватці крові й відносну кількість гідроперекисів оцінювали шляхом визначення надслабкого світіння сироватки крові за характеристиками спонтанної та індукованої хемілюмінесценції (Т.Б. Атанаєв и соавт., 1990). Стан антиоксидантної системи організму оцінювали за активністю ферментів-інгібіторів ліпідної пероксидації (каталази, церулоплазміну) в сироватці крові та рівнем насиченості трансферину плазми крові залізом (Г.О. Бабенко, 1968).

Антиоксидант тіотриазолін призначали по 0,1 г 3 рази на добу після їди. Курс терапії становив 25-30 днів. Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту еналаприл рекомендували приймати двічі на добу (зранку і ввечері) після їди в добовій дозі 12,5-25,0 мг впродовж 2-3 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз отриманих результатів довів виражений гіполіпідемічний ефект терапії тіотриазоліном та еналаприлом (табл. 1). У хворих на ІМ та ХОБ рівень холестерину достовірно зменшився. Крім того, слід зазначити, що отримані в результаті лікування показники холестерину плазми крові у хворих із поєднаною патологією достовірно не відрізнялися від показників здорових осіб.

Рівень β -ЛП у пацієнтів з ІМ зменшився від (5405,33 \pm 122,70) ммоль/л до (4904,67 \pm 90,66) ммоль/л ($p < 0,01$). У хворих на ІМ та ХОБ рівень β -ЛП у результаті проведеної терапії також достовірно знизився ($p < 0,02$).

У хворих на ІМ та ХОБ вміст тригліцеридів (ТГ), складаючи до лікування (1,08 \pm 0,05) ммоль/л, після лікування становив (0,95 \pm 0,04) ммоль/л ($p < 0,05$), що достовірно не відрізнялося від показників здорових осіб.

Аналіз показників прокоагулянтної системи (табл. 2) показав ефективність застосування такої медикаментозної комбінації в плані нормалізації гемореологічних властивостей. Так, показник протромбінового

індексу достовірно зменшився як у хворих на ІМ, так і в пацієнтів із поєднаною патологією. У хворих на ІМ та ХОБ цей показник після лікування практично наблизився до норми ($p_N > 0,2$). У хворих лише на ІМ отриманий у результаті лікування показник був вірогідно нижчим за такий у пацієнтів із ССН ($p < 0,001$), а також за показники, визначені у здорових осіб ($p_N < 0,05$).

Рівень фібриногену під впливом терапії еналаприлом та тіотриазоліном теж зазнав значних коливань, що були достовірними як у хворих на ІМ, так і у хворих на ІМ та ХОБ ($p < 0,001$). Підтвердженням ефективності впливу цих препаратів на рівень фібриногену є й те, що отримані показники стали достовірно нижчими за такі, визначені у хворих із ССН ($p < 0,01$), та зрівнялися з показником у хворих на ХОБ ($p > 0,5$). Така ж тенденція спостерігалася і в динаміці показника гематокриту. Обраний медикаментозний підхід виявився найбільш ефективним у плані нормалізації тромбоцитарної ланки прокоагулянтної системи.

Динаміка показників каталази плазми крові (табл. 3) була однаково достовірною в обох клінічних групах. Крім того, слід зазначити, що отримані в результаті лікування показники активності каталази крові у хворих на ІМ достовірно не відрізнялися від показників здорових осіб ($p_N > 0,1$) та були достовірно вищими, ніж у пацієнтів із ССН ($p < 0,02$), тобто чітко констатовано нормалізацію даного

Таблиця 1 – Показники ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічний обструктивний бронхіт, лікованих еналаприлом та тіотриазоліном (М \pm m)

Показник	Хворі на ІМ (n=10)		Хворі на ІМ та ХОБ (n=22)		Здорові (n=10)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Холестерин, ммоль/л	5,09 \pm 0,14	4,61 \pm 0,08 $p < 0,01$ $p_{\text{ССН}} > 0,2$ $p_N < 0,001$	4,47 \pm 0,12	4,02 \pm 0,08 $p < 0,01$ $p_{\text{ССН}} < 0,02$ $p_{\text{ХОБ}} < 0,05$ $p_N > 0,2$	3,80 \pm 0,17
ТГ, ммоль/л	1,09 \pm 0,05	0,93 \pm 0,04 $p < 0,02$ $p_{\text{ССН}} < 0,001$ $p_N > 0,2$	1,08 \pm 0,05	0,95 \pm 0,04 $p < 0,05$ $p_{\text{ССН}} < 0,001$ $p_{\text{ХОБ}} < 0,05$ $p_N > 0,5$	0,98 \pm 0,06
β -ЛП, ммоль/л	5405,33 \pm 122,70	4904,67 \pm 90,66 $p < 0,01$ $p_{\text{ССН}} > 0,1$ $p_N < 0,001$	4842,85 \pm 101,79	4378,57 \pm 131,73 $p < 0,02$ $p_{\text{ССН}} > 0,1$ $p_{\text{ХОБ}} < 0,001$ $p_N < 0,001$	3602,00 \pm 99,12

Примітка. Тут і в наступних таблицях: p – достовірність змін порівняно з показниками до лікування;
 $p_{\text{ССН (ХОБ)}}$ – достовірність змін порівняно з відповідними показниками при стабільній стенокардії напруги (хронічному обструктивному бронхіті);
 p_N – достовірність змін порівняно з показниками здорових осіб.

показника. За умов поєднання ІМ з ХОБ при застосуванні еналаприлу і тіотриазоліну вдалося отримати значення активності каталази, які, залишаючись дещо нижчими за норму ($p_N < 0,01$), все ж таки були достовірно вищими, ніж при ХОБ ($p < 0,01$). Такі зміни спостерігалися і з боку трансферину. Так, у процесі лікування тіотриазоліном та еналаприлом активність трансферину в групі хворих на ІМ зросла на 10,2%, а в осіб з ІМ та ХОБ – на 18,6% ($p < 0,01$).

Результати хемілюмінесцентного дослідження (табл. 4) довели ефективність обраного медикаментозного підходу у хворих як однієї, так і іншої клінічних груп. Зокрема, показник латентного періоду індукованої іонами заліза хемілюмінесценції (t, с) в пацієнтів з ІМ в

результаті терапії зріс від (236,28±9,24) с до (325,41±14,90) с ($p < 0,001$). У хворих із поєднаною патологією вдалося досягнути навіть більш вагомих результатів. Так, показник t у пацієнтів із ІМ та ХОБ, складаючи до лікування (178,25±8,56) с, після лікування становив (358,31±11,80) с ($p < 0,001$).

Підтвердженням впливу тіотриазоліну та еналаприлу на антиоксидну активність сироватки крові пацієнтів із ІМ та ХОБ є аналіз динаміки показника світлосуми індукованої іонами заліза хемілюмінесценції (SFe²⁺, імп/с). Рівень цього показника, складаючи до лікування (106,28±3,08) імп/с, після лікування становив (118,28±2,94) імп/с ($p < 0,02$). У пацієнтів лише із ІМ динаміка показника SFe²⁺ не була достовірною ($p > 0,1$).

Таблиця 2 – Показники прокоагулянтної системи крові у хворих на інфаркт міокарда та хронічний обструктивний бронхіт, лікованих еналаприлом та тіотриазоліном (M±m)

Показник	Здорові (n=10)	Хворі на ІМ (n=10)		Хворі на ІМ та ХОБ (n=22)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Протромбіновий індекс, %	82,12±0,65	82,69±0,60	80,34±0,40 $p < 0,01$ $p_N < 0,05$ $p_{ССН} < 0,001$	84,23±0,85 $p < 0,01$	81,12±0,65 $p_N > 0,2$ $p_{ССН} < 0,01$ $p_{ХОБ} < 0,001$
Фібриноген, мг%	2,61±0,13	3,56±0,08	2,94±0,07 $p < 0,001$ $p_N < 0,05$ $p_{ССН} < 0,01$	3,86±0,10 $p < 0,001$	3,06±0,06 $p_N < 0,01$ $p_{ССН} < 0,05$ $p_{ХОБ} > 0,5$
Гематокрит, г/л	0,410±0,008	0,490±0,006	0,460±0,004 $p < 0,001$ $p_N < 0,001$ $p_{ССН} < 0,001$	0,480±0,008 $p < 0,01$	0,450±0,005 $p_N < 0,001$ $p_{ССН} < 0,001$ $p_{ХОБ} < 0,01$
Індекс АТ, %	40,48±2,23	46,60±1,24	38,12±1,28 $p < 0,001$ $p_N > 0,2$ $p_{ССН} > 0,2$	47,07±1,38 $p < 0,01$	39,87±1,28 $p_N > 0,5$ $p_{ССН} > 0,5$ $p_{ХОБ} < 0,05$

Таблиця 3 – Показники системи антиоксидного захисту у хворих на інфаркт міокарда та хронічний обструктивний бронхіт, лікованих еналаприлом і тіотриазоліном (M±m)

Показник	Хворі на ІМ (n=10)		Хворі на ІМ та ХОБ (n=20)		Норма
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Каталаза, мг Н ₂ О ₂ /мкл	8,090±0,380	10,520±0,570 $p < 0,02$ $p_N > 0,1$ $p_{ССН} < 0,01$	7,440±0,390	9,320±0,400 $p < 0,02$ $p_N < 0,01$ $p_{ССН} > 0,1$ $p_{ХОБ} < 0,01$	11,590±0,522
Трансферин ум. од,	0,167±0,005	0,186±0,004 $p < 0,01$ $p_N > 0,2$ $p_{ССН} < 0,001$	0,136±0,008	0,167±0,007 $p < 0,01$ $p_N > 0,05$ $p_{ССН} > 0,05$ $p_{ХОБ} > 0,2$	0,182±0,004
Церулоплазмін, ум. од	39,070±1,900	31,750±1,790 $p < 0,05$ $p_N < 0,05$ $p_{ССН} < 0,05$	44,170±2,040	33,410±0,890 $p < 0,001$ $p_N < 0,001$ $p_{ССН} < 0,05$ $p_{ХОБ} > 0,05$	27,040±0,986

Таблиця 4 – Показники хемілюмінесценції сироватки крові хворих на інфаркт міокарда та хронічний обструктивний бронхіт, лікованих еналаприлом та тіотриазоліном (M±m)

Показник	Здорові (n=10)	Хворі на ІМ (n=10)		Хворі на ІМ та ХОБ (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
S _{схл} , імп/с	44,92±2,70	87,24±1,92	88,36±2,10 p>0,5 p _N <0,001	92,78±1,89	93,28±1,84 p>0,5 p _N <0,001
SFe ²⁺ , імп/с	54,38±2,80	125,38±3,04	132,64±2,86 p>0,1 p _N <0,001	106,28±3,08	118,28±2,94 p<0,02 p _N <0,001
hFe ²⁺ , ум. од.	58,00±3,20	138,62±3,10	92,80±2,99 p<0,001 p _N <0,001	159,67±3,04	150,23±3,01 p>0,05 p _N <0,001
t, с	421,30±18,24	236,28±9,24	325,41±14,90 p<0,001 p _N <0,001	178,25±8,56	358,31±11,80 p<0,001 p _N <0,02

Що стосується впливу терапії тіотриазоліном та еналаприлом на стан ПОЛ, то ефективність її не можна оцінити однозначно. При аналізі динаміки показника S_{схл} у пацієнтів обох клінічних груп помітили незначне зростання його рівня в результаті проведеного лікування. Проте така динаміка була недостовірною (p>0,5) і, вочевидь, не могла призвести до значного зростання рівня гідроперекисів, тобто вираженої активації процесів ПОЛ. Підтвердженням цього є і аналіз зміни амплітуди швидкого спалаху індукованої іонами заліза хемілюмінесценції. Щодо цього показника, то достовірно знижувався його рівень у пацієнтів із ІМ (від (138,62±3,10) імп/с до (92,80±2,99) імп/с) (p<0,001). Таким чином, можна стверджувати, що терапія тіотриазоліном та еналаприлом позитивно впливає і на стан процесів ПОЛ.

Поєднана патологія, яка включає ІХС, зокрема ІМ, та хронічні обструктивні захворювання легень, а саме ХОБ, – це особливий патологічний стан, що визначається різними патологічними ланками виникнення і становлення вказаних захворювань. Разом із тим, становленню постінфарктного серця та перебігу ХОБ властива низка спільних механізмів розвитку [1, 7]. Таке поєднання створює каскад патологічних зрушень, які, з одного боку, поглиблюють тяжкість перебігу кожного із захворювань, а з іншого – визначають ряд

своєрідних клінічних та біохімічних змін. Отримані нами результати обґрунтовують доцільність застосування еналаприлу та тіотриазоліну з метою патогенетичної терапії у хворих на ІМ та ХОБ [3].

Зважаючи на те, що в пацієнтів із поєднаною патологією вихідні структурно-метаболічні зміни були глибшими, в них не завжди вдавалося досягнути такого ж ефекту, як у хворих лише на ІМ. Хоча динаміка ряду показників у пацієнтів із ІМ та ХОБ була навіть більш яскравою. Це свідчить про невичерпні адаптаційні резерви організму та правильність підбору медикаментозних середників [5].

ВИСНОВКИ. 1. Наявність патогенетично поєднаної кардіопульмональної патології зумовлює меншу податливість патологічних змін під час коригувальної терапії.

2. Комплексне оцінювання впливу поєднаної терапії еналаприлом та тіотриазоліном показало значну ефективність застосування такого лікування у хворих на ІМ та ХОБ. Реалізація цього впливу поширюється на основні патогенетичні ланки виникнення та розвитку патологічних змін при ІХС та ХОБ.

3. Використання антиоксиданта тіотриазоліну в комплексі з еналаприлом дозволяє досягнути чіткої позитивної динаміки системи ПОЛ-антиоксиданти, стану згортальної системи крові та основних ланок ліпідного обміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александров А.Л., Дундуков Н.Н. Изменение функции миокарда при нарастающей гипоксии // Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – С.-Пб.: Медицина, 1992. – С. 494.

2. Сакс В.А., Коноров Е.А., Григорянц Р.А., Беленков Ю.Н. Биохимия нормального и ишемизированного кардиомиоцита: современное состояние исследований // Кардиология. – 1992. – 32, № 3. – С. 82-91.

ОКИСЛЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ АНТИОКСИДНИХ ФЕРМЕНТІВ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОПРОМІНЕННЯ ТА ДІЇ НАСТОЯНКИ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ

Н.П. Григор'єва, І.М. Яремій, І.Ф. Мещишен
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Вивчено ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ), супероксид-дисмутазу, каталазу і глутатіонпероксидазу активність крові щурів на 7 добу після їх одноразового опромінення в дозі 0,5 Гр. Показано істотне збільшення альдегідо- та кетонпохідних нейтрального й основного характеру, зміну активності ферментів антиоксидного захисту в крові опромінених тварин. Встановлено, що введення шурам настоянки арніки гірської запобігає радіаційно-індукованим порушенням окисдно-антиоксидного гомеостазу, зокрема підвищенню в крові вмісту продуктів ОМБ та зниженню супероксиддисмутазної, каталазної та глутатіонпероксидазної активності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: опромінення дозами малої потужності, окислювальна модифікація білків, антиоксидні ферменти, настоянка арніки гірської.

ВСТУП. Одним із молекулярних механізмів пошкоджуючої дії іонізуючого опромінення є підвищення в тканинах організму концентрації активних форм кисню (АФК) і формування так званого "оксидантного стресу" [4, 11].

Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення [1, 9, 11, 13, 19, 20] про те, що надлишок в організмі АФК не лише призводить до посилення перебігу в тканинах процесів пероксидного окислення ліпідів біомембран, але й викликає окислювальну модифікацію білків, особливо ферментів, що спричиняє порушення їх структури та функцій.

Раніше нами було показано антиоксидні властивості настоянки арніки гірської [12]. Метою даного експериментального дослідження стало дослідження взаємозв'язку між радіаційно-індукованою окислювальною модифікацією білків та активністю основних ферментів антиоксидного захисту (супероксид-дисмутази (СОД), каталази і глутатіонпероксидази (ГП)) у крові щурів на 7 добу після їх одноразового опромінення в дозі 0,5 Гр та коригувальних можливостей за даних умов спиртової настоянки із суцвіть арніки гірської (1:10).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 140-145 г, яких утримували в стандартних

умовах та на раціоні віварію. Опромінення тварин проводили рентгенівським діагностичним апаратом "12П6" одноразово в сумарній дозі 0,5 Гр за таких умов: напруга – 40 кВ, сила струму 80 мА, фільтри – 0,5 мм Сu, шкірно-фокусна відстань – 40 см, потужність дози – 1 Р/с. Апарат, який використовували, був пристосований до наших потреб, рівномірність опромінення контролювали за допомогою дозиметра. Тварин опромінювали в спеціальних клітках по 5 у кожній серії, що давало можливість розташувати щурів у межах фокусної плями рентгенапарату. Настоянку арніки гірської (НАГ) вводили щоденно внутрішньошлунково в дозі 0,2 мл/кг.

Дослідних щурів розділили на 3 групи: 1 – опромінені, 2 – приймали НАГ протягом 7 днів після опромінення, 3 – приймали НАГ протягом 7 днів до та 7 днів після опромінення. Контрольну групу становили інтактні щурі.

Тварин забивали декапітацією під легким ефірним наркозом на 7 день після опромінення. Кров забирали в присутності ЕДТА в концентрації 1 мг/мл цільної крові. Визначали активність СОД [5], каталази [7] та ГП [3] у гемолізатах крові (1:10). Окислювальну модифікацію білків плазми крові щурів визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином. Про ступінь ОМБ судили за утворенням альдегідних і кетонних груп у радикалах залишків аліфатичних амінокислот

© Н.П. Григор'єва, І.М. Яремій, І.Ф. Мещишен, 2000.

білків плазми крові. Альдегідо- і кетонпохідні нейтрального характеру реєстрували за оптичною густиною при 370 нм, основного – при 430 нм [8]. Одержані експериментальні дані обробляли статистично [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з отриманими результатами (табл. 1), на 7 день після одноразового опромінення щурів у дозі 0,5 Гр в їх крові вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру підвищувався на 28%, а основного – на 22%, порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про значне пошкодження активними формами кисню білкових молекул.

Опромінення викликало пригнічення активності окремих ланок антиоксидного захисту (табл. 2). Так, у крові опромінених щурів спостерігали зниження активності основних антиоксидних ферментів (супероксиддисмутази – на 11%, каталази – на 27%, глутатіонпероксидази – на 13%) порівняно з тваринами контрольної групи.

Окислювальній модифікації білків [9, 21] піддаються, насамперед, металоензими, які мають в активному центрі металозв'язувальну ділянку і містять іони металів із змінною валентністю (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, цитохром Р-450). Будь-яка система, що утворює H_2O_2 і відновлює Fe^{3+} до Fe^{2+} або Cu^{2+} до Cu^+ , може викликати вибірккову модифікацію білків, які мають металозв'язувальну ділянку

[21]. Можливо, однією з вірогідних причин зниження активності СОД, каталази та глутатіонпероксидази за умов оксидантного стресу (зокрема дії іонізуючого опромінення) може бути окислювальна модифікація білків-ферментів, яка відбувається в результаті дії на ферменти надлишку активних форм кисню і призводить до повної чи часткової втрати ними каталітичних властивостей.

Введення опроміненним щурам з метою корекції пострадіаційних порушень оксидно-антиоксидної рівноваги настоянки арніки гірської, яка, як відомо [10], містить велику кількість природних антиоксидантів, сприяло покращанню досліджуваних показників. Так, ступінь ОМБ плазми крові у групі тварин, які приймали настоянку арніки щоденно протягом 7 днів після опромінення, виявився дещо нижчим, ніж у тварин які не отримували препарат (вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру – на 15%, основного – на 12%). Активність СОД, каталази і ГП у крові щурів була на рівні тварин контрольної групи.

Ще ефективнішим виявилось застосування настоянки арніки з лікувально-профілактичною метою (протягом 7 днів до та 7 днів після опромінення). Усі досліджувані показники оксидної та антиоксидної систем у крові тварин даної групи не відрізнялися від таких у інтактних щурів, що, на нашу думку, свідчить про високі радіопротекторні можливості даного препарату.

Таблиця 1 – Вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального й основного характеру в плазмі крові щурів за умов одноразового опромінення в дозі 0,5 Гр та дії настоянки арніки гірської ($M \pm m$; $n=8-12$)

Групи тварин, умови досліджу	Досліджувані показники, одиниці вимірювання	
	ОМБ, $E_{370}/г$ білка	ОМБ, $E_{430}/г$ білка
Контроль (інтактні щури)	27,39±1,21	19,67±1,27
Опромінення	38,20±1,94*	24,93±1,42*
Опромінення+НАГ	32,24±2,07 ¹	22,47±1,12
НАГ+опромінення+НАГ	25,64±1,05 ¹	17,41±0,99 ¹

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – достовірні зміни досліджуваних показників, порівняно з контролем ($p < 0,05$);

¹ – достовірні зміни досліджуваних показників порівняно з групою нелікованих тварин.

Таблиця 2 – Супероксиддисмутазна, каталазна та глутатіонпероксидазна активність крові щурів за умов одноразового опромінення в дозі 0,5 Гр та дії настоянки арніки гірської ($M \pm m$; $n=8-12$)

Групи тварин, умови досліджу	Досліджувані показники, одиниці вимірювання		
	Супероксиддисмутаза, Од/мл крові	Каталаза, мкмоль/хв · гHb	Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв · мл крові
Контроль (інтактні щури)	35,04±1,48	134,64±15,40	22,67±0,87
Опромінення	31,58±0,81*	98,65±6,70*	19,16±1,20*
Опромінення+НАГ	34,51±0,77 ¹	137,01±16,70 ¹	22,38±1,70
НАГ+опромінення+НАГ	35,82±0,81 ¹	141,53±18,57 ¹	23,34±0,81 ¹

Вважають [9, 19], що загальновідомі антиоксиданти не ефективні при окислювальній модифікації білків. Проте, M.R. Kelly et al., 1997 [17] показали, що мелатонін гальмує окислення ліпопротеїнів низької щільності. V. Gundimeda та S.K. Hara, 1993 [15] вважають, що ретиноїди можуть безпосередньо захищати регуляторний домен протеїнази С від окислювальної модифікації. Нами показано нормалізуючий вплив настоянки арніки на ступінь окислювальної модифікації білків плазми крові за умов одноразового опромінення тварин дозами низької потужності, що може бути пов'язано зі здатністю окремих її компонентів (флавоноїдів, поліфенолів, сесквітерпенів, β -каротину) зменшувати в тканинах концентрацію АФК, діючи як "пастки"

вільних радикалів та зв'язуючи надлишок іонів металів зі змінною валентністю.

ВИСНОВКИ. 1. Одноразове опромінення щурів у дозі 0,5 Гр супроводжується суттєвим зростанням ступеня окислювальної модифікації білків плазми крові та погіршенням функціонування систем антиоксидантного захисту.

2. Попереднє введення щурам настоянки арніки гірської запобігає радіаційно-індукованим порушенням оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зокрема під-вищенню в крові вмісту продуктів окислювальної модифікації білків та зниженню супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази активності крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Михосоев И.М. Модификация белков активным кислородом и их распад // Биохимия. – 1998. – **54**, № 2. – С. 179-186.
2. Верховляд И.Н., Цудзевич Б.А., Кудряшов Ю.Б. Содержание некоторых продуктов перекисного окисления липидов, свободных жирных кислот и активности каталазы в ряде органов и тканей крыс // Радиобиол. – 1991. – **31**, № 5. – С. 668-672.
3. Геруш І.В., Мещишен І.Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Вісн. пробл. біол. та мед. – 1998. – №7. – С. 10-15.
4. Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Конопля Е.Ф. и др. Некоторые аспекты биологического действия малых доз радиации // Радиобиол. – 1991. – **31**, № 3. – С. 318-325.
5. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-33.
6. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буковинський мед. вісн. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156-158.
9. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський мед. вісн. – 1999. – **3**, № 1. – С. 158-168.
10. Мещишен І.Ф., Волошин О.І., Яремій І.М. Арніка гірська як лікарська рослина // Деп. у ДНТБ України 25.11.95, № 2467 – Ук 95.
11. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – Наукова думка, 1997. – 420 с.
12. Яремій І.М., Григор'єва Н.П. Антиоксидантні властивості настоянки арніки гірської // Наук. вісн. Чернівецького у-ту. – 1998. – Вип. Біологія. – С. 138-141.
13. Ciolino H.P., Levine R.L. Modification of proteins in endothelial cell death during oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 1997. – **22**, № 7. – P. 1277-1282.
14. Cabisco E., Levine R.L. Carbonic anhydrase III. Oxidative modification in vivo and loss of phosphatase activity during aging // J. Biol. Chem. – 1995 – **270**, № 2. – P. 14742-14747.
15. Gundimeda V., Hara S.K. Retinoids inhibit the oxidative modification of protein kinase C induced by oxidant tumor promoters // Arch. Biochem. Biophys. – 1993. – **226**, № 30. – P. 9902-9907.
16. Deby C., Youtier R. New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases // Biochem. Pharmacol. – 1990. – **39**, № 3. – P. 399-405.
17. Kelly M.R., Loc G. Melatonin inhibits the oxidative modification of human low-density lipoproteins // J. Pineal Res. – 1997. – **36**, № 11. – P. 2383-2393.
18. Lu X. Oxidative modification of bovine erythrocyte superoxide dismutase by hydrogen peroxide and ascorbate Fe (III) // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1993. – **21**, № 5. – P. 929-937.
19. Oliver C.N., Bong-Whan Ahn, Moerman E.J. et al. Age-related changes in oxidised

УДК 618.14-002.108-06-612.26.014.49

**ФЕРМЕНТАТИВНА ЛАНКА СИСТЕМИ АНТИОКСИДНОГО
ЗАХИСТУ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ЕНДОМЕТРИТІ****М.С. Гнатюк, А.В. Бойчук***ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО*

Вивчено вплив пеніциліну, димексиду та трекрезану на функціональний стан антиоксидної системи при гострому експериментальному ендометриті. Показано, що ендометрит викликає глибокі зрушення в системі ендогенного антиоксидного захисту. Комплекс димексид-трекрезан володіє найбільш вираженим антиоксидним ефектом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антиоксидна система, димексид, трекрезан, ендометрит, експериментальні тварини.

ВСТУП. Відомо, що патологічну дію мікроби виконують через активацію біологічно активних речовин і посилення вільно-радикальних процесів, завдяки чому настає інтенсивне окислення поліненасичених жирних кислот – важливого компонента клітинних мембран. Продукти ПОЛ, які утворюються в процесі мембранодеструкції, сприяють мобілізації лізосомальних ферментів, запуску арахідонового каскаду з вивільненням великої кількості тромбоксану А2. Ці речовини зумовлюють виникнення тромбозу капілярів, набряку та болю [1]. На нашу думку, було доцільним вивчити мембранопротекторні властивості пеніциліну, димексиду та нового імуномодулятора трекрезану [2, 3] на моделі гострого експериментального стафілококового ендометриту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 60 морських свинках (самках з масою тіла 370-400 г), яких утримували на стандартному раціоні віварію. Після знеболювання (10% розчином тіопенталу натрію в дозі 0,5 мг/кг) та фіксації тварин в асептичних умовах проводили нижньо-серединну лапаротомію. Лівий ріг матки двічі лігували кетгуттом у медіальному та дистальному відділах і в просвіт рога матки вводили 0,2 мл (75 млн. мікробних тіл) добової культури золотистого стафілокока 209 штаму, чутливого до антибіотиків. Черевну порожнину зашивали поширово наглухо. Щоденно спостерігали за

загальним станом морських свинок, їх поведінкою, станом післяопераційної рани та динамікою маси тіла. Після евтаназії на 7 добу забирали кров для біохімічних досліджень [7].

Тварин із гострим експериментальним ендометритом, залежно від лікування, розділили на 6 груп (по 10 у кожній групі): 1 – інтактні; 2 – гострий експериментальний ендометрит без лікування; 3 – тварини, які отримували з 2-го по 7-й день пеніцилін (добова доза – 20000 од./кг, 4 рази на день); 4 – морські свинки, яким призначали внутрішньоочеревинно димексид (1 мг/кг); 5 – тварини, що отримували перорально трекрезан (20 мг/кг); 6 – тварини, яких лікували комплексом димексид (1 мг/кг) – трекрезан (20 мг/кг).

Стан системи антиоксидного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [8], каталази (КАТ) [6], глутатіонпероксидази (ГПО) [5], глутатіонредуктази (ГР) [5] та церулоплазміну (ЦП) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідів наведено в таблиці 1. Рівень активності ферментів антиоксидної системи здорових тварин було взято за 100%.

Інтوكсикація, викликана тривалим (7 діб) нелікованим запальним процесом ендометрія, призвела до зниження активності ферментів, що відповідають за знешкодження гідроперекисів: ГР – на 40%, ГПО – на 70%. На відміну від вищенаведених антиоксидних ферментів, показники концентрації ЦП у

© М.С. Гнатюк, А.В. Бойчук, 2000.

Таблиця 1 – Показники системи антиоксидного захисту в плазмі крові експериментальних тварин при гострому ендометриті ($M \pm m$, $n=10$)

Показники	СОД, ум. од.	ГПО, мМ ГSH/л.хв	ГР, мМ НАДФН/л.хв	КАТ, мкат/л	ЦП, г/л
Здорові	12,30±0,96	2,50±0,06	0,720±0,017	0,190±0,001	0,263±0,010
Неліковані	29,60±1,20 ¹	1,02±0,06 ¹	0,530±0,029 ¹	0,230±0,004 ¹	0,399±0,010 ¹
Пеніцилін	25,50±1,40* ¹	1,38±0,06* ¹	0,560±0,023 ¹	0,220±0,003* ¹	0,377±0,110 ¹
Димексид	19,80±0,34* ¹	1,72±0,04* ¹	0,650±0,027*	0,210±0,005* ¹	0,334±0,007* ¹
Трекрезан	16,70±0,76* ¹	1,80±0,04* ¹	0,680±0,019*	0,200±0,005*	0,310±0,008* ¹
Димексид та трекрезан	12,40±0,84*	2,28±0,05*	0,740±0,015*	0,200±0,004*	0,288±0,006*

Примітка. ¹ – зміни достовірні ($p < 0,001-0,05$) порівняно із здоровими тваринами;

* – зміни достовірні ($p < 0,001-0,05$) порівняно з групою нелікованих тварин.

плазмі крові 2 групи тварин зросли в 1,5 рази. На 7 добу на фоні гострого ендометриту активність ферментів КАТ і СОД також підвищилась (відповідно в 1,2 та 2,4 рази) (табл. 1).

Таким чином, результати наших досліджень показали, що гостре запалення ендометрія спричиняє значне пригнічення активності ГПО і ГР у плазмі крові та зростання активності СОД, КАТ і ЦП, що свідчить про порушення динамічного гомеостазу у ферментативній ланці системи ендогенного антиоксидного захисту.

Застосування антибіотика призвело до деякої нормалізації активності антиоксидних ферментів. Як видно з таблиці 1, активність СОД, ГПО, КАТ і ЦП достовірно ($p < 0,001-0,01$) відрізнялась від показників 2 групи тварин, але ці показники не досягали рівня здорових тварин.

Введення тваринам 4 групи димексиду позитивно впливало на ферментативний антиоксидний статус плазми крові. Про це, зокрема, свідчить зниження активності СОД, КАТ і ЦП ($p < 0,001-0,05$). Активність ГР у цій групі підвищилась до 90% і суттєво не відрізнялась ($p > 0,05$) від показників здорових морських свинок, тоді як у 2 групі становила лише 70% від рівня активності ферменту в інтактних тварин.

Застосування антиоксиданта трекрезану на фоні гострого експериментального ендометриту також викликало достовірну зміну активності ферментів системи антиоксидного захисту. Як свідчать дані таблиці 1, активність СОД, порівняно з групою нелікованих тварин, знизилась на 90% ($p < 0,001$), КАТ – на 10% ($p < 0,001$), ЦП – на 30% ($p < 0,001$), тоді як рівень активності ГПО підвищився на 30% ($p < 0,001$), а ГР – на 20% ($p < 0,01$).

Потенціуюча дія поєданого застосування антисептика димексиду та антиоксиданта трекрезану проявилася у вираженому впливі даної комбінації ліків на стан ферментативної антиоксидної системи захисту. В цій групі тварин виявлено максимальну нормалізацію активності СОД, ГР, КАТ та ЦП ($p > 0,05$ порівняно з інтактними тваринами). Тільки активність ГПО залишилась достовірно нижчою від норми.

ВИСНОВОК. Гостре експериментальне запалення ендометрія викликає глибокі зрушення в системі ферментативного ендогенного антиоксидного захисту організму тварин. Результати, отримані під час досліджень, дозволили порівняти антиоксидні властивості пеніциліну, димексиду та трекрезану за умов гострого експериментального запалення геніталій та виявити, що найактивнішим коригуючим комплексом є поєдане застосування антисептика димексиду та трекрезану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физиологические свойства липидного слоя биомембран // Биофизика. – 1987. – 32, Вып. 5. – С. 830-844.

2. Гонский Я.И., Корда М.М., Клищ И.Н. Антиокислительное действие диметилсульфоксида при остром поражении печени тетрахлорметаном // Вопр. мед. химии. – 1992. – 38, № 2. – С. 43-44.

3. Давыдов Р.П., Жукова В.А. Новый иммуно-модулятор и адаптоген трекрезан в терапии герпетической инфекции // *Здравоохранение Казахстана*. – 1997. – № 10. – С. 50-52.

4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.

5. Кругликова Г.О., Штутман И.М. Глутатионпероксидазна та глутатионредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію // *Укр. біохім. журн.* – 1976. – **48**, № 2. – С. 323-328.

6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

7. Пат. 94086631 (4413) UA, МПК G 09 B 23/28 Спосіб моделювання гострого обмеженого гнійного стафілококового ендометриту / М.С. Гнатюк, А.В. Бойчук, О.В. Мельник та ін. – Опубл. 31.08.98. – Бюл. № 4. – 2 с.

8. Beachamp C., Fridovich J. Superoxide dismutase improved assays and assay applicable to acrylamide gels // *Analyt. Biochem.* – 1974. – **44**, № 7. – P. 276-279.

ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ АНТИОКСИДНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

М.С. Гнатюк, А.В. Бойчук

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучено влияние пенициллина, димексида и трекрезана на функциональное состояние антиоксидантной системы при остром экспериментальном эндометрите. Показано, что эндометрит вызывает глубокие нарушения в системе антиоксидантной защиты. Комплекс димексид-трекрезан владеет наибольшим антиоксидантным эффектом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиоксидантная система, димексид, трекрезан, эндометрит, экспериментальные животные.

FERMENTATIVE LINK OF ANTIOXIDANT PROTECTIVE SYSTEM IN ACUTE EXPERIMENTAL ENDOMETRITIS

M.S. Hnatyuk, A.V. Boychuk

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Penicillin, dimexid and trecrezan effects on the antioxidant status were investigated in acute experimental endometritis. Acute experimental endometritis was found to cause significant antioxidant system lesions. Dimexid-trecrezan combination appeared to show the greatest antioxidant effect.

KEY WORDS: antioxidant system, dimexid, trecrezan, endometritis, experimental animals.

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

доводить до Вашого відома індекси передплатних журнальних видань:

"Шпитальна хірургія" – 22810;

"Вісник наукових досліджень" – 22866;

"Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України" – 22867;

"Інфекційні хвороби" – 22868;

"Медична хімія" – 22869.

Наша адреса:

майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001

тел.: (0352) 22-97-29

Медична хімія – т. 2, № 1, 2000

СТАН ІМУННОЇ ТА АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМ ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ, ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ТИМАЛІНУ

Л.С. Фіра, Я.І. Гонський

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Виявлені зміни у стані імунної та антиоксидної системи щурів через 4 дні після отруєння тетрахлорметаном. Активація процесів вільнорадикального окислення призвела до збільшення активності фосфоліпази A_2 , каталази, збільшення вмісту ЦІК, зниження рівня імуноглобулінів G, M. Для корекції виявлених порушень застосований імуномодулятор тималін, який частково нормалізував виявлені порушення імунної та антиоксидної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тетрахлорметан, тималін, вільнорадикальне окислення, фосфоліпаза A_2 , циркулюючі імунні комплекси, імуноглобуліни.

ВСТУП. Наслідком пошкодження плазматичних мембран гепатоцитів при токсичному ураженні тетрахлорметаном є вивільнення цитоплазматичних ферментів і вихід їх у кров'яне русло [11]. Важлива роль в руйнуванні біологічних мембран належить і фосфоліпазам. Під впливом тетрахлорметану активність їх підвищується внаслідок попередньої ініціації вільнорадикального пероксидного окислення. В процесі метаболізму тетрахлорметану в печінці утворюються галогенопохідні вільні радикали [2, 3, 6], що ініціюють ПОЛ ліпідів мембран, викликають активацію фосфоліпази A_2 , пригнічують компенсаторно-захисні реакції організму.

Метою нашої роботи було дослідити вплив імуномодулятора тималіну на перебіг вільнорадикального окислення, антиоксидний статус, активність фосфоліпази A_2 та імунні показники крові тварин, отруєних тетрахлорметаном.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводились на білих щурах-самцях масою тіла 120-150 г. Тварини були розділені на 3 групи: 1 – інтактні (здорові); 2 – отруєні CCl_4 (контрольні); 3 – тварини, отруєні тетрахлорметаном, яким додатково вводили тималін. Тетрахлорметан вводили внутрішньоочеревинно один раз на добу протягом трьох днів в дозі 0,4 мл 50% масляного розчину на щура. Тималін тварини одержували щоденно внутрішньоочеревинно в дозі 20 мг/кг маси тіла. Декапітацію тварин проводили на 4-й день після інтоксикації. Дослідженню піддавали печінку та плазму крові тварин. В плазмі

вивчали вміст дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів [14], активність фосфоліпази A_2 (ФЛ A_2) [7], каталази (КТ) [15], вміст церулоплазміну (ЦП) [9], циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [13], імуноглобулінів [12].

Результати підлягали статистичному аналізу із використанням критерію Ст'юдента [16].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень (табл. 1) показали, що тетрахлорметан викликає різку стимуляцію вільнорадикального окислення в крові. Це проявляється збільшенням в плазмі крові вмісту дієнових та трієнових кон'югатів (в 12 та 3 рази відповідно). При цьому відбувається зниження їх вмісту в печінці (відповідно в 4 і 1,5 рази). Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших авторів [5, 10], які показали, що після введення CCl_4 в організм тварин проходить посилення ліпопероксидації.

Нами відмічалось також достовірне підвищення активності ФЛ A_2 в плазмі крові і зменшення її майже в 2 рази в печінці тварин, отруєних CCl_4 (табл. 1, 2). Є підстави вважати, що такі зміни активності ФЛ A_2 є наслідком дії стимульованого вільнорадикального ПОЛ на мембрани [1]. Крім того, звільнена ФЛ A_2 сама руйнує мембрани (викликає їх лізис), чим сприяє підвищенню ПОЛ в крові. В активації ФЛ A_2 значна роль належить іонам Ca^{2+} , які звільняються з цистерн ендоплазматичного ретикулуму в процесі руйнування мембран.

Аналогічні зміни встановлені для ферменту каталази. Виявлена нами підвищена активність КТ в плазмі крові у тварин, отруєних тетрахлорметаном, безумовно є наслідком її виходу з гепатоцитів і частково з еритроцитів.

Таблиця 1 – Показники стану вільнорадикального окислення, антиоксидної та імунної систем у крові отруєних тетрахлорметаном щурів, лікованих тималіном ($M \pm m$; $n=6$)

Показники	Групи тварин		
	інтактні	CCl_4	CCl_4 +тималін
ДК, $\times 10^3$ ум.од./л	0,09 \pm 0,02	1,10 \pm 0,09*	1,10 \pm 0,11
ТК, $\times 10^3$ ум.од./л	0,37 \pm 0,03	1,10 \pm 0,04*	1,00 \pm 0,03
ФЛ A_2 , $\times 10^3$ ум.од./л	1,10 \pm 0,05	1,80 \pm 0,04*	1,10 \pm 0,05**
КТ, мкат/л	0,084 \pm 0,002	0,093 \pm 0,001*	0,060 \pm 0,003**
ЦП, г/л	120,5 \pm 11,2	78,5 \pm 1,4*	98,0 \pm 9,4**
ЦІК, ум.од	40,0 \pm 2,4	397,0 \pm 19,0*	137,0 \pm 12,5**
IgA, г/л	0,50 \pm 0,01	0,50 \pm 0,05	0,60 \pm 0,05
IgG, г/л	3,20 \pm 0,24	2,50 \pm 0,17*	3,00 \pm 0,13**
IgM, г/л	0,90 \pm 0,11	0,60 \pm 0,07*	0,73 \pm 0,03**

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – зміни достовірні порівняно з інтактними тваринами; ** – зміни достовірні порівняно з нелікованими тваринами.

Таблиця 2 – Показники стану вільнорадикального окислення та антиоксидної системи у печінці отруєних тетрахлорметаном щурів, лікованих тималіном ($M \pm m$; $n=6$)

Показники	Групи тварин		
	інтактні	CCl_4	CCl_4 + тималін
ДК, $\times 10^3$ ум.од./кг	1,25 \pm 0,02	0,3 \pm 0,05*	0,4 \pm 0,08
ТК, $\times 10^3$ ум.од./кг	1,1 \pm 0,14	0,7 \pm 0,08*	1,2 \pm 0,06**
ФЛ A_2 , $\times 10^3$ ум.од./кг	5,2 \pm 0,14	2,7 \pm 0,12*	4,2 \pm 0,14**
КТ, кат/кг	1,7 \pm 0,03	0,9 \pm 0,05*	1,35 \pm 0,1**

Зміни активності КТ в печінці ми пояснюємо не тільки посиленням виходом її в кров внаслідок деструкції мембран гепатоцитів, але і можливим пригніченням синтезу її в гепатоцитах. Ця думка підтверджується і результатами дослідження церулоплазміну, рівень якого в отруєних тварин був нижчий за норму.

Тетрахлорметан зумовлює також зміни імунного статусу. Про це свідчить достовірне зниження вмісту імуноглобулінів G та M. Вміст імуноглобулінів A залишався на рівні інтактних тварин. Однією із біологічних функцій імуноглобулінів є зв'язування антигенів і утворення ЦІК, які є важливими компонентами нормальної імунної відповіді [12]. При визначенні вмісту ЦІК в крові отруєних CCl_4 тварин, виявлено його збільшення в 10 разів. Деякі автори [4] вважають, що під дією високої концентрації ЦІК з великим вмістом імуноглобулінів G підвищується активність T-супресорів, які пригнічують імунну відповідь.

Для корекції стану імунної системи після введення CCl_4 ми застосували імуномодулятор тималін, який при взаємодії з мембраною

T-лімфоцитів активує експресію специфічних T-рецепторів і тим самим підвищує їх функціональну активність [8].

Тималін викликав нормалізацію вмісту ЦІК в плазмі крові (він знизився майже у 3 рази порівняно з нелікованими тваринами). Тенденція до нормалізації спостерігалась і з боку вмісту імуноглобулінів G та M.

Цікавим є те, що така стабілізація стану імунної системи супроводжувалася позитивними змінами у системі антиоксидного захисту. Спостерігалися нормалізація активності ФЛ A_2 і КТ як в плазмі крові, так і в печінці отруєних тварин, підвищення зниженої активності ЦП в крові. Активність процесів вільнорадикального окислення залишалась без змін після введення тималіну.

ВИСНОВОК. Застосування тималіну при отруєнні тетрахлорметаном призводить до деякої нормалізації стану імунної та антиоксидної систем організму. Це дає підстави вважати за доцільне застосування його в клініці при гепатитах різної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алматов К.Г., Марталинов Д.Г., Касьмова Г.М. и др. Изменение фосфолипидного состава и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени при гепатите // Вопр. мед. химии. – 1986. – № 3. – С. 27-30.

2. Болданова И.Б., Мигушина В.Л., Шатинина С.З. Защитное действие фосфатидилхолиновых липосом при экспериментальном токсическом гепатите // Вопр. мед. химии. – 1986. – № 3. – С. 65-68.

3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
4. Ганджа И.М. Функциональное состояние Т-клеток-супрессоров при атеросклерозе // Врач. дело. – 1980. – № 4. – С. 74-76.
5. Гонский Я.И., Корда М.М., Клищ И.Н. Влияние энтеросорбции на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему при экспериментальном токсическом гепатите // Эксперим. и клин. мед. – 1991. – **31**, № 2. – С. 184-188.
6. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
7. Гутилин С.А., Салуенья А.И. Метод определения фосфолипазы А₂ в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1975. – № 6. – С. 173-176.
8. Демидов С.В., Костромин А.П., Куйбеда В.В. и др. Влияние тимогена, тималина и виллозена на содержание сАМР, сGMP и активность фосфодиэстераз в лимфоцитах селезенки при сенсибилизации и анафилактическом шоке // Укр. биохим. журн. – 1991. – № 4. – С. 104-106.
9. Джалалов А.Д., Максимов В.А. Диагностическая ценность определения церулоплазмينا и трансферина при некоторых острых хронических заболеваниях печени // Тер. архив. – 1982. – № 2. – С. 57-59.
10. Дудник Л.Б., Биленко М.В., Алексеенко А.В. Роль перекисного окисления в повреждении липидов мембран при ишемии печени // Вопр. мед. химии. – 1981. – № 3. – С. 380 – 383.
11. Дроговоз С.М., Слышков В.В., Сарбаш Т.Ф. Супероксиддисмутаза – перспективный гепатопротектор. // Эксперим. и клин. фармакол. – 1993. – **56**, №4. – С. 51-52.
12. Епишин А.В. Содержание В-лимфоцитов, иммуноглобулиновых антител к тиреоглобулину в крови больных зобом // Врач. дело. – 1981. – № 4. – С. 63-65.
13. Козлюк А.И., Анисимова Л.А., Шройт И.Г. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях. – Кишинев: Штиинца, 1987. – 115 с.
14. Колесова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 540-546.
15. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 13-15.
16. Ланкин Т.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ И АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМ КРЫС, ОТРАВЛЕННЫХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ, ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМАЛИНА

Л.С. Фира, Я.И. Гонский

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Выявлены изменения в состоянии иммунной и антиоксидной систем крыс через 4 дня после отравления тетрахлорметаном. Активация процессов свободнорадикального окисления привела к повышению активности фосфолипазы А₂, каталазы, увеличению содержания ЦИК, а также снижению уровня иммуноглобулинов G, M. Для коррекции выявленных нарушений использован иммуномодулятор тималин, который частично нормализовал выявленные нарушения иммунной и антиоксидной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тетрахлорметан, тималин, свободнорадикальное окисление, фосфолипаза А₂, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины.

THE STATUS OF ANTIOXIDANT AND IMMUNE SYSTEMS IN RATS INTOXICATED BY TETRACHLORMETHANE AFTER THYMALIN TREATMENT

L.S. Fira, Ya.I. Honsky

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Disturbances of the immune and antioxidant systems in rats after tetrachlormethane intoxication were found. Activation of free radical oxidation caused the increase of phospholipase A₂ and catalase activities, circulating immune complexes level as well as the decrease of immunoglobulins G, M concentrations. Thymalin improved the immune and antioxidant status of the organism.

KEY WORDS: tetrachlormethane, thymalin, free radical oxidation, phospholipase A₂, circulating immune complexes, immunoglobulins.

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ У ЖІНОК ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПРИДАТКІВ МАТКИ, ЯКІ ТРИВАЛИЙ ЧАС ЗНАХОДИЛИСЬ ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ

Л.М. Маланчук

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Показники функціональної активності нейтрофілів вивчали в жінок із гнійно-запальними захворюваннями придатків матки, які перебували під впливом малих доз радіації. Встановлено, що за даних умов зменшується вміст глікогену, фосфоліпідів та підвищується активність лужної фосфатази в нейтрофілах крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нейтрофіли, запалення, геніталії, радіація.

ВСТУП. Роль нейтрофілів в імунобіологічній резистентності організму загальновідома. Вони беруть активну участь у процесі поглинання та внутрішньоклітинного перетравлення мікроорганізмів, зруйнованих клітин та сторонніх частин. На фагоцитарну активність нейтрофілів можуть впливати наявність запального процесу в організмі, різні екзогенні чинники. Метою нашої роботи було вивчення функціональної активності нейтрофілів у хворих із гнійно-запальними захворюваннями придатків матки, які проживали в зоні дії малих доз радіації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Показники функціональної активності нейтрофілів вивчали в 55 хворих із гнійно-запальними захворюваннями придатків матки. З них 35 тривалий час перебували під впливом малих доз радіації (І група). ІІ групу становили 20 жінок з тією ж патологією, які не проживали в зоні дії малих доз радіації. Контролем були 25 практично здорових осіб.

Для виявлення глікогену в нейтрофілах використовували методику А.Л. Шабаша (1949). Ліпіди виявляли в мазках крові після фарбування їх суданом чорним (В.А. Алмазов, С.І. Рябов, 1963). Реакцію на виявлення лужної фосфатази в мазках крові проводили за методом Гоморі (1962). Цитохімічне визначення активності лужної фосфатази проводили за допомогою методу азопоєднань у модифікації М.Г. Шубича (1966). Фагоцитарну активність оцінювали на основі вивчення фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу. Активність цитохімічних реакцій у лейкоцитах виражали в умовних одиницях за допомогою методу L. Karlow, (1995).

© Л.М. Маланчук, 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Вміст глікогену в нейтрофілах хворих ІІ групи із гострими гнійно-запальними захворюваннями придатків матки становив $(182,9 \pm 0,3)$ ум. од. ($p < 0,01$), а при хронічному процесі – $(198,4 \pm 2,7)$ ум. од. ($p < 0,05$).

Вміст фосфоліпідів у цих хворих при гострому перебізі процесу становив $(196,2 \pm 1,7)$ ($p < 0,02$), а при хронічному – $(195,6 \pm 1,3)$ ум. од. ($p < 0,02$).

Активність лужної фосфатази у хворих із гострими та хронічними гнійно-запальними захворюваннями придатків матки, які не знаходились під впливом малих доз радіації, становила відповідно $(164,6 \pm 8,2)$ ум. од. ($p < 0,01$) і $(144,8 \pm 10,1)$ ум. од. ($p < 0,05$).

Значні зміни в цитохімічних реакціях нейтрофілів спостерігали у хворих, які тривалий час знаходились під впливом малих доз радіації. Вміст глікогену в нейтрофілах хворих цієї групи при гострому гнійно-запальному процесі придатків матки становив $(174,1 \pm 4,1)$ ум. од. ($p < 0,01$), при хронічному процесі – $(189,8 \pm 2,7)$ ум. од. ($p < 0,01$).

Кількість фосфоліпідів у нейтрофілах хворих І групи з гострим перебігом захворювання знизилася до $(179,4 \pm 4,9)$ ум. од. ($p < 0,01$), а при хронічному – до $(189,4 \pm 6,7)$ ум. од. ($p < 0,01$).

Підвищилась активність лужної фосфатази в пацієнтів І групи. Так, у обстежених із гострими гнійно-запальними захворюваннями придатків матки активність ферменту підвищувалась до $(181,1 \pm 4,5)$ ум. од. ($p < 0,05$), а при хронічному процесі цей показник дорівнював $(156,6 \pm 5,2)$ ум. од. ($p < 0,01$).

Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих із гнійно-запальними захворюваннями

придатків матки, які не перебували під впливом малих доз радіації, порівняно з практично здоровими жінками, підвищувалась, тоді як серед хворих I групи у 22 обстежених спостерігали зниження фагоцитарної активності, в 4 – підвищення, а в 9 випадках вона знаходилась у межах норми.

ВИСНОВОК. Результати проведених досліджень у хворих із гнійно-запальними захворюваннями придатків матки, які пере-

бували під тривалим впливом малих доз радіації, свідчать про зниження функціональної активності нейтрофілів, порівняно з хворими з тією ж патологією, які не знаходились під таким впливом. Слід зазначити, що зниження функціональної активності нейтрофілів у жінок із гнійно-запальними захворюваннями придатків матки залежить не лише від дії малих доз радіації, але й від поширеності гнійно-запального процесу.

Примітка. Достовірність змін у всіх випадках показана відносно відповідних показників контрольної групи жінок

ЛІТЕРАТУРА

1. Радиация и иммунитет человека / Под ред. С.В. Комиссаренко, К.П. Зака. – К.: Наукова думка, 1994. – 112 с.

2. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Ившина А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Акуш. и гинекол. – 1994. – № 6. – С. 52-57.

3. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.

4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. – М.: Медицина, 1995. – 317 с.

5. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. – М.: Медицина, 1995. – 639 с.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У ЖЕНЩИН С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ, КОТОРЫЕ ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ ПОДВЕРГАЛИСЬ МАЛЫМ ДОЗАМ РАДИАЦИИ

Л.М. Маланчук

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Показатели функциональной активности нейтрофилов изучали у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки, которые подвергались влиянию малых доз радиации. Установлено, что в этих условиях уменьшается содержание гликогена, фосфолипидов и повышается активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейтрофилы, воспаление, гениталии, радиация.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE NEUTROPHILS IN WOMEN WITH PURULENT ADNEXITIS IRRADIATED FOR A LONG PERIOD OF TIME

L.M. Malanchuk

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The indices of neutrophil functional activity in women with purulent inflammation of the adnexa who had been exposed to low radiation dose for a long period of time have been studied. The decrease of glycogen and phospholipides contents and the increase of the alkaline phosphatase activity in blood neutrophils of this patients have been found.

KEY WORDS: neutrophil, inflammation, genitalia, radiation.



ГОНСЬКИЙ ЯРОСЛАВ ІВАНОВИЧ (70 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

HONSKY YAROSLAV IVANOVYCH (70-TH ANNIVERSARY)

мального та енергозабезпечувального окислення в механізмах токсичних гепатитів; патогенетично обґрунтовано використання при хімічному гепатиті різних антиоксидантів, розроблено їх ефективні комбінації; вивчено механізми позитивного ефекту мікрохвильової резонансної терапії при хворобах печінки; досліджено ефективність при токсичному гепатиті ліпосом з включеними в них антиоксидантами; показано ефективність трансплантації донорських гепатоцитів при хімічному ураженні печінки; досліджено молекулярні механізми дії при гепатитах різних ентеросорбентів. Професор Я.І. Гонський – автор нового сорбенту "Фібрабет", який широко використовують у клініці. Під його керівництвом виконано і виконується 15 кандидатських і 3 докторських дисертації, він є автором "Посібника для практичних занять з біохімії", "Тлумачного довідника з медико-біохімічної термінології", більше як 200 наукових праць, незабаром побачить світ його підручник "Біохімія людини".

Проф. Я.І. Гонський є дійсним членом Української академії наук національного прогресу, заступником головного редактора журналу "Медична хімія", членом спеціалізованої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій при Чернівецькому університеті.

Ярослав Іванович – щирий патріот Української держави. Він був активним учасником створення Народного руху на Тернопільщині, є членом провладу обласного відділення Конгресу української інтелігенції, постійно виступає із зверненнями, лекціями, доповідями з питань української мови та культури, соціального захисту українців, постійно піднімає питання повернення забутих імен українських учених, з його ініціативи Тернопільській медакадемії присвоєно звання видатного, українського наукового і політичного діяча І.Я. Горбачевського. Проф. Я.І. Гонський – висококваліфікований спеціаліст, досвідчений викладач, чудовий лектор. Він вміє зацікавити слухачів, чітко, образно і доступно викласти навчальний матеріал.

Я.І. Гонському властиві скромність, доброзичливість, чуйність, уважне ставлення до співробітників і студентів. Він поєднує в собі всі найкращі риси викладача, наукового співробітника, а також керівника колективу.

Редакція журналу "Медична хімія", учні, колеги і співробітники сердечно вітають Вас, Ярославе Івановичу, із 70-річчям від дня народження, бажають міцного здоров'я, невичерпної наснаги й активного творчого довголіття.

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної хімії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського.

Ярослав Іванович Гонський народився 31 січня 1930 р. в смт. Войнилів Калуського району Івано-Франківської області в сім'ї селян. Після закінчення середньої школи вступив на фізико-математичний факультет Станіславського педінституту, потім – служба в армії на Далекій Півночі. У 1953 р. вступив до Станіславського медичного інституту, який закінчив з відзнакою. Закінчивши вуз, працював головним лікарем районного тубдиспансеру, а з 1962 р. – асистентом кафедри біохімії Івано-Франківського медінституту. Після захисту кандидатської дисертації отримав звання доцента і працював завідувачем курсу біофізики цього ж вузу. Під час роботи в Івано-Франківському медінституті Я.І. Гонський займався дослідженням обміну і біологічної ролі мікроелементів в організмі людини, впровадив ряд нових підходів при вивченні проблем злякисного росту, синтезував нові антиканцерогенні сполуки, зокрема металокомплекси з глутаміновою кислотою, запровадив нові методи вивчення біологічного окислення, за допомогою електронного парамагнітного резонансу досліджував при різних патологіях метаболізм вільних радикалів та структуру парамагнітних центрів металоферментів, запропонував ряд модифікацій хемілюмінесцентного методу дослідження інтенсивності вільнорадикальних процесів.

У 1985 р. Я.І. Гонський захистив докторську дисертацію і був переведений у Тернопільський медичний інститут на посаду завідувача кафедри біологічної хімії, де й працює досі.

Сфера наукових інтересів проф. Я.І. Гонського – це вивчення патогенезу хімічного ураження печінки. Під його керівництвом всебічно досліджено роль процесів вільнорадикального, мікросо-