

Зміст

Contents

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Губський Ю.І., Горюшко Г.Г., Бухтіарова Т.А., Ядловський О.Є. МЕМБРАНОТРОПНА ДІЯ НЕОПІОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА ПІРОДАЗОЛУ 5
- Соловйов А.І., Легенький В.В., Зеленський С.М., Стефанов О.В. ВПЛИВ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЙОГО ДОНОРІВ НА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ І ВМІСТ ВНУТРІШНЬО-КЛІТИННОГО Ca^{2+} ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗИВ КРОВОНОСНИХ СУДИН ЩУРІВ 9
- Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Гаєвський С.О. ВИКОРИСТАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ У ЛІКУВАННІ ЗАСТІЙНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФОНІ АКТИВНОГО РЕВМАТИЗМУ 13
- Барабой В.А., Олійник С.А., Туманов В.А., Горчакова Н.О., Лозинський М.О. ДИНАМІКА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В ОРГАНАХ ЩУРІВ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ТА АНТИОКСИДНИЙ ЕФЕКТ ЯКТОНУ 17
- Глубоченко О.В., Мещишен І.Ф. ДІЯ НАСТОЙКИ ПЕРСТАЧУ ПРЯМОСТОЯЧОГО НА ПРО- Й АНТИОКСИДНИЙ СТАН ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ 23
- Щербак О.Ю. ВИКОРИСТАННЯ КАПОТЕНОВОГО ТЕСТУ В ДІАГНОСТИЦІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ СТЕНОЗУ НИРКОВОЇ АРТЕРІЇ В РОЗВИТКУ ГІПЕРТЕНЗІЇ 27
- Коваленко В.М., Вороніна А.К., Шаяхметова Г.М., Волошина О.С., Донченко Г.В. ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ МЕТАВИТ НА МЕХАНІЗМИ ТОКСИКО-ГЕНЕЗУ ПАРАЦЕТАМОЛУ В КОМБІНАЦІЇ З ЕТИЛОВИМ СПИРТОМ 31
- Петрух Л.І., Ткач О.А., Пронюк О.В. ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ОСНОВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ І ЇХ КОМБІНАЦІЙ 36
- Федів О.І. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ІЗ СУПРОВІДНИМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА КРОВОТЕЧЕЮ 40
- ### КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ
- Самохіна Л.М., Гольдрін Є.М. ХОЛЕСТЕРИН І ХІМАЗА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ 45
- Файфура В.В. ХОЛІНЕСТЕРАЗА МОЗКУ КРОЛІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ 48

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Hubsky Yu.I., Horiushko A.G., Bukhtiarova T.A., Yadlovsky O.Ye. MEMBRANOTROPIC ACTION OF NEW NONOPIOID ANALGETIC PIRODAZOL 5
- Solovyov A.I., Lehen'ky V.V., Zelensky S.M., Stefanov O.V. EFFECT OF NITRIC OXIDE AND ITS DONORS ON CONTRACTILE ACTIVITY AND INTRACELLULAR CALCIUM LEVEL OF RAT VASCULAR SMOOTH MUSCLES 9
- Zhdan V.N., Babanina M.Y., Gaevsky S.A. ENALAPRIL MALEAT APPLICATION IN THE TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF ACTIVE RHEUMATISM 13
- Baraboi V.A., Oliynyk S.A., Tumanov V.A., Horchakova N.A., Losinsky M.O. THE DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION IN RAT VISCERALS AT IRRADIATION AND THE ANTIOXIDANT ACTION OF YAKTON 17
- Hlubochenko O.V., Meshchysheh I.F. THE EFFECT OF THE POTENTILLA ERECTA TINCTURE ON THE PRO- AND ANTIOXIDANT STATE AT GASTRODUODENAL PATHOLOGY 23
- Shcherbak A.F. USE OF CAPOTEN TEST IN DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF RENAL ARTERY STENOSIS IN DEVELOPMENT OF HYPERTENSION 27
- Kovalenko V.M., Voronina A.K., Shayakhmetova H.M., Voloshyna O.S., Donchenko H.V. INFLUENCE OF METAVIT COMPOSITION ON TOXICOGENESIS MECHANISMS OF PARACETAMOL IN COMBINATION WITH ETHANOL 31
- Petrukh L.I., Tkach O.A., Pronyuk O.V. PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF BASIC ANTITUBERCULOUS REMEDIES AND THEIR COMBINATIONS 36
- Fediv A.I. AGE-SPECIFIC PECULIARITIES OF PROTEIN OXIDATION MODIFICATION IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ACCOMPANIED BY LESIONS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM AND BLEEDING 40
- ### BRIEF REPORTS
- Samokhina L.M., Goldrin Ye.N. CHOLESTEROL AND CHYMASE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE 45
- Faifura V.V. CHOLINESTERASE OF A BRAIN IN RABBITS WITH EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS 48

<p>Гоженко А.І., Котюжинська С.Г., Котюжинський А.Л. ВПЛИВ ГОСТРОЇ НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА ГЕМОСТАЗ</p>	51	<p>Hozhenko A.I., Kotiuzhynska S.H., Kotiuzhynsky A.L. INFLUENCE OF ACUTE NITRITE INTOXICATION ON HAEMOSTASIS SYSTEM</p>	
<p>Кузів П.П., Сливка Ю.І. ДИНАМІКА ОКИСЛЮ- ВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО- ДІЄТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З МІКРО- ХВИЛЬОВОЮ РЕЗОНАНСНОЮ ТЕРАПІЄЮ</p>	54	<p>Kuziv P.P., Slyvka Yu.I. DYNAMICS OF OXIDATION PROCESSES AND SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS DURING FASTING DIETIC THERAPY COMBINED WITH MICROWAVE RESONANCE IRRADIATION</p>	
<p>Волосянко А.Б. ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ</p>	57	<p>Volosyanko A.B. THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATING OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN ON SOME INDICES OF FUNCTIONAL STATUS OF LIVER</p>	
<p>Фіра Л.С., Гонський Я.І. ЗАХИСНА ДІЯ "ФІБРАБЕТУ" ЗА УМОВ ОТРУЄННЯ ЩУРІВ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ТА НІТРИТОМ НАТРІЮ</p>	60	<p>Fira L.S., Honskiy Ya.I. THE PROTECTIVE EFFECT OF ENTEROSORBENT "FIBRABET" IN THE INTOXICATION OF RATS BY TETRACHLOR- METHANE AND SODIUM NITRITE</p>	
<p>Воробець З.Д., Зіменковський А.Б., Матвійчук О.Б. СИНТЕЗ ДНК ТА АКТИВНІСТЬ Ca²⁺-, Mg²⁺-АТРази У ФІБРОБЛАСТАХ ЛІНІЇ NIH-3T3 ПРИ ДІЇ КУРІОЗИНУ</p>	63	<p>Vorobets Z.D., Zimenkovsky A.B., Matvijchuk O.B. DNA SYNTHESIS AND Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase ACTIVITY IN NIH-3T3 CELL LINE FIBROBLASTS UNDER CURIOSIN EFFECT</p>	
<p>Хміль С.В., Кучер Л.П., Маланчук Л.М. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУРЕНІЗИДУ ТА ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ САЛЬПІНГООФОРИТИ</p>	66	<p>Chmil S.V., Kucher L.P., Malanchuk L.M. THE EFFECTIVENESS OF FLURENIZIDIS AND INFRA-RED LASER THERAPY APPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGOOPHORITIS</p>	
<p>Григус І.М. МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА ПОСТВАГОТОМІЧНІ РЕЦИДИВНІ ВИРАЗКИ І ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ КУКСИ ШЛУНКА</p>	69	<p>Hrihus I.M. MEDICAMENTOUS REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH POSTVAGOTOMIC ULCERS AND CHRONIC GASTRITIS OF THE STOMACH STUMP</p>	
<p>Захарчук Т.В., Яремії І.М., Мещишен І.Ф. ОСОБЛИВОСТІ ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА ВМІСТУ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ТА ДІЇ НАСТОЙКИ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ</p>	72	<p>Zakharchuk T.V., Yaremiy I.M., Meshchyshen I.F. PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND CONTENTS OF MEDIUM- MASS MOLECULES IN RAT BLOOD UNDER CONDITIONS OF GASTRODUODENAL ULCEROUS LESION AND EFFECT OF THE ARNICA MONTANA L. TINCTURE</p>	
ОГЛЯДИ		REVIEWS	
<p>Сабадишин Р.О. МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЕМОКСИПІНУ НА ОРГАНІЗМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ Й ПРАКТИЦІ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ</p>	75	<p>Sabadyshyn R.O. METABOLIC ASPECTS OF EMOXYPIN EFFECT ON THE ORGANISM IN EXPERIMENT AND PRACTICAL TREATMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY</p>	
МЕТОДИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ		METHODS OF BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS	
<p>Юкало В.Г. ЕЛЕКТРОФОРЕЗ БІЛКІВ МОЛОКА</p>	79	<p>Yukalo V.H. ELECTROPHORESIS OF MILK PROTEINS</p>	

МЕМБРАНОТРОПНА ДІЯ НЕОПІОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА ПІРОДАЗОЛУ

Ю.І. Губський, Г.Г. Горюшко, Т.А. Бухтіарова, О.Є. Ядловський
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

За допомогою методів мікрокалориметрії і спектрофотометрії вивчали здатність піродазолу утворювати комплекси з компонентами біомембран і плазми крові інтактних щурів. Визначили високий ступінь мембранотропності та динаміку накопичення H^3 -піродазолу в тканинах мозку, печінки, нирок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мембранотропність, концентрація, піродазол, тканини.

ВСТУП. Вивчення механізмів біохімічної дії фізіологічно активних сполук (ФАС) – потенційних лікарських засобів, процесів їх екзоцитозу та ендоцитозу в клітині, біодоступності – є необхідною умовою при створенні лікарських форм. Піродазол є анальгетиком неопіоїдного типу, який за анальгезивною активністю не поступається кеторолаку, з фармакокінетичних позицій його можна вважати анальгетиком центральної пролонгованої дії [10]. Викликає практичний та теоретичний інтерес вивчення напрямку дії препарату в клітині, місце локалізації його антиоксидантної активності та його мембранотропної дії, біодоступності, розподілу в організмі щурів, що є метою дослідження.

Ми вивчали антиоксидантну активність піродазолу, його здатність утворювати комплекси з компонентами мембран, фосфоліпідним (ФЛ) бішаром, сироватковим альбуміном людини (САЛ), ДНК, а також із плазмою крові інтактних щурів, що дає можливість оцінити абсолютну біодоступність.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сполука піродазол була синтезована в Чернігівському педагогічному Інституті к.х.н. Демченко А.М. У дослідженні використовували ліпін, виготовлений ЗАТ "БИОЛЕК", ДНК фірми "Serva", ліофілізований препарат сироватки альбуміну людини (САЛ) фірми "Reanal" (Угорщина). Плазму крові виділяли згідно з [1], для чого застосовували щурів-самців лінії Вістар масою тіла 180 ± 30 г. Антирадикальну активність піродазолу визначали спектрофотометрично

© Ю.І. Губський – чл.-кор. АМН України, д.м.н., проф., Г.Г. Горюшко – к.х.н., Т.А. Бухтіарова – д.м.н., О.Є. Ядловський, 2000.

за методом [4, 5] з використанням стабільного радикала дифенілпікрілгідразилу (ДФПГ), спиртовий розчин якого характеризується інтенсивною смугою поглинання при довжині хвилі 520 нм. Кінетичні криві змін оптичної щільності D_{520} спиртового розчину ДФПГ ($C=0,1$ мМ) при взаємодії з препаратом реєстрували на спектрофотометрі "Shimadzu MPS-5000" (Японія). Тепловий ефект реакції піродазолу з ФЛ бішаром, ДНК, САЛ у tris-NHCl буфері ($\text{pH}=7,4$) визначали на мікрокалориметрі "ЛКБ-2107" (Швеція) у режимі змішування при температурі 26°C . Константу зв'язування ($K_{зв}$) препарату із САЛ ($C=0,25$ мг/мл) та з плазмою крові ($C=0,1$ об'єму %) визначали спектрофотометричним титруванням останніх розчином піродазолу. За даними зміни оптичної щільності, в спектрі анальгетика при довжині хвилі 260 нм (ΔD) під час його інкубації в середовищі САЛ або плазми крові оцінювали значення $K_{зв}$ з графіка $1/\Delta D=f(1/C)$ згідно з [7]. Абсолютну біодоступність оцінювали шляхом апроксимації кореляційного рівняння [3]:

$$БД = (-7,8 \pm 0,9) \cdot 10^4 \cdot 1/K_{зв} + (91,9 \pm 3,5)$$

При вивченні фармакокінетики застосовували піродазол, мічений по тритію у невизначеному положенні (H^3 -піродазол), отриманий з Інституту ядерних досліджень НАН України. Досліджували 24 щури-самки лінії Вістар масою тіла (200 ± 50) г. При ентральному (внутрішньошлунковому) введенні використовували метод радіоактивної індикації. Для цього до нерадіоактивного анальгетика додавали радіоактивний для збереження ефективних доз. Щурам піродазол вводили внутрішньошлунково в дозі $31,5$ мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії (5 % ета-

нол, 5 % твін-20 як емульгатор та дистильована вода). Визначення вмісту радіоактивних речовин проводили за методом [2] з використанням методичних вказівок [6]. У шурів кров та проби органів (мозок, печінка, нирки) брали через 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 та 48 год. Проби крові та органів, що містили H^3 -піродазол, підлягали лужному гідролізу у 2 М КОН при температурі 40 °С впродовж 24 год. Аліквоти гідролізатів нейтралізували оцтовою кислотою та вносили у віали з радіоактивним сцинтилятором метилцелозолем, етанолом і через 10-12 год піддавали радіометрії в рідинному сцинтиляційному лічильнику фірми "ЛКБ-Прилади" (Швеція). Результати виражали у мкг/мл для крові. Фармакокінетичні параметри розглядали в межах одночасної моделі із всмоктуванням [8].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На рисунку 1 наведено кінетичні криві, що відображають тепловий ефект взаємодії піродазолу з плазмою крові (1), ДНК (2), САЛ (3), ліпіном (4) у середовищі tris-HCl буфера (pH=7,4) при температурі 26 °С. Як бачимо, при гідрофобному зв'язуванні чи стекінг-взаємодії мають місце реакції з ендотермічним ефектом (поглинання тепла) [4]. Найвищий ефект поглинання тепла виникає при змішуванні на 1 хв піродазолу з ДНК, найнижчий – із САЛ, плазмою крові та ліпіном. Найбільш ендотермічний ефект взаємодії з ДНК може зумовлюватись хімічною природою анальгетика та легкістю його комплементарного вбудовування в структуру ДНК без особливих структурних змін. Ефект взаємодії піродазолу із САЛ та фосфоліпідним бішаром близький за характером кінетичних кривих до ефекту

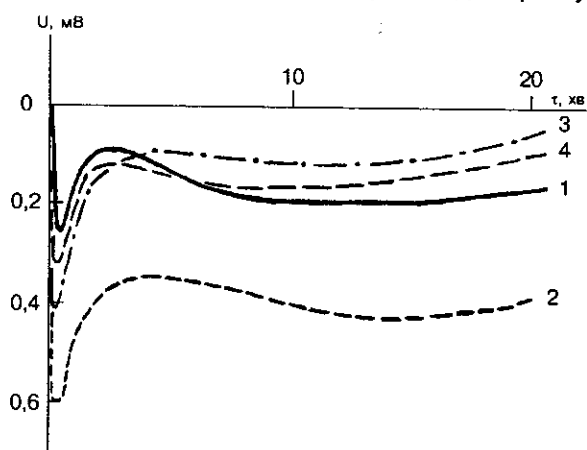


Рис. 1. Кінетичні криві, що відображають тепловий ефект реакції піродазолу з плазмою крові шурів та модельними системами при температурі 26 °С: 1 – плазма крові; 2 – ДНК; 3 – САЛ; 4 – фосфоліпідний бішар.

взаємодії препарату з плазмою крові, що свідчить про втручання білкових молекул або гідрофобних зон ліпідного бішару при комплексоутворенні з анальгетиком. Такі викладки підтверджуються спектрофотометричними дослідженнями. На рисунку 2 наведено спектри поглинання розчинів у tris-HCl буфері піродазолу (1), ДНК (2), плазми крові (3), САЛ (4) та ліпіну (5). Як бачимо, схожими є спектри анальгетика та ДНК (λ_{max} 256 нм у піродазолу та 260 нм у ДНК), що свідчить про подібність структури їх хромофорів. Спостерігають також схожість у характері спектрів САЛ та плазми крові (криві 3 і 4), що вказує на близьку природу хромофорів, які зумовлюють енергетичні переходи в білкових молекулах. Про комплексоутворення піродазолу з плазмою крові та компонентами мембран свідчить зміна оптичної щільності в спектрі анальгетика при довжині хвилі 260 нм залежно від його концентрації (рис. 3). Спектрофотометричне титрування розчину піродазолу розчинів плазми крові (1), САЛ (2), ДНК (3), ліпіну (4) вказує на те, що інкубація анальгетика в середовищі субстратів (S) призводить до зміни оптичної щільності D_{260} у його спектрі: для плазми крові та САЛ має місце гіпохромний ефект, тоді як для ДНК та ліпіну – незначний гіперхромний ефект (для концентрації піродазолу – не більш як 2,5-3,0 мМ). При вищій концентрації піродазолу залежність ΔD_{260} -С змінюється. За

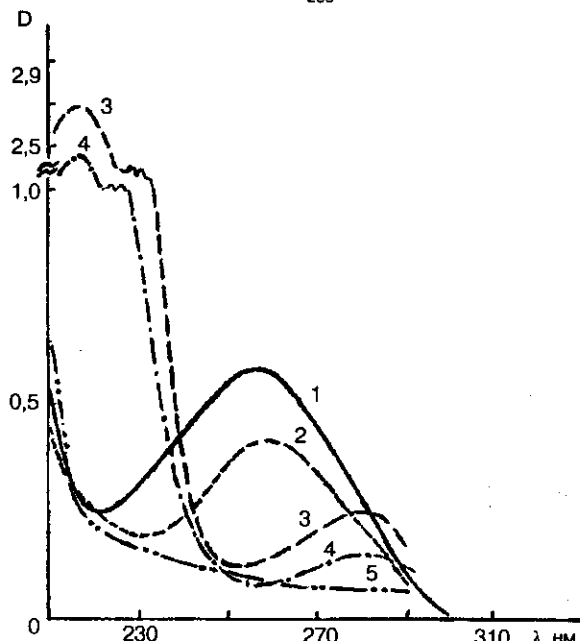


Рис. 2. Спектри поглинання в УФ-ділянці розчинів піродазолу і компонентів біомембран та плазми крові шурів при температурі 20 °С:

1 – піродазол; 2 – ДНК; 3 – плазма крові; 4 – САЛ; 5 – ФЛ бішар.

Таблиця 1 – Концентрація Н³-пірадозолу в організмі щурів при внутрішньошлунковому введенні, мг/л для крові, мг/кг для органів

	0,5 год	1 год	2 год	4 год	8 год	24 год	48 год
Кров	1,24±0,43	7,25±3,06	10,08±0,83	19,60±1,16	8,74±1,88	4,08±0,18	2,33±0,28
Мозок	–	6,09±0,29	9,75±0,77	13,41±3,17	8,54±0,35	7,32±0,53	3,68±0,16
Печінка	16,81±2,50	27,11±3,36	33,62±4,83	48,23±4,38	14,04±1,01	5,71±0,18	4,76±0,49
Нирка	6,50±0,68	13,25±0,73	13,82±1,04	14,21±1,92	8,45±1,43	4,25±0,15	2,36±0,27

Таблиця 2 – Значення коефіцієнта розподілу K_r між кров'ю та тканиною при внутрішньошлунковому введенні Н³-пірадозолу

	0,5 год	1 год	2 год	4 год	8 год	24 год	48 год
Мозок	–	0,840	0,964	0,683	0,977	1,780	1,552
Печінка	13,500	3,721	3,329	2,458	1,601	1,333	2,011
Нирки	5,200	1,821	1,373	0,725	0,966	1,040	1,010

даними спектрофотометричного титрування пірадозолом плазми крові та САЛ із залежності $1/\Delta D=f(1/C)$ було отримано значення $K_{\text{в}}$ (рис. 4), що дорівнюють $(1,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1}$ та $(1,2 \pm 0,5) \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1}$.

Отримані дані спектрофотометричного та мікрокалориметричного досліджень свідчать про високу мембранотропну дію анальгетика пірадозолу, його здатність взаємодіяти з ДНК можна трактувати як генопротекторні властивості. При цьому під час дослідження антирадикальних властивостей пірадозолу відносно стабільного радикала ДФПГ було виявлено його слабку антирадикальну активність: через 24 год з моменту змішування спиртових розчинів комплексоутворення пірадозол – ДФПГ не перевищувало 10%. Його втручання в біомембрану клітини зумовлено високою мембранотропністю, а також біодоступністю.

Про високу здатність препарату взаємодіяти з тканинами організму свідчить також здатність Н³-пірадозолу розповсюджуватись у різних органах та тканинах. У таблиці 1 наведено рівні концентрації Н³-пірадозолу в різних тканинах організму. Як видно з таблиці, в тканинах організму щурів визначають значний рівень Н³-пірадозолу. Коефіцієнт розподілу K_r (концентрація у тканині/концентрація у крові) (табл. 2) у досліджуваних органах значно перевищує 1 протягом 0,5-48,0 год після введення. Величина уявного об'єму розподілу має значну величину – $V_d=1,315 \text{ л/кг}$, що свідчить про високий ступінь захоплення досліджуваної речовини тканинами організму з крові. Враховуючи те, що основними білками, з якими зв'язується більшість препаратів, є альбуміни [7], а великі молекули, до яких належать альбуміни, не здатні дифундувати крізь напівпроникні мембрани, наприклад ендотелій капілярів, молекули лікарських засобів, зв'язані з макромолекулами, також не здатні до дифузії. На основі вищенаведених даних можна передбачати те, що пірадозол піддається в організмі метаболізму.

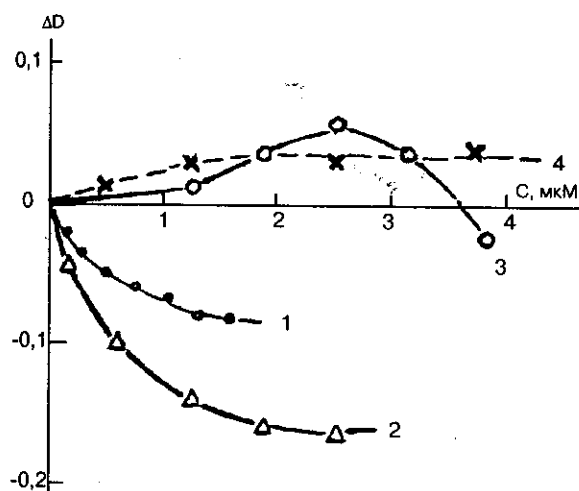


Рис. 3. Зміна оптичної щільності ΔD_{260} розчину пірадозолу, інкубованого в середовищі плазми крові та модельних систем від його концентрації:

1 – плазма крові; 2 – САЛ; 3 – ДНК; 4 – ФЛ-бішар.

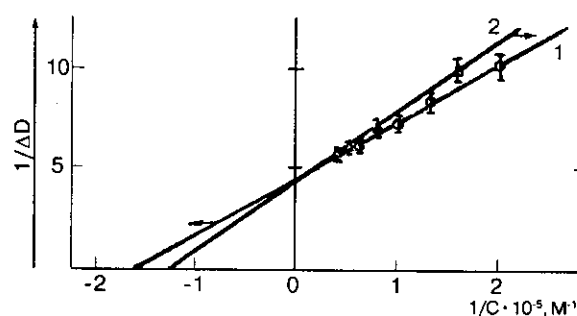


Рис. 4. Залежність зміни оптичної щільності в спектрі пірадозолу, інкубованого у середовищі плазми крові або САЛ від його концентрації у координатах $1/\Delta D-f(1/C)$:

1 – плазма крові; 2 – САЛ.

ВИСНОВКИ. 1. Піродазол має високий рівень мембранотропності, здатний утворювати комплекси з плазмою крові, ДНК, компонентами біомембран (САЛ, фосфоліпідним бішаром).

1. Ступінь абсолютної біодоступності піродазолу становить більше, ніж 90 %.

2. Піродазол ефективно захоплюється гепатоцитами, та проникає у тканини нирок та мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губский Ю.И., Тринус Ф.П., Бухтиарова Т.А. и др. Структурная модификация мембран мононуклеарных клеток крови крыс в условиях экспериментального артрита и фармакотерапии нестероидными противовоспалительными средствами // Журн. Акад. мед. наук України. – 1999. – № 1. – С. 110-119.

2. Жила В.А., Грачев А.В. Токсикокинетика хлорофоса в крови и мозге крыс при лечении атропином // Фармакол. и токсикол. – К.: Здоров'я, 1988. – Вип. 23. – С. 88-89.

3. Мусин Р.А., Пентюк А.А. Модель для экспериментальной оценки абсолютной биодоступности лекарственных веществ – слабых органических оснований // Экспер. фармакол. и токсикол. – 1993. – 56. – № 3. – С. 64-66.

4. Подплення О.А. Дозозалежний вплив ненаркотичного анальгетика амізону на процеси перекисного окислення ліпідів в утвореннях головного мозгу щурів // Ліки. – 1999. – № 5-6. – С. 105-109.

5. Починок Т.В., Тараховский М.Л., Портнягин В.А. и др. Экспресс-метод определения антиокислительной активности лекарственных веществ // Хим. фарм. журн. – 1985. – № 5. – С. 565-569.

6. Приготовление образцов для измерения активности с помощью жидкостных сцинтилляторов // Перевод УкрНИИТИ. – 1975. – № 4918. – 259 с.

7. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.

8. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.

9. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985. – 464 с.

10. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.

11. Ядловський О.Є. Порівняльна характеристика основних фармакокінетичних параметрів піродазолу при ентеральному та парентеральному введенні // Ліки. – 1999. – № 5-6. – С. 109-111.

МЕМБРАНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО НЕОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА ПИРОДАЗОЛА.

Ю.И. Губский, А.Г. Горюшко, Т.А. Бухтиарова, О.Е. Ядловский
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, КИЕВ

Резюме

С помощью методов микрокалориметрии и спектрофотометрии изучали способность пиродазола к образованию комплексов с компонентами биомембран и плазмы крови интактных крыс. Определили высокую степень мембранотропности и динамику накопления H^3 -пиродазола в тканях мозга, печени, почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мембранотропность, концентрация, пиродазол, ткань.

MEMBRANOTROPIC ACTION OF NEW NONOPIOID ANALGETIC PIRODAZOL

Yu.I. Hubsy, A.H. Horiushko, T.A. Bukhtiarova, O.Ye. Yadlovsky
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF AMS OF UKRAINE, KYIV

Summary

The pirodazol ability to form complexes with biomembrane and blood plasma components of intact rats has been studied by means of microcalorimetry and spectrophotometry. High degree of membranotropy and dynamics of H^3 -pirodazol accumulation were determined in the tissues of brain, liver, kidneys.

KEY WORDS: membranotropy, concentration, pirodazol, tissues.

Отримано 07.04.2000 р.

ВПЛИВ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЙОГО ДОНОРІВ НА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ І ВМІСТ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО Ca^{2+} ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ КРОВОНОСНИХ СУДИН ЩУРІВ

А.І. Соловйов, В.В. Легенький, С.М. Зеленський, О.В. Стефанов
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

Досліджено вплив непрямого донора оксиду азоту – нітрогліцерину, прямого донора оксиду азоту – нітропрусида натрію та безпосередньо оксиду азоту на скоротливу активність і вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} гладеньких м'язів кровоносних судин щурів. Виявлено розбіжності в характері змін у силі скорочення/розслаблення гладеньких м'язів судин та вмісті внутрішньоклітинного Ca^{2+} залежно від діючої сполуки. Обговорено можливі причини різниці в дії між вищезгаданими сполуками.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: донори оксиду азоту, оксид азоту, гладенькі м'язи судин, внутрішньоклітинний кальцій.

ВСТУП. Оксид азоту (NO) є однією з найважливіших ключових регуляторних сполук, що зустрічаються в живій природі, виявлених за останні десятиріччя [1]. Спочатку NO ідентифікували як ендотеліальний фактор розслаблення судин [13], і лише наприкінці 80-х років було встановлено його природу [9, 10]. Ендотелій вважається головною структурою, що вивільнює NO, який безпосередньо впливає на гладенькі м'язи судин (ГМС) [5]. Крім того, ендотелій є структурно-функціональною надструктурою, що керує роботою ГМС за рахунок вивільнення різноманітних факторів [6]. Численні дослідження ролі внутрішньоклітинного кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) в скороченні/розслабленні ГМС дозволили припустити, що $[\text{Ca}^{2+}]_i$ є основною ланкою, на яку впливають ендотеліальні фактори [8, 14]. Створення нового покоління Ca^{2+} -індикаторів дало дослідникам можливість вивчати зміни $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [7]. Так, було досліджено, що NO впливає на ГМС через зміну потрапляння іонів Ca^{2+} в клітини [4], модифікацію іонних каналів [11] та вплив на ефекторні ферменти [12].

Мета даної роботи – дослідити вплив різних донорів оксиду азоту та безпосередньо NO на скоротливу активність та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС, використовуючи метод одночасної реєстрації скоротливої активності та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом досліджень у даній роботі ми вибрали сегменти хвостової артерії щурів-самців лінії Вістар масою тіла 200-250 г. Тварин умертвляли

шляхом цервікальної дислокації, вирізали сегмент хвостової артерії щура довжиною 2-3 см й очищували від сполучної та жирової тканин. Цей сегмент розрізали на кільця довжиною 2-3 мм, які потім вигортали назовні. Усі процедури проводили при кімнатній температурі в модифікованому розчині Кребса, що мав такий склад (мМ): NaCl – 122, KCl – 4,7, NaHCO_3 – 15,5, KH_2PO_4 – 1,2, CaCl_2 – 2,5, MgCl_2 – 1,2 та глюкоза 11,5, pH – 7,3-7,4. Розчин Кребса з високим вмістом K^+ (K^+ -Кребс, 70 мМ) готували за допомогою еквімолярного заміщення NaCl на KCl.

Досліди проводили в камері об'ємом 300 мкл, установленій на предметний стіл флуоресцентного мікроскопа "ЛЮМАМ-И2" (Санкт-Петербург, Росія). Кільця хвостової артерії щура підвішували ізометрично між нерухомим гачком і гачком, що приєднаний до датчика скорочень (AE 801, SensoNor A/S, Horten, Норвегія). Скорочувальну активність та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ кілець хвостової артерії тварини реєстрували, використовуючи електронну інтеграцію активного натягу та флуоресцентного сигналу від фотоелектричного множника стосовно часу. За винятком процедури завантаження, кільця безперервно піддавали перфузії попередньо нагрітим розчином Кребса при температурі 35 °C та швидкості 2,0 мл за хвилину.

Вміст $[\text{Ca}^{2+}]_i$ вимірювали з використанням флуоресцентного кальцієвого індикатора Fura-2 й ацетоксиметильного етера Fura-2, здатного проникати крізь клітинну мембрану (Fura-2 AM) [7]. Кільця хвостової артерії щура заванта-

© А.І. Соловйов – д.м.н., В.В. Легенький, С.М. Зеленський – к.ф.-м.н., О.В. Стефанов – д.м.н., проф., 2000.

жували 10 мкМ Fura 2-AM у розчині з таким складом (мМ): NaCl – 122, KCl – 4,7, CaCl₂ – 2,5, MgCl₂ – 1,2, Pluronic F-127 – 5 мг/мл, HEPES (N-2(гідроксіетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота) – 11,6 та глюкоза – 11,5, рН – 7,3-7,4 (протягом 2 годин при кімнатній температурі). Після завантажування кілець судин камеру піддавали перфузії вищезгаданим модифікованим розчином Кребса протягом щонайменше 30 хвилин перед тим, як проводити дослідження.

Результати вимірювань $\Delta[Ca^{2+}]_i$ представлені як співвідношення флуоресцентних сигналів (F) при довжині хвилі 340 та 380 нм, $R = F_{340nm}/F_{380nm}$. Абсолютні значення $[Ca^{2+}]_i$ залежать від константи дисоціації Fura-2 [7], його розповсюдження всередині клітини, зв'язування та компартменталізації [3]. Таким чином, метою наших досліджень було спостереження ΔF сигналу, що кількісно відображає $\Delta[Ca^{2+}]_i$, а отже, вважається придатним для досліджень процесів всередині клітин [2].

Усі неорганічні та органічні сполуки одержували в Sigma Chemical Co. (St. Louis, штат Міссурі, США), Fura-2 AM одержували від Molecular Probes, Inc. (Eugene, штат Орегон, США). Вихідний розчин NO (3 мМ) отримували, додаючи 5 мл газу NO до 20 мл дезоксигенованої води.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На рисунку 1 зображений вплив непрямого донора – нітрогліцерину (НГ) на скоротливу активність

та $\Delta[Ca^{2+}]_i$ гладеньких м'язів хвостової артерії щура. НГ (10^{-4} М) викликав повільні та тривалі зміни як у силі скорочення/розслаблення кілець хвостової артерії, так і в $[Ca^{2+}]_i$. Вважається, що НГ є сполукою, що зазнає ферментативних перетворень у ГМС з проміжним утворенням нітрозильних комплексів, зокрема із сульфгідрильними групами білків [12], які мають властивість піддаватися спонтанному розкладанню з вивільненням NO, їх наявність і зумовлює так звану толерантність до багатьох препаратів з групи нітросполук [9]. На рисунку 1 тривалість впливу НГ становить 2 хвилини, якщо ж його застосовувати довше, наприклад 5 хвилин і більше, то відтворення показників сили та $[Ca^{2+}]_i$ до вихідного рівня не відбувається протягом десятків хвилин.

Дещо інша картина спостерігалася при застосуванні прямого донора NO – нітропрусиду натрію (НПН), який у концентрації 10^{-5} М викликав доволі тривале зменшення сили скорочення, але зміни в $[Ca^{2+}]_i$ мали короткочасний характер (рис. 2). Таку дію НПН можна пояснити природою самого донора, можливо, утворенням деяких побічних продуктів розкладу, наприклад іона синильної кислоти, що чинить негативний вплив на клітину. Як і НГ, НПН при тривалому застосуванні викликає розвиток толерантності ГМС до нітросполук.

Як NO ми використовували фізичний розчин NO. Вводили шляхом ін'єкції в камеру для перфузії, на відміну від НГ та НПН, що додавали до відповідних розчинів. Сам NO

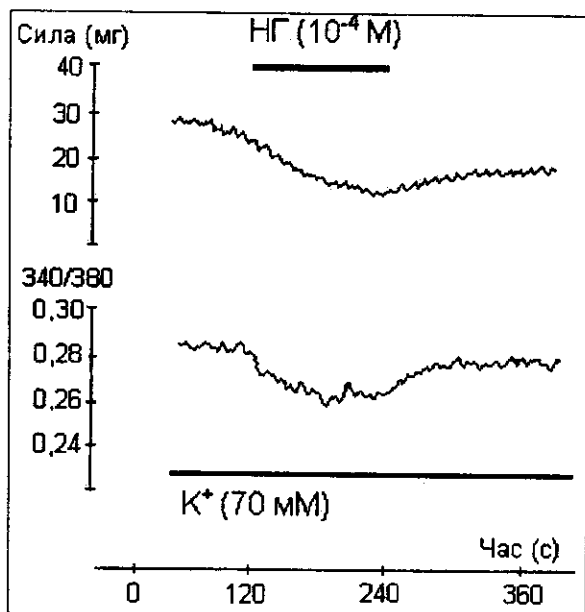


Рис. 1. Вплив непрямого донора оксиду азоту – нітрогліцерину (НГ, 10^{-4} М) на скоротливу активність та $\Delta[Ca^{2+}]_i$ (F_{340nm}/F_{380nm}) ГМС хвостової артерії щура.

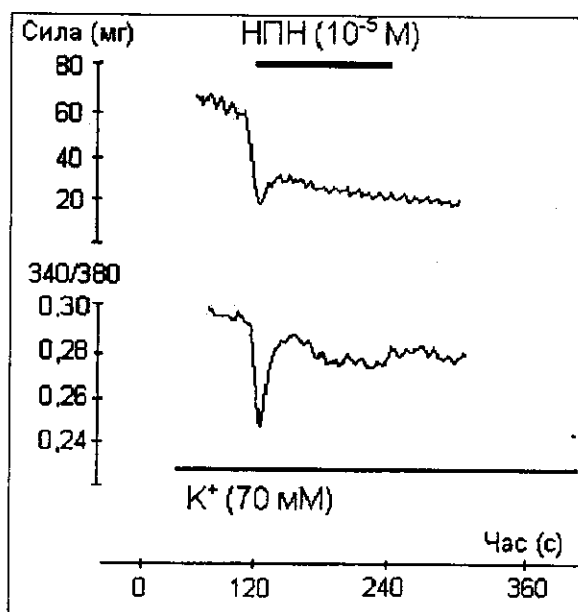


Рис. 2. Вплив прямого донора оксиду азоту – нітропрусиду натрію (НПН, 10^{-5} М) на скоротливу активність та $\Delta[Ca^{2+}]_i$ (F_{340nm}/F_{380nm}) ГМС хвостової артерії щура.

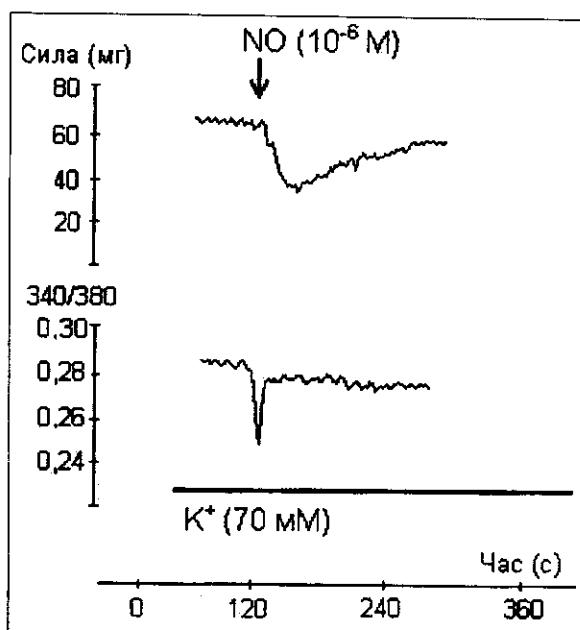


Рис. 3 Вплив оксиду азоту (NO , 10^{-6} M) на скоротливу активність та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ ($F_{340\text{nm}}/F_{380\text{nm}}$) ГМС хвостової артерії щура.

виявився найпотужнішим серед досліджуваної групи сполук. Зміни $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС мали лише короточасний характер (рис. 3). Значення сили скорочення/розслаблення, викликані NO , набагато швидше поверталися до вихідного рівня, порівняно з НПН, але все ж таки відставали від змін у $[\text{Ca}^{2+}]_i$. На нашу думку, можливою причиною цього явища є зміна кальцієвої чутливості скорочувальних елементів та/або інших ланок кальцієвої сигналізації в

клітині. Оскільки NO у чистому вигляді є занадто нестійкою сполукою [1], було дуже важко підрахувати його справжню концентрацію в розчині, тому значення 10^{-6} M вираховували згідно з методом одержання його розчину. Проте в усіх випадках характер його впливу на силу скорочення/розслаблення та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ залишався незмінним.

ВИСНОВКИ. 1. Залежно від використуваного донора NO або самого NO може змінюватись характер впливу на силу скорочення/розслаблення та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС.

2. НГ як донор з опосередкованою ферментами дією чинить більш тривалий вплив на значення сили скорочення/розслаблення та $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС, що можна пояснити утворенням чисельних нітрозильних комплексів із сульфгідрильними групами білків, які можуть піддаватися спонтанному розкладанню з утворенням NO .

3. Зміни $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС, викликані НПН, мають короточасний характер, тоді як зміни сили скорочення/розслаблення залишаються більш тривалими, що, очевидно, зумовлено природою самого донора, зокрема утворенням деяких побічних продуктів його розкладу.

4. NO викликає короточасне зменшення вмісту $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в ГМС, тоді як повернення значення сили скорочення до вихідного рівня є більш тривалим. На нашу думку, це відбувається внаслідок зміни кальцієвої чутливості скорочувального апарату ГМС та/або інших ланок кальцієвої сигналізації в клітині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М.: Наука, 1997. – 116 с.
2. Baylor S.M., Hollingworth S. Measurement and interpretation of cytoplasmic $[\text{Ca}^{2+}]_i$ signals from calcium-indicator dyes // *News Physiol. Sci.* – 2000. – 15. – P. 19-25.
3. Blatter L.A., Wier W.G. Intracellular diffusion, binding and compartmentalization of the fluorescent calcium indicators indo-1 and fura-2 // *Biophys. J.* – 1990. – 58. – P. 1491-1499.
4. Blatter L.A., Wier W.G. Nitric oxide decreases $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in vascular smooth muscle by inhibition of the calcium current // *Cell Calcium.* – 1994. – 15. – P. 122-131.
5. Furchgott R.F. Role of endothelium in response of vascular smooth muscle // *J. Vasc. Res.* – 1983. – 53. – P. 557-573.
6. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // *FASEB J.* – 1989. – 3. – P. 2007-2018.
7. Grynkiewicz G., Poenie G.M., Tsien. R.Y. A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties // *J. Biol. Chem.* – 1985. – 260. – P. 3440-3450.
8. Himpens B., Missiaen L., Casteels R. Ca^{2+} -homeostasis in vascular smooth muscle // *J. Vasc. Res.* – 1995. – 32. – P. 207-219.
9. Ignarro L. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein // *Circ. Res.* – 1989. – 65. – P. 1-21.
10. Ignarro L. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties // *FASEB J.* – 1989. – 3. – P. 31-36.
11. Kuriyama H., Kitamura K., Nabata H. Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues // *Pharmacol. Rev.* – 1995. – 47. – P. 491-499.

ВИКОРИСТАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ У ЛІКУВАННІ ЗАСТІЙНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФОНІ АКТИВНОГО РЕВМАТИЗМУ

В.М. Ждан, М.Ю. Бабаніна, С.О. Гаєвський
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА

Обстежено 120 хворих на ревматизм із недостатністю кровообігу I-IIa ступенів. З метою комплексного впливу на патологічний процес розроблено й апробовано схему лікування, що включає інгібітори АПФ, антиоксиданти й адаптогени. У результаті проведеного лікування зменшилися активність вільнорадикального окислення в крові й титр R-білків, поліпшилися гемодинамічні показники і клінічний стан хворих. Ефективність терапії не залежала від активності ревматичного процесу і залишалася високою у хворих із вираженою застійною серцевою недостатністю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ревматизм, недостатність кровообігу, вільнорадикальне окислення, R-білки.

ВСТУП. Одним із найбільш небезпечних ускладнень ревматичних вад серця є застійна серцева недостатність. Прогресування цього синдрому зумовлене порушенням нейрогуморальних систем, зокрема симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) [3]. Це положення стало підставою для широкого впровадження в клінічну практику препаратів, що блокують РААС, – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) [7]. Однак, досвід використання ІАПФ при ревматичних вадах серця невеликий. Залишаються невирішеними деякі питання застосування ІАПФ у хворих із ревматичними вадами серця залежно від стадії застійної серцевої недостатності (ЗСН) й активності ревматичного процесу, зміни параметрів центральної гемодинаміки і показників гомеостазу, а також впливу ІАПФ на якість життя хворих з ознаками ЗСН ревматичної етіології.

Метою нашого дослідження стало розширення уявлень про патогенетичні механізми розвитку недостатності кровообігу в хворих на ревматизм і підвищення ефективності лікування таких хворих із використанням індивідуалізованих підходів залежно від ступеня активності процесу і ступеня недостатності кровообігу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 120 хворих на ревматизм з ознаками недостатності кровообігу (НК) I-IIa ступенів. Їх вік коливався в межах від 15 до 60 років (середній вік – 33,7 років).

© В.М. Ждан – д.м.н., проф., М.Ю. Бабаніна, С.О. Гаєвський – к.м.н., 2000.

Активність ревматичного процесу, поряд із загальноприйнятими показниками (лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, збільшення вмісту серомукоїдів і сіалових кислот, позитивна проба на С-реактивний протеїн, підвищення рівня α_2 -глобуліну), оцінювали з урахуванням метаболізму нейтрофільних гранулоцитів у тесті з нітросинім тетрозолієм (НСТ). У обстежених хворих активність ревматичного процесу відповідала I-II ступеням.

Залежно від ступеня НК, усіх хворих розділили на 2 групи. Першу групу становили хворі на ревматизм із НК I, другу – із НК IIa ступеня. Контрольну групу, репрезентативну за віком і статтю, склали 20 практично здорових осіб.

При проведенні клінічного обстеження хворих із метою систематизації й об'єктивізації скарг і основних клінічних проявів захворювання використовували анкету "якості життя" [6], що дало можливість дати напівкількісну оцінку клінічного вираження патології у вигляді клінічного індексу (КІ) і виявити відповідні кореляційні взаємозв'язки "клініка – гемодинаміка – гомеостаз".

Стан центральної гемодинаміки оцінювали методом ехокардіоскопії за допомогою приладу SIM-5000 plus. Визначалися кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми лівого шлуночка (КСО і КДО). Розраховували серцевий індекс (СІ) і фракцію викиду (ФВ) [2].

Оцінювали фізичну працездатність (PWC_{150}) на велоергометрі за методикою триступінчастих переривчасто-зростаючих навантажень [4].

На основі кількісного аналізу ЕКГ оцінювали питому роботу лівого шлуночка ($A_{лш}$) [9].

Рівень пероксидації в крові оцінювали в реакції утворення малонового діальдегіду [1].

Активацию нейтофілів і продукцію ними активних форм кисню оцінювали в НСТ-тесті, використовуючи реакцію відновлення нітросинього тетрозолу [8].

Стан клітинної рецепції оцінювали, визначаючи титр R-білків у сироватці крові в реакції гальмування гемаглютинації зі специфічною антисироваткою [10].

Статистичну обробку проведено за методами Стьюдента. Результат вважали достовірним при величині ймовірності помилки $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В першій групі хворі пред'являли скарги переважно астено-невротичного характеру. В цій групі клінічний індекс підвищувався незначно (табл. 1), а при наростанні ознак недостатності кровообігу (друга група) відзначали істотне підвищення цього показника, що свідчить про виражене погіршення загального стану хворих при прогресуванні серцевої недостатності.

Як видно з таблиці 1, у хворих із НК ІІа ступеня визначаються більш глибокі порушення центральної гемодинаміки за даними СІ і ФВ. Результати кількісної оцінки ЕКГ підтверджують наявність глибших порушень функціонування міокарда в таких хворих. Зазначені факти, очевидно, пояснюються особливостями патогенезу недостатності кровообігу в хворих на ревматизм. Так, показник R-білків у другій групі тісно корелює з клінічним індексом ($r=0,78$), показником PWC_{150} ($r=0,82$) і з показниками $A_{лш}$ ($r=0,72$) і СІ ($r=0,77$), що непрямо свідчить про значну роль порушення клітинної рецепції у формуванні серцевої недостатності у хворих

на ревматизм. Очевидно, патогенез зазначеної патології включає таку важливу ланку, як первинне функціональне порушення регуляторних процесів, що визначають функціонування серцево-судинної системи в цілому. Порушення рецепції регуляторних агентів (гормонів, медіаторів, їхніх метаболітів) пов'язане з деструкцією специфічних рецепторів, локалізованих у клітинних мембранах. Пусковою і, надалі, ведучою роль у цьому процесі відіграє активація процесів перекисного окислення ліпідів на фоні зниження антиоксидантної забезпеченості, що ініціюється ревматичним запаленням [5]. Надалі порушення регуляції основних систем підтримки гомеостазу призводить до істотних змін останнього, розвивається гіпоксія, порушується енергетика клітин, у тому числі й міокардіоцитів, що є причиною розвитку виражених функціональних порушень діяльності серцево-судинної системи. Зазначені зміни поглиблюють патологічні процеси, які спричинили їх появу, що описують як механізм "порочного кола" у формуванні ЗСН у хворих на активний ревматизм [3].

Для ефективної боротьби з вказаними змінами недостатньо впливати на одну ізольовану ланку патогенезу; як правило, такий підхід до лікування цієї групи хворих не забезпечує достатнє вираження і тривалість результату терапії. На основі головних механізмів патогенезу серцевої недостатності в хворих на активний ревматизм, виявлених на першому етапі даного дослідження, вважаємо за необхідне спрямувати вплив терапії на основні ланки патогенезу: розвиток неспецифічного ревматичного запалення, ушкодження рецепторного апарату клітинних мембран вільними радикалами, зниження адаптаційного діапазону основних регуляторних систем організму.

Таблиця 1 – Клініко-гемодинамічні й біохімічні показники у хворих на активний ревматизм з ознаками недостатності кровообігу ($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи	Хворі на активний ревматизм	
		НК I ст.	НК IIa ст.
KI, ум. од.	0,40±0,09	0,90±0,10*	3,80±0,30*
PWC_{150} , кг·м/с	1131±27	750±18*	509±14*
KCO, см ³	39,7±0,8	49,2±0,9*	70,0±1,5*
KDO, см ³	121,8±6,7	155,2±9,4*	211,2±15,5*
СІ, л/хв·м ²	2,42±0,17	2,04±0,15	1,81±0,14*
ФВ, %	53,2±1,4	43,7±1,2*	21,3±0,7*
$A_{лш}$, Дж	1,55±0,08	1,99±0,12*	2,26±0,16*
МДА, мкмоль/л	8,1±0,4	13,2±0,7*	16,4±0,9*
НСТ-тест, СЦК	1,38±0,08	1,71±0,12*	1,89±0,18*
R-білки, титр	1:14,2	1:5,7*	1:4,8*

Примітка. * – зміни достовірні порівняно з нормою ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Клініко-гемодинамічні й біохімічні показники у хворих на активний ревматизм з ознаками недостатності кровообігу на фоні лікування з використанням дигоксину й еналаприлу малеату (M±m)

Показник	Після курсу лікування з використанням дигоксину		Після курсу лікування з використанням еналаприлу малеату	
	НК I ст.	НК IIa ст.	НК I ст.	НК IIa ст.
KI, ум. од.	0,8±0,09*	3,0±0,30*	0,60±0,10#	1,40±0,20*.#
PWC ₁₅₀ , кг·м/хв	800±19*	550±16*	1025±22*.#,0	936±20*.#,0
KCO, см ³	48,5±0,9*	66,3±1,2*	40,3±1,0*.#,0	50,2±1,1*.#,0
KDO, см ³	148,3±8,8*	206,1±14,3*	123,7±6,3*.#,0	162,2±10,1*.#,0
CI, л/хв·м ²	2,26±0,16	2,06±0,14	2,36±0,17	2,31±0,15#
ФВ, %	47,2±1,2*	31,3±0,9*.*	50,7±1,3*.#,0	46,9±1,1*.#,0
A _{лш} , Дж	1,61±0,10#	2,02±0,13*	1,60±0,09#	1,71±0,11#
МДА, мкмоль/л	13,0±0,7*	15,9±0,8*	9,2±0,5*.#,0	11,2±0,6*.#,0
НСТ-тест, СЦК	1,68±0,10*	1,80±0,16*	1,41±0,09*.#,0	1,49±0,09*.#,0
R-білки, титр	1:6,1*	1:5,5*	1:12,4*.#,0	1:10,9*.#,0

Примітка. 1. * – достовірність відмінності від норми;
 2. # – достовірність відмінності від показників до лікування;
 3. 0 – достовірність відмінності від показників після лікування з використанням дигоксину.

З метою комплексного впливу для розриву "порочного кола" у патогенезі ЗСН нами розроблена схема лікування, що включає застосування ампіциліну – по 0,5 г кожні 6 годин протягом 10 днів, ністатину – по 500000 Од 3 рази на день протягом 10 днів, ортофену – по 0,025 г 3 рази на день, еналаприлу малеату – по 5 мг 2 рази на день протягом 2 місяців, фурсеміду – по 40 мг 1 раз на три дні, альфа-токоферолу – по 0,1 г 2 рази на день, настойки ехінацеї пурпурної – по 15 крапель 3 рази на день протягом 1 місяця. Для порівняння деяким хворим проведено лікування за аналогічною схемою крім еналаприлу малеату, до зазначеного лікування додано дигоксин у дозі 0,00025 г.

У результаті проведеного дослідження виявлено, що лікування за схемою, що включає еналаприлу малеату, викликало позитивний терапевтичний ефект, найбільш виражений в групі хворих із недостатністю кровообігу IIa ступеня (табл. 2). При аналізі стану таких хворих відзначено значне поліпшення показників центральної гемодинаміки (CI збільшився на

27,6 %, ФВ – на 120,2 %) , підвищення фізичної працездатності (на 83,9 %) у цих хворих поєднується з покращанням клінічного стану за даними клінічних індексів (на 63,2 %). Підвищення толерантності до фізичного навантаження супроводжувалося зменшенням KCO на 28,3 % і KDO на 23,2 %. Вважаємо, що зазначена позитивна динаміка тісно пов'язана з поліпшенням процесів клітинної рецепції під впливом ІАПФ, антиоксидантів і адаптогенів.

ВИСНОВКИ. 1. У патогенезі застійної серцевої недостатності у хворих на активний ревматизм ключову роль відіграє порушення процесів клітинної рецепції на фоні активізації вільнорадикального окислення, що реалізується за механізмом "порочного кола".

2. У лікуванні таких хворих патогенетично виправданим є використання комбінації інгібіторів АПФ, антиоксидантів і адаптогенів, що призводить до позитивного клінічного ефекту в хворих із вираженою застійною серцевою недостатністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 236 с.
2. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / Под ред. И.А. Ефимовой. – М.: Медицина, 1986. – С. 369-371.
3. Каракин А.А., Хрусталева О.А., Большаков М.А. Эффективность лечения ингибитором АПФ

- ремиприлом больных с застойной сердечной недостаточностью ревматической этиологии // Тер. арх. – 1996. – № 2. – С. 43-48.
4. Карпман В.Л. PWC150-проба для определения физической работоспособности // Теория и практика физ. культуры. – 1969. – № 10. – С. 37-40.
5. Козлов Г.С., Носков С.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система орга-

низма при експериментальному стрептококковому міокардиті і ревмокардиті // *Вопр. мед. хімії.* – 1986. – № 5. – С. 41-44.

6. Либис Р.А., Коц Я.И. Показатели качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* – № 11. – 1995. – С. 13-17.

7. Мареев В.И. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца // *Кардиология.* – 1996. – № 12. – С. 4-12.

8. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 173 с.

9. Шишмарев Ю.Н., Локтев А.С., Силян В.А. и др. Метод количественной оценки сократительной функции миокарда // *Воен.-мед. журн.* – 1982. – № 11. – С. 26-29.

10. Яковлева И.И., Бартова Л.М., Елистратова И.А. и др. Определение содержания естественных антигенов и R-белков при инфекционной патологии у беременных // *Иммунология.* – 1986. – № 5. – С. 39-41.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА В ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ АКТИВНОГО РЕВМАТИЗМА

В.Н. Ждан, М.Ю. Бабанина, С.А. Гаевский

УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА

Резюме

Обследовано 120 больных ревматизмом с недостаточностью кровообращения I-IIa степеней. С целью комплексного воздействия на патологический процесс разработана и апробирована схема лечения, включающая ингибиторы АПФ, антиоксиданты и адаптогены. В результате проведенного лечения уменьшились активность свободнорадикального окисления в крови и титр R-белков, улучшились гемодинамические показатели и клиническое состояние больных. Эффективность терапии не зависела от активности ревматического процесса и оставалась высокой у больных с выраженной застойной сердечной недостаточностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматизм, недостаточность кровообращения, свободнорадикальное окисление, R-белки.

ENALAPRIL MALEAT APPLICATION IN THE TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF ACTIVE RHEUMATISM

V.N. Zhdan, M.Y. Babanina, S.A. Gaevsky

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA

Summary

120 patients suffering from rheumatism with blood circulation insufficiency of level I-IIa have been examined. The scheme of treatment including ACE inhibitors, antioxidants and adaptogenes has been worked out and tested with the aim of complex influence upon the pathologic process. As the result of treatment, the activity of the free-radical oxidation in blood and R-proteins subtitles decreased, hemodynamic data and the clinical state of patients improved. The therapy effectiveness didn't depend on the rheumatic process activity and remained high in patients with expressed congestive heart failure.

KEY WORDS: rheumatism, blood circulation insufficiency, free – radical oxidation, R-proteins.

Отримано 03.07.2000 р.

ДИНАМІКА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В ОРГАНАХ ЩУРІВ ПРИ ОПРОМІНЕННІ ТА АНТИОКСИДНИЙ ЕФЕКТ ЯКТОНУ

В.А. Барабой¹, С.А. Олійник², В.А. Туманов², Н.О. Горчакова², М.О. Лозинський³
 УКРАЇНСЬКИЙ НДІ ОНКОЛОГІЇ ТА РАДІОЛОГІЇ, КИЇВ¹
 МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНИ, КИЇВ²
 ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, КИЇВ³

Вивчали динаміку процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у щурів, які зазнали тотального фракціонованого опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр (10 фракцій по 0,1 Гр з інтервалом 24 год; потужність дози – 0,425 Р/хв), та можливість їх корекції за допомогою нового препарату – похідної янтарної кислоти яктону. Встановлено накопичення первинних та вторинних продуктів ПОЛ і порушення функціонування глутатіонової системи в крові, головному мозку, селезінці, печінці та слизовій оболонці тонкої кишки. Застосування яктону значно зменшувало вміст продуктів ПОЛ та порушення глутатіонової системи, хоча й не нормалізувало їх повністю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окислення ліпідів, опромінення, яктон.

ВСТУП. Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), що є нормальним фізіологічним процесом, розглядають і як універсальний механізм ушкодження біомембран при різноманітних патологічних станах, у тому числі при променевому ураженні організму [1]. Променева активація ПОЛ біомембран зумовлює реактивне підсилення антиоксидного потенціалу тканин, а після вичерпання його ресурсів сприяє деструкції плазматичних, мітохондрійних, лізосомальних мембран і є однією з причин загибелі організму [1]. Антиоксиданти прямої та непрямої дії, знижуючи ступінь вираження активації ПОЛ, виявляють радіопротекторний вплив [1]. Відомо, що янтарна кислота та ряд її похідних мають антиоксидні та радіопротекторні властивості [3]; серед похідних янтарної кислоти особливої уваги заслуговує яктон – сукцинат моно(2-диметиламіно)етилового ефіру янтарної кислоти. Це речовина, яка має адаптогенні та стреспротекторні властивості, є антиоксидантом непрямої дії [7, 8]. Вищезазначене вказує на можливість його позитивної дії на процеси ПОЛ при радіаційному впливі.

Тому метою нашого дослідження стало вивчення впливу курсового введення яктону на процеси ПОЛ та стан глутатіонової захисної системи в крові, головному мозку, міокарді, печінці, селезінці, тонкій кишці щурів при їх фракціонованому рентгенівському опроміненні в дозі 1,0 Гр.

© В.А. Барабой – д.м.н., проф., С.А. Олійник – к.б.н., В.А. Туманов – д.м.н., проф., Н.О. Горчакова – д.м.н., проф., М.О. Лозинський – д.х.н., проф., 2000.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження було проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 150-200 г. Тварин піддавали десятикратному щоденному тотальному опроміненню на апараті "РУМ-17" при напрузі 140 кВ, силі струму 4 мА, фільтрах 0,5 Cu і 1,0 Al, шкірно-фокусній відстані 155 см, потужності дози 0,425 сГр/хв у дозі 10 сГр до сумарної дози 1,0 Гр з інтервалом 24 год. Щурів поділили на 2 групи: I – опромінення за зазначеною схемою; II – опромінення з корекцією яктоном, який вводили внутрішньочеревно за 48 і 24 год до початку курсу опромінення та протягом усього курсу за 15 хв до кожного в дозі 40 мг на 1 кг маси тіла. Тварин декапітували через 24 і 72 год та на 7-у і 15-у доби після закінчення курсу опромінення. Досліджували кров, а також головний мозок, міокард, селезінку та стінку тонкої кишки щурів. Згортання крові запобігали за допомогою гепарину.

З тканин мозку, міокарда, печінки, селезінки та частини стінки тонкої кишки готували 10 % гомогенати на 0,05 М трис-буфері (рН – 7,4), іншу частину тонкої кишки промивали цим же буфером, механічно відокремлювали слизову оболонку, з неї готували (на тому ж буфері) суспензії ентероцитів шляхом гомогенізації в нещільно притертому гомогенізаторі. Усі маніпуляції з тканинами проводили при температурі 4 °С.

Вивчали вміст первинних (дієнові кон'югати гідроперекисів) та вторинних (кетодієни та спряжені трієни) продуктів ПОЛ у гептан-

ізопропанольних екстрактах цільної крові. При цьому вміст дієнових кон'югат (ДК) визначали як у гептановій, так і в ізопропанольній фазах (E_{232}/E_{220}), а вміст кетодієнів та спряжених трієнів – у ізопропанольній фазі (E_{278} на 1 мл крові) [2]. У гептан-ізопропанольних екстрактах з гомогенатів тканин та суспензії еритроцитів визначали вміст ДК (E_{232}/E_{220}) в гептановій та ізопропанольній фазах [2]. У гомогенатах тканин та плазмі крові – вміст вторинних продуктів ПОЛ, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів), переважно малонового діальдегіду (МДА) [1], який виражали в мікромолях на 1 л плазми або в наномолях на 1 мг білка, вміст якого визначали за методом Лоурі. В усіх досліджуваних органах щурів визначали також вміст відновленого глутатіону [6], який виражали в міліграмах на 1 г сирової тканини. У постмітохондріальних фракціях цих же тканин (отри-

маних за загальноприйнятою методикою) визначали активність ферментів глутатіонового циклу: глутатіонредуктази [5] та глутатіонпероксидази [5]. Глутатіонредуктазну активність розраховували в наномолях на 1 мг білка за 1 хв, а глутатіонпероксидазну – в мікромолях відновленого глутатіону на 1 мг білка за 1 год. Отримані дані обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що через 24 год після останнього сеансу фракціонованого тотального опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр відмічається підвищення вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові на 41 %, в мозку – в 15,2 раза, в міокарді – в 3,2 раза, в печінці – у 2,6 раза, в селезінці – в 4,5 раза (табл. 1). У крові виявлено також збільшення вмісту кетодієнів та спряжених трієнів в 3,6 раза. У суспензії еритроцитів має

Таблиця 1 – Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові й органах щурів

Умови досліджу	Опромінення	Яктон+опромінення
Плазма крові, мкМ		
Контроль	916,7±39,3	
24 год	1294,9±51,7*	1276,5±42,6*
72 год	1064,1±90,8	1025,4±67,9
7-а доба	846,2±85,4	944,8±92,5
15-а доба	515,4±41,2*	1037,2±97,4**
Головний мозок, нмоль МДА/мг білка		
Контроль	8,41±1,86	
24 год	127,54±19,20*	68,26±4,37***
72 год	33,71±0,30*	35,69±2,71*
7-а доба	50,44±5,83*	32,73±2,59***
15-а доба	35,73±3,06*	37,12±2,94*
Міокард, нмоль МДА/мг білка		
Контроль	7,23±1,12	
24 год	23,14±2,15*	15,07±1,16***
72 год	24,58±4,31*	16,22±1,19***
7-а доба	22,41±2,45*	20,73±2,35*
15-а доба	20,24±4,16*	22,15±2,29*
Печінка, нмоль МДА/мг білка		
Контроль	9,36±1,34	
24 год	24,34±2,18*	18,06±1,67***
72 год	26,21±3,52*	20,38±2,09***
7-а доба	27,14±2,32*	18,75±2,24***
15-а доба	28,08±3,21*	25,71±2,69*
Селезінка, нмоль МДА/мг білка		
Контроль	8,35±1,76	
24 год	37,55±4,36*	20,68±2,06***
72 год	13,61±1,37*	15,17±1,69*
7-а доба	16,46±2,13*	17,29±2,08*
15-а доба	16,68±1,46*	16,34±1,78*
Суспензія еритроцитів, нмоль МДА/мг білка		
Контроль	29,62±5,58	
24 год	11,99±0,86*	12,53±0,79*
72 год	4,66±0,61*	5,27±0,73*
7-а доба	5,76±0,25*	5,98±0,56*
15-а доба	8,67±1,88*	8,35±1,52*

Примітка. * – $p < 0,05$ стосовно контролю; ** – $p < 0,05$ відносно "чистого" опромінення.

місце достовірне зниження рівня ТБК-активних продуктів у 2,5 раза (табл. 1). Вміст ДК на 1-у добу суттєво не змінювався або дещо зменшувався (в ізопропанольних фазах крові та еритроцитів). Щодо глутатіонової системи (табл. 2-4), то в тканині головного мозку вміст відновленого глутатіону знизився в 4,7 раза, глутатіонпероксидазна та глутатіонредуктазна активність практично не відрізнялась від контролю; в селезінці вміст глутатіону та активність глутатіонпероксидази не змінилися, а глутатіонредуктазна активність зросла на 44,5 %; у стінці тонкої кишки вміст глутатіону зменшився в 6,8 раза, а активність ферментів глутатіонового циклу була на рівні контролю.

Через 72 год після закінчення опромінення спостерігали збільшення вмісту ДК у селезінці (на 12 і 122 % у гептановій та ізопропанольній фазах відповідно) та еритроцитах (на 40 % у гептановій фазі), ТБК-активних продуктів у мозку, міокарді, печінці та селезінці (в 4,0; 3,4; 2,8 та 1,6 раза); зниження вмісту ТБК-активних продуктів в еритроцитах (в 6,4 раза) стосовно контролю. У головному мозку вміст відновленого глутатіону був на контроль-

ному рівні, а глутатіонредуктазна та глутатіонпероксидазна активність мозку знизилась на 13,3 та 24,6 % відповідно; в селезінці рівень глутатіону та глутатіонредуктазна активність підвищились на 77,9 та 55,4 %, а активність глутатіонпероксидази залишалася на контрольному рівні; в тканині тонкої кишки всі досліджувані показники метаболізму глутатіону не відрізнялися відносно контролю.

У більш пізні строки (через 7 та 15 діб) спостерігалася тенденція до нормалізації показників ПОЛ, проте в крові мало місце підвищення вмісту кетодієнів та спряжених трієнів у 1,5 раза через 7 діб та ДК у 1,4 раза через 15 діб; вміст ТБК-активних продуктів у селезінці був збільшеним у 2 рази відносно контролю через 7 та 15 діб, у мозку – в 6,0 та 4,2 раза через 7 та 15 діб відповідно, в міокарді – в 3,1 та 2,8 раза через 7 та 15 діб, у печінці – в 2,9 та 3,0 раза через 7 та 15 діб; вміст ТБК-активних продуктів в еритроцитах залишався зниженим, порівняно з контролем, у 5,1 та 3,4 раза відповідно. На 7-у добу в головному мозку вміст відновленого глутатіону залишався на рівні контролю, глутатіонперок-

Таблиця 2 – Вміст відновленого глутатіону (мг/г сирової тканини) в органах опромінених щурів

Умови досліджу	Опромінення	Яктон+опромінення
Головний мозок		
Контроль	0,351±0,040	
24 год	0,074±0,010*	0,194±0,027***
72 год	0,369±0,032	0,348±0,036
7-а доба	0,334±0,034	0,352±0,044
15-а доба	0,205±0,021*	0,212±0,034***
Міокард		
Контроль	0,638±0,062	
24 год	0,534±0,025*	0,513±0,044*
72 год	0,675±0,072	0,649±0,046
7-а доба	0,668±0,056	0,676±0,084
15-а доба	0,725±0,081	0,691±0,072
Печінка		
Контроль	0,828±0,062	
24 год	0,845±0,052	0,836±0,054
72 год	0,987±0,046*	1,026±0,062*
7-а доба	1,136±0,071*	1,144±0,069*
15-а доба	1,112±0,064*	1,154±0,053*
Селезінка		
Контроль	0,458±0,007	
24 год	0,468±0,035	0,449±0,021
72 год	0,815±0,058*	0,825±0,047*
7-а доба	0,930±0,059*	0,986±0,053*
15-а доба	0,846±0,026*	0,837±0,038*
Стінка тонкої кишки		
Контроль	1,077±0,054	
24 год	0,158±0,014*	0,374±0,027***
72 год	1,089±0,072	1,069±0,043
7-а доба	1,073±0,123	1,082±0,069
15-а доба	0,723±0,088*	0,715±0,055*

Примітка. * – p<0,05 стосовно контролю; ** – p<0,05 відносно "чистого" опромінення.

сидазна активність виявила тенденцію до підвищення, а глутатіонредуктазна активність знизилася на 27,1 %; в селезінці вміст глутатіону був збільшеним у 2,0 рази, а глутатіонредуктазна активність – на 60 %, глутатіонпероксидазна активність залишалася на рівні контролю; в стінці тонкої кишки рівень глутатіону та активність глутатіонредуктази не відрізнялися від контролю, а глутатіонпероксидазна активність зросла в 3,5 рази. На 15-у добу в головному мозку щурів рівень відновленого глутатіону, а також глутатіонредуктазна та глутатіонпероксидазна активність були зниженими на 41,6, 26,7 та 9,1 % відповідно; в тканині селезінки глутатіонпероксидазна активність, як і в усі попередні строки, не відрізнялася від контролю, а рівень глутатіону та глутатіонредуктазна активність підвищилися на 84,7 та 63,6 %; в тонкій кишці від контролю відрізнявся лише вміст глутатіону – він був знижений на 32,9 %.

Отже, має місце активація ПОЛ в органах (головному мозку, міокарді, печінці, селезінці) та крові щурів після фракціонованого опромінення тварин у дозі 1,0 Гр. Для еритроцитів же характерне пригнічення процесів вільно-

радикального окислення ліпідів за більшістю з досліджуваних показників. Що ж до глутатіонової системи, то фракціоноване опромінення викликає в ній досить різноманітні зміни. Це свідчить на користь того, що глутатіонова система є чутливою ланкою до дії іонізуючого опромінення в малих дозах, і узгоджується з відомими літературними даними [9, 10]. Зниження вмісту продуктів ПОЛ в еритроцитах, імовірно, можна пояснити тим, що доза 1,0 Гр лише стимулює ендogenous антиоксидні системи. Певною мірою це можна пояснити отриманими нами даними про глутатіонову систему. Так, у стінці тонкої кишки через 24 год та на 15-у добу мало місце значне зниження вмісту відновленого глутатіону, що вказує на використання останнього в захисті від процесів ПОЛ, про це ж свідчить і підвищення на 7-й день глутатіонпероксидазної активності. Проте в жодному випадку, на відміну від інших органів, не знижувалась глутатіонредуктазна активність. Можливо, інші антиоксидні системи еритроцитів стимулюються більш виражено.

Застосування яктону на тлі опромінення виявило певну захисну дію. Це стосується

Таблиця 3 – Глутатіонредуктазна активність в органах опромінених щурів (нмоль NADPH за 1 хв на 1 мг білка)

Умови досліджу	Опромінення	Яктон+опромінення
Головний мозок		
Контроль	27,35±1,45	
24 год	24,46±2,72	26,34±2,08
72 год	23,72±0,73*	26,71±1,65**
7-а доба	19,95±2,98*	18,21±1,53*
15-а доба	20,06±1,25*	19,32±1,21*
Міокард		
Контроль	14,21±0,90	
24 год	9,52±0,56*	10,06±0,49*
72 год	8,31±0,48*	8,46±0,52*
7-а доба	10,36±0,71	9,21±0,49*
15-а доба	13,94±0,89	15,08±1,03
Печінка		
Контроль	59,23±1,51	
24 год	74,33±2,05*	61,18±2,23**
72 год	78,52±1,31*	72,38±1,22**
7-а доба	60,29±1,46	58,34±1,72
15-а доба	58,17±1,29	63,28±2,76
Селезінка		
Контроль	15,16±0,98	
24 год	21,91±1,41*	22,08±1,36*
72 год	23,56±1,54*	22,39±1,48*
7-а доба	24,29±0,34*	23,54±1,42*
15-а доба	24,80±0,84*	23,89±1,53*
Стінка тонкої кишки		
Контроль	109,19±12,74	
24 год	96,17±4,54	104,29±5,84
72 год	98,59±2,64	102,36±7,51
7-а доба	106,01±20,68	107,28±7,72
15-а доба	85,46±1,81	96,73±8,89

Примітка. * – $p < 0,05$ стосовно контролю; ** – $p < 0,05$ відносно "чистого" опромінення.

Таблиця 4 – Глутатіонпероксидазна активність в органах опромінених щурів (мкмоль GSH за 1 год на 1 мг білка)

Умови досліджу	Опромінення	Яктон+опромінення
Головний мозок		
Контроль	68,54±1,91	
24 год	65,57±3,61	68,29±3,12
72 год	51,70±2,27*	69,17±2,06**
7-а доба	95,39±12,61	93,18±8,28*
15-а доба	62,33±1,70	65,73±1,83
Міокард		
Контроль	69,12±1,83	
24 год	50,31±1,59*	71,14±1,26**
72 год	68,94±2,07	70,09±1,25
7-а доба	70,14±1,94	72,34±3,17
15-а доба	67,36±2,69	72,15±2,29
Печінка		
Контроль	88,12±1,28	
24 год	67,29±1,74*	72,23±1,19***
72 год	65,15±1,29*	85,73±3,22
7-а доба	85,14±2,02	89,71±2,12
15-а доба	89,76±3,21	90,01±2,26
Селезінка		
Контроль	17,54±1,91	
24 год	15,25±0,71	18,27±0,94
72 год	18,60±0,04	18,15±0,87
7-а доба	20,99±0,55	24,59±0,76*
15-а доба	20,60±0,64	19,07±1,08
Стінка тонкого кишечника		
Контроль	35,85±0,39	
24 год	37,04±4,35	36,74±2,13
72 год	34,06±2,28	35,39±2,26
7-а доба	125,87±32,45*	131,17±28,41*
15-а доба	34,64±0,33	36,77±1,24

Примітка. * – $p < 0,05$ стосовно контролю; ** – $p < 0,05$ відносно "чистого" опромінення.

передусім вмісту ТБК-активних речовин в органах і плазмі крові тварин та, меншою мірою, компонентів глутатіонової системи. Так, через 24 год після закінчення курсу опромінення значно зменшився, хоча й не нормалізувався повністю, вміст ТБК-активних речовин у тканинах головного мозку, міокарда, печінки та селезінки, також дещо наблизився до контрольних значень вміст відновленого глутатіону в мозку та стінці тонкої кишки, цілком нормалізувалася глутатіонредуктазна активність у печінці та глутатіонпероксидазна в міокарді, а в печінці вона виявила тенденцію до нормалізації. Через 72 год виявив тенденцію до нормалізації вміст ТБК-активних продуктів у міокарді та печінці, нормалізувалася глутатіонредуктазна активність у мозку щурів та виявилася тенденція до її нормалізації в печінці; в тканині

мозку нормалізувалася також глутатіонпероксидазна активність. На 7-у добу виявилася тенденція до нормалізації вмісту ТБК-активних продуктів у мозку та печінці. На 15-у добу після закінчення курсу опромінення нормалізувався вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові, виявилася тенденція до нормалізації вмісту відновленого глутатіону в головному мозку тварин.

ВИСНОВКИ. Фракціоноване рентгенівське опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр спричиняє істотні порушення прооксидно-антиоксидного гомеостазу в крові та органах щурів. Застосування яктону значно зменшує ці метаболічні прояви променевого ураження. Отже, яктон можна використовувати для профілактики та лікування наслідків тривалого опромінення в низьких дозах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991. – 256 с.

2. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных методов к определению продуктов перекисного

окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – 35, № 1. – С. 127-131.

3. Выясненные и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислотой / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пущино, 1976. – С. 8-30.

4. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

5. Кругликова Г.О., Штутман Ц.М. Глутатионпероксидазна та глутатионредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію // *Укр. біохім. журн.* – 1976. – 68, № 2. – С. 223-228.

6. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. Прохоровой М.И. – Л.: Изд. Ленинградского университета, 1982. – 272 с.

7. Олійник С.А., Горчакова Н.О., Лозинський М.О., Середенко М.М. Вивчення актопротекторних властивостей яктону // *Здравоохр. Донбасса.* – 1999. – № 1 (4). – С. 9-11.

8. Пат. 21966 Україна, МКИ С07С69/40, С07С87/127, А61К31/22. Сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] янтарної кислоти, який має адаптогенну та стреспротективну активність / М.О. Лозинський, Ю.Г. Бобков, А.П. Шиванюк та ін. – Опубл. 30.04.98. – Бюл. № 2. – 3 с.

9. Jendryczko A., Drozd M. Effect of low dose ionizing radiation on rat metabolism // *Pol. J. Med. and Environ.* – 1992. – 5, № 3. – P. 251-256.

10. Siems W., Gartner C., Krauz D. et al. Long-term effects of monthly low dose whole body irradiation on the glutathione status and thiobarbituric acid-reactive substances in different organs of Male Wistar rats // *Radiobiol. Radiother.* – 1990. – 31, № 3. – P. 257-263.

ДИНАМИКА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ОБЛУЧЕНИИ И АНТИОКСИДНЫЙ ЭФФЕКТ ЯКТОНА

В.А. Барабой¹, С.А. Олійник², В.А. Туманов², Н.О. Горчакова², М.О. Лозинський³
УКРАИНСКИЙ НИИ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ, КИЕВ¹
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ УКРАИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ, КИЕВ²
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ, КИЕВ³

Резюме

Изучали динамику процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у крыс, подвергнутых тотальному фракционированному облучению в суммарной дозе 1,0 Гр (10 фракций по 0,1 Гр с интервалом 24 ч; мощность дозы – 0,425 Р/мин), и возможность их коррекции с помощью нового препарата – производного янтарной кислоты яктон. Установлено накопление первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и нарушения функционирования глутатионовой системы в крови, головном мозге, селезенке, печени и слизистой оболочке тонкой кишки. Применение яктон значительно уменьшало содержание продуктов перекисного окисления липидов и нарушение глутатионовой системы, хотя и не нормализовало его полностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перекисное окисление липидов, облучение, яктон.

THE DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION IN RAT VISCERALS AT IRRADIATION AND THE ANTIOXIDANT ACTION OF YAKTON

V.A. Baraboi¹, S.A. Oliynyk², V.A. Tumanov², N.A. Horchakova², M.O. Losinsky³
UKRAINIAN RESEARCH INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY, KYIV¹
MEDICAL INSTITUTE OF UKRAINIAN ASSOCIATION OF FOLK MEDICINE, KYIV²
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY OF NAS OF UKRAINE, KYIV³

Summary

The dynamics of lipid peroxidation in rats which were fractionally irradiated (10 fractions at 0,1 Gy with 24-hour interval; 0,425 R/min) in total dose 1,0 Gy and oxidative homeostasis disturbances correction by means of new drug – amber acid derivate yakton was studied. The increasing of primary and secondary lipid peroxidation products and glutathione system disturbances was established in blood and viscerals (brain, heart, liver, spleen mucous membrane of small intestine) of irradiated rats. The administration of yakton diminished the disturbances of oxidative homeostasis but didn't completely normalize the latter.

KEY WORDS: lipid peroxidation, irradiation, yakton.

Отримано 16.08.2000 р.

ДІЯ НАСТОЙКИ ПЕРСТАЧУ ПРЯМОСТОЯЧОГО НА ПРО-Й АНТИОКСИДНИЙ СТАН ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

О.В. Глубоченко, І.Ф. Мещишен
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Вивчено вплив настойки перстачу прямостоячого (НПП) на показники оксидної та антиоксидної систем у крові та печінці білих щурів за умов експериментального ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної слизової оболонки та у крові хворих на хронічний гастродуоденіт із супровідним некалькульозним холециститом. Встановлено, що НПП впродовж 14-16 днів як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях сприяє нормалізації оксидно-антиоксидного гомеостазу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перстач прямостоячий, ерозивно-виразкове ураження, хронічний гастродуоденіт, пероксидне окислення ліпідів, антиоксидна система.

ВСТУП. Певну роль у механізмах пошкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, гепатобіліарної системи відіграють активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження функціональної активності багатокомпонентної антиоксидної системи [6]. У зв'язку з цим, пошук та розробка засобів, які орієнтовані на подолання негативних ефектів порушення оксидно-антиоксидної рівноваги в організмі, залишаються однією з актуальних проблем. Цим вимогам певною мірою відповідають препарати рослинного походження, які володіють широким спектром фармакологічної дії завдяки наявності фізіологічно активних речовин природного характеру [5].

Метою дослідження було експериментально і клінічно в умовах гастродуоденальної патології вивчити вплив НПП на основні показники оксидно-антиоксидного гомеостазу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проведено на 68 білих безпородних статевозрілих щурах масою 180-220 г, які знаходились на повноцінному раціоні віварію. Модель ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони тварин викликали шляхом щоденного перорального введення впродовж 10 днів суміші, що складалася з 10 % розчину консервованої медичної жовчі (10 мл/кг), індометацину (3 мг/кг) та ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) [2]. Для порівняння ефективності дії НПП усіх тварин було поділено на чотири групи: I група – інтактні (здорові) щури, II – неліковані, III – основна група, де використовували настойку перстачу, © О.В. Глубоченко, І.Ф. Мещишен – д.б.н., проф., 2000.

IV – група порівняння. Лікування проводили впродовж 14 діб після дня останнього введення суміші. Основну III групу поділили на дві підгрупи: 1-й – щоденно одноразово перорально вводили НПП у дозі 0,05 мл/кг (НПП₁), а 2-й – у дозі 0,1 мл/кг (НПП₂). Тварин IV групи поділили на дві рівних підгрупи: 1-й вводили перорально алмагель у дозі 1 мл/кг, а 2-й – фламін у дозі 0,002 г/кг маси тіла. Декапітацію щурів проводили під легким ефірним наркозом на 1-у, 7-у, 14-у доби експерименту. В крові й гомогенатах печінки визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) [1], глутатіону відновленого (ГВ) [10], активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази ГР [8], глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [3], глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) [9], каталази [7], рівень церулоплазміну (ЦП) [4].

Клінічними спостереженнями охоплено 45 хворих на хронічний гастродуоденіт (ХГД) із супровідним хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) віком від 18 до 60 років із тривалістю захворювання від 1 до 35 років. Обстежено також 14 практично здорових осіб. Хворим основної групи, поряд із базисним лікуванням, призначали НПП (1:5) по 30-35 крапель три рази на добу впродовж 16 днів. Біохімічні дослідження проводили на початку і в кінці лікування. У цільній крові хворих визначали показники вмісту молекулярних продуктів ПОЛ [1] та стан деяких показників системи глутатіону (ГВ, Г-S-T), активність каталази.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з даними досліджень, експериментальні ЕВУ гастродуоденальної слизової оболонки щурів

призводять до різкої активації процесів ПОЛ та супроводжуються порушенням у тканинах печінки і крові окисдно-антиоксидної рівноваги (табл. 1, 2).

Щоденне введення НПП експериментальним тваринам уже на 7-у добу від початку лікування сприяло зниженню вмісту МДА в крові й печінці. У групі тварин, яких лікували фламіном і алмагелем, також відмічалось зниження досліджуваних показників, однак воно було менш вираженим.

Аналізуючи вплив НПП на антиоксидну систему, слід відзначити, що вже на 7-у добу в печінці щурів основної групи констатувалась нормалізація вмісту ГВ, активності ГП та ГР, порівняно з показниками нелікованих тварин. Але показники достовірно відрізнялись від показників здорових тварин. Активність ГП залишалась підвищеною: при лікуванні фламіном – на 15,16 %, алмагелем – на 13,86 %. Показники ГР нормалізувались тільки при використанні фламіну.

На 14-у добу після використання НПП відмічалось підвищення активності каталази та Г-S-T у печінці до нормальних показників, у групах, де застосовували алмагель і фламін, повної нормалізації активності цих ферментів не відбулося.

Треба зазначити, що виражений антиоксидний ефект НПП проявлявся як у дозі 0,1 мл/кг, так і в дозі 0,05 мл/кг маси щура.

Отримані позитивні результати впливу НПП при експериментальному ЕВУ спонукали до вивчення ефективності дії цієї рослини на стан інтенсивності ПОЛ, активності протирадикальних захисних систем організму при курсовому її застосуванні в лікувальному комплексі у хворих на ХГД із супровідним ХНХ.

Аналіз показників стану ПОЛ у динаміці лікування свідчить про значну антирадикальну дію настойки ПП (табл. 3).

Аналіз показників стану антиоксидної системи свідчить про значне зниження рівня ГВ, підвищення активності Г-S-T та каталази в

Таблиця 1 – Показники антиоксидантної системи та вміст МДА в печінці щурів за умов ЕВУ гастродуоденальної зони та дії НПП (M±m; n=4-6)

Групи тварин, умови дослідження	Показники, що вивчалися (одиниці вимірювання)				
	ГВ, мкмоль/мг тканини	ГП, нмоль/хв·мг білка	Г-S-T, нмоль/хв·мг білка	ГР, нмоль/хв·мг білка	
Інтактні (здорові)	7,19±0,16	135,39±3,21	55,48±2,43	4,78±0,11	
7-а доба	ЕВУ (неліковані)	5,57±0,05*	167,39±3,93*	40,22±0,85*	5,65±0,03*
	ЕВУ+НПП ₁	7,06±0,12**	134,65±8,74*	47,63±2,22* **	3,71±0,07*
	ЕВУ+НПП ₂	6,97±0,12 **	133,08±4,92*	56,44±3,28**	3,49±0,09*
	ЕВУ+алмагель	5,94±0,07* **	154,16±2,28*	46,22±1,78* **	3,62±0,11
	ЕВУ+фламін	6,08±0,04* **	155,91±2,45*	43,57±1,51*	4,35±0,18
14-а доба	ЕВУ (неліковані)	5,90±0,06*	158,11±1,41*	40,19±0,34*	5,47± 0,14*
	ЕВУ+НПП ₁	7,06±0,09 **	133,13±0,98**	59,15±3,69**	4,82±0,128**
	ЕВУ+НПП ₂	7,06±0,09**	136,84±4,63 **	58,79±3,07**	4,89±0,13**
	ЕВУ+алмагель	6,45±0,08** *	150,92±0,95*	49,58±0,66* **	5,36±0,19*
	ЕВУ+фламін	6,67±0,12** *	143,46± 1,71*	52,19±1,16**	4,97±0,09**

Продовження табл. 1

Групи тварин, умови дослідження	Показники, що вивчалися (одиниці вимірювання)			
	Каталаза, мкмоль/хв·мг білка	Г-6-ФДГ, нмоль/хв·мг білка	МДА, мкмоль/г тканини	
Інтактні (здорові)	161,65±7,34	8,14±0,52	33,64±1,33	
7-а доба	ЕВУ (неліковані)	79,27±1,88*	4,93±0,03*	114,36±6,80*
	ЕВУ+НПП ₁	155,81±5,39**	8,01±0,41**	40,03±0,35* **
	ЕВУ+НПП ₂	161,29±2,85**	9,64±0,54* **	40,14±0,53* **
	ЕВУ+алмагель	116,46±2,07* **	5,09±0,12*	69,13±0,24* **
	ЕВУ+фламін	148,28±1,54* **	5,36±0,39*	66,48±2,40* **
14-а доба	ЕВУ (неліковані)	118,51±3,36*	6,29±0,27*	68,56±0,85*
	ЕВУ+НПП ₁	165,44±4,99**	8,33±0,29**	34,67±0,59**
	ЕВУ+НПП ₂	160,76±3,22**	8,52±0,42**	34,71±0,53**
	ЕВУ+алмагель	142,85±1,79* **	6,82±0,07* **	54,36±3,12* **
	ЕВУ+фламін	130,71±5,70* **	7,94±0,21**	45,57±3,34* **

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – різниця достовірна (p<0,05) порівняно з інтактними тваринами; ** – різниця достовірна (p<0,05) порівняно з показниками групи нелікованих тварин.

Таблиця 2 – Показники антиоксидної системи та вміст МДА в крові щурів за умов ЕВУ гастродуоденальної зони та дії НПП (M±m; n=4-6)

Групи тварин, умови дослідження	Показники, що вивчалися (одиниці вимірювання)				
	ГВ, мкмоль/мл крові	ГП, нмоль/хв·г Нв	МА, нмоль/мл еритроц. еритроцитів	Церулоплазмін, мг/л плазми	
Інтактні (здорові)	1,07±0,03	126,30±2,08	12,81±0,22	73,97±1,09	
7-а доба	ЕВУ (неліковані)	0,79±0,01*	145,23±2,19*	18,92±0,92*	130,85±3,73*
	ЕВУ+НПП ₁	0,98±0,02* **	130,98±3,83* **	14,69±0,52* **	92,45±1,97* **
	ЕВУ+НПП ₂	0,96±0,02* **	131,48±3,22* **	15,23±1,57* **	91,89±2,26* **
	ЕВУ+алмагель	0,91±0,02* **	133,98±1,62* **	17,99±0,47* **	98,83±0,52* **
	ЕВУ+фламін	0,87±0,04* **	127,05±1,49**	16,49±0,77* **	95,68±1,72* **
14-а доба	ЕВУ (неліковані)	0,95±0,01*	142,48±0,99*	16,98±1,19*	115,88±0,79*
	ЕВУ+НПП ₁	1,06±0,03**	125,48±1,52**	12,63±0,26**	72,44±1,17**
	ЕВУ+НПП ₂	1,09±0,03**	124,79±2,44**	12,68±0,20**	74,13±4,01**
	ЕВУ+алмагель	1,00±0,03*	131,20±2,44* **	15,29±1,26*	77,00±5,82**
	ЕВУ+фламін	1,01±0,04	127,83±1,65**	14,59±1,14*	76,81±7,53**

період загострення захворювань. Курсове застосування НПП сприяло нормалізації активності глутатіонзалежних ферментів.

Так, у хворих основної групи після курсового лікування НПП вміст ГВ підвищився на 21,25 %, досягнувши рівня нормальних величин, контрольної групи – на 6,33 %, що було значно нижче норми. Активність Г-S-T у пацієнтів основної групи знизилась наприкінці лікування на 18,69 %, що відповідало показникам у здорових осіб. У контрольній групі це зниження було менш значним. У хворих основної групи, на відміну від контрольної, наприкінці

лікування спостерігалась нормалізація активності каталази.

Така антиоксидна активність ПП зумовлена комплексною дією його складників, здебільшого наявністю в складі ПП флавоноїдів (кверцетину, ізокверцетину, проціанідинів тощо), похідних ароматичних кислот (галової, кумарової, протокатехової), дубильних речовин, бета-каротину, мікроелементів, зокрема цинку, який є кофактором системи глутатіону (глутатіон-S-трансферази) та міді (складова частина церулоплазміну та ферменту супероксиддисмутази).

Таблиця 3 – Основні показники ПОЛ та стан антиоксидної системи у крові хворих на хронічний гастродуоденіт із супровідним некалькульозним холециститом у динаміці лікування НПП (M±m)

Показники	Здорові, n=14	Хворі			
		Основна група, n=30		Контрольна група, n=15	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ізольовані подвійні зв'язки, E ₂₂₀ /мл крові	2,64±0,12	4,20±0,32 p ₁ <0,001	2,66±0,19 p ₂ <0,001	4,25±0,27 p ₁ <0,001	3,49±0,21 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Дієнові кон'югати, E ₂₃₂ /мл крові	1,38±0,12	2,50±0,13 p ₁ <0,001	1,49±0,09 p ₂ <0,001	2,48±0,20 p ₁ <0,001	1,90±0,10 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01
Кетодієни та спряжені трієни, E ₂₇₈ /мл крові	0,79±0,08	1,32±0,12 p ₁ <0,01	0,80±0,07 p ₂ <0,001	1,29±0,13 p ₁ <0,001	1,15±0,08 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01
Глутатіон відновлений, ммоль/л крові	0,93±0,03	0,80±0,04 p ₁ <0,05	0,97±0,05 p ₂ <0,05	0,79±0,05 p ₁ <0,05	0,84±0,03 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв·г Нв	117,09±2,08	144,98±4,32 p ₁ <0,001	117,88±2,87 p ₂ <0,001	141,67±3,98 p ₁ <0,001	129,45±2,76 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Каталаза, мкат/л	12,79±1,55	40,43±1,98 p ₁ <0,01	13,02±2,79 p ₂ <0,001	39,81±2,29 p ₁ <0,01	21,89±2,58 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примітка. p₁ – достовірність різниці показників, порівняно із групою здорових осіб;
p₂ – достовірність різниці показників до і після лікування в одній групі;
p₃ – достовірність різниці показників після лікування між основною і контрольною групами.

ВИСНОВКИ. 1. НПП притаманна антиоксидна дія, яка проявляється у пригніченні процесів ПОЛ та стимуляції активності глутатионової антиоксидної системи.

2. Позитивний вплив НПП на антирадикальні системи організму свідчить про доцільність її застосування для лікування хворих на ХГД із супровідним ХНХ як додаткового засобу комплексної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Волошин А.И., Мещишен И.Ф., Печенюк И.В. и др. Модель эрозивно-язвенных поражений гастродуоденального комплекса // Матер. науково-практичної конф. "Актуальні питання використання лабораторних тварин в медико-біологічних дослідженнях": Тези доп. – Чернівці, 1992. – Т. 2. – С. 148-149.
3. Захарьин Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы // Лаб. дело. – 1967. – № 6. – С.327-330.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с.
5. Колесова В.Г., Дадали В.А., Дойко В.И., Марченко В.А. // Эфферентная терапия. – 1996. – № 1. – С. 67-70.
6. Коломоец М.Ю., Мещишен И.Ф., Волошин А.И. Состояние системы глутатиона при язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина. – 1991. – 69, № 7. – С. 66-68.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Мещишен И.Ф. Глутатион: обмен и функция. – К., 1988. – 28 с.
9. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови / Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135-136.
10. Мещишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. журн. – 1983. – 55, №5. – С.571-573.

ДЕЙСТВИЕ НАСТОЙКИ ЛАПЧАТКИ ПРЯМОСТОЯЧЕЙ НА ПРО- И АНТИОКСИДНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.В. Глубоченко, И.Ф. Мещишен
БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Изучено действие настойки лапчатки прямостоячей (ЛП) на показатели оксидной и антиоксидной систем в крови и печени белых крыс в условиях эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной слизистой оболочки и в крови больных хроническим гастродуоденитом с сопутствующим некалькулезным холециститом. Установлено, что настойка ЛП в течение 14-16 дней как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях способствует нормализации оксидно-антиоксидного гомеостаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лапчатка прямостоячая, эрозивно-язвенное поражение, хронический гастродуоденит, перекисное окисление липидов, антиоксидная система.

THE EFFECT OF THE POTENTILLA ERECTA TINCTURE ON THE PRO- AND ANTIOXIDANT STATE AT GASTRODUODENAL PATHOLOGY

O.V. Hlubochenko, I.F. Meshchysheh
BUKOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

We have investigated the influence of the Potentilla erecta tincture (PET) on the indices of the oxidant system of the albino rats' liver and blood under conditions of experimental erosive-ulcerous lesion of the gastroduodenal mucous membrane and in the blood of the patients with chronic gastroduodenitis combined with chronic noncalculous cholecystitis. It has been discovered that PET leads to the normalization of the oxidant and antioxidant homeostasis during 14-16 days.

KEY WORDS: Potentilla erecta, erosive-ulcerous lesion, chronic gastroduodenitis, lipids peroxidation, antioxidant system.

Отримано 25.09.2000 р.

ВИКОРИСТАННЯ КАПОТЕНОВОГО ТЕСТУ В ДІАГНОСТИЦІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ СТЕНОЗУ НИРКОВОЇ АРТЕРІЇ В РОЗВИТКУ ГІПЕРТЕНЗІЇ

О.Ю. Щербак

ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

Вплив одноразового приймання 12,5 мг капотену на показники центральної гемодинаміки, функціональні ниркові проби, активність реніну сироватки вивчали в 33 хворих на вазоренальну та 27 хворих на есенціальну гіпертензію. Після прийняття препарату виявлено недостовірне зниження систолічного та середнього, достовірне зниження діастолічного артеріального тиску, а також клубочкової фільтрації у хворих на вазоренальну гіпертензію. При гіперреніновій формі гіпертонічної хвороби зазначені параметри практично не змінювалися. В обох групах відбулося зростання активності реніну сироватки, більш виражене при першому захворюванні.

Вивчення можливостей використання тестів абсолютного та відсоткового зростання активності реніну сироватки, критерію Мюллера в диференційній діагностиці гіпертензивних станів показало високий рівень їхніх помилкових результатів, особливо при двосторонньому артеріальному ураженні ниркових артерій, наявності ниркової недостатності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертензія, стеноз ниркової артерії, діагностика, капотеновий тест.

ВСТУП. З моменту початку успішного використання інгібіторів конвертуючого ферменту (ІКФ) ведуться пошуки шляхів застосування цих речовин не тільки з лікувальною, але і з діагностичною метою. Перш за все це пов'язано з тим, що сучасні діагностичні методи для виявлення хворих на вазоренальну гіпертензію не гарантують максимального ефекту [10]. Так, результати клінічних досліджень, рентгенологічних та радіонуклідних методик часто мають дискусійний або неточний характер. "Золотий стандарт" виявлення стенозу ниркової артерії – аортографія – є інвазивною, складною процедурою, що не завжди вказує, чи є артеріальне ураження причиною гіпертензії [2, 6]. Дослідження рівня реніну також не завжди точні в цьому плані [11, 12].

Тому вдосконалення методів прогнозу лікування гіпертензивних станів за допомогою ІКФ має безсумнівний інтерес, що і стало метою даної роботи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджували 33 хворих, у яких досягнуто нормотензії після усунення артеріального ураження (I група – вазоренальна гіпертензія) і 27 хворих на есенціальну гіпертензію (II група) віком 21-57 років (се-

© О.Ю. Щербак – к. м. н., 2000.

редній вік – $(43,2 \pm 9,3)$ років). У кожного пацієнта попередньо і через годину після перорального прийняття капотену визначали рівень креатиніну, сечовини плазми, клубочкової фільтрації (КФ), ефективну ниркову плазматичну (ЕНП), а також вимірювали артеріальний тиск (АТ). Крім того, у 32 (20 – з I групи та 12 – з II групи) хворих визначали активність реніну сироватки (АРС). Кров до проведення дослідження забирали через венозний катетер натще після 30-хвилинного перебування пацієнта у положенні лежачи. Усі хворі за 5 діб до і під час дослідження не приймали ніяких лікарських препаратів і залишалися на стандартній нормонатрієвій дієті.

У перший день дослідження призначали капотен у разовій дозі 12,5 мг. Пацієнти, в яких середній АТ не знижувався принаймні на 10 % від вихідного рівня, наступної доби приймали препарат у дозі 25 мг. Дослідження повторювали.

АТ вимірювали тричі до прийняття ІКФ, а потім через 15 хвилин після цього. Розраховували максимальні його значення. Оцінку проводили, враховуючи такі параметри: систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ) та середній артеріальний тиск (СрАТ). Значення останнього обчислювали за формулою:

$$\text{СрАТ} = \text{ДАТ} + 1/3 (\text{САТ} - \text{ДАТ}).$$

При оцінці достовірності за рівнем тиску тест вважали позитивним при зниженні ДАТ на 20 мм рт. ст., а СрАТ – на 10 мм рт.ст. і більше. Рівень АРС оцінювали за критеріями [9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні ефективності гострого навантаження капотеном було виявлено такі закономірності. До приймання ІКФ у I групі обстежених хворих рівень АТ у середньому склав: САТ – (186,3±16,0), ДАТ – (114±10,0), СрАТ – (138,1±10,1) мм рт.ст. Рівень тиску в II групі при відносному більш низькому пульсовому АТ не відрізнявся, становивши, відповідно, (171,7±11,1), (112,4±12,4), (132,2±10,2) мм рт.ст.

При вивченні вихідних показників функціонального стану нирок не було виявлено ниркової недостатності у даної категорії хворих. Подальше дослідження показало, що всі хворі мали стабільну функцію нирок протягом 2 дб після приймання капотену. Не змінювались також рівні калію, натрію сироватки, протеїну сечі.

Показники азотого обміну залишалися в середньому незмінними. З іншого боку, зниження рівня КФ та ЕНП мало більш істотний, хоча і недостовірний характер (табл. 1).

Ще більш виражені зміни виявлено з боку показників АТ. Якщо зниження САТ було найменше вираженим, то ДАТ та СрАТ у обох групах мали більш виражені зміни. При вивченні індивідуальних показників АТ виявлено істотні відмінності залежно від етіології захворювання. У пацієнтів II групи хоча і знижувався тиск, проте серйозних змін у показниках діастолічного та середнього тиску не відбулось. Тільки

в 4-х (14,8 %) з 27 хворих цієї групи значно зменшувався АТ. На відміну від цього, достовірні зміни зазначених параметрів у I групі виявлено у 27 (81,8 %) з 33 обстежених.

Як видно з таблиці 1, зміни АРС відрізнялися залежно від групи хворих. До прийняття капотену в пацієнтів I групи вона була достовірно вищою. При цьому 8 із 12 хворих II групи мали гіперренінову, а 4 – норморенінову форму гіпертензії. Приймання капотену різко підвищило АРС у обох групах, особливо в першій (р<0,01).

Проведений індивідуальний аналіз змін показників АРС показав такі закономірності. Відповідно до критеріїв Мюллера, чутливість дорівнює 34 %, специфічність – 93 %, при позитивному прогнозі – 68 %, негативному – 77 % (табл. 2). При використанні тесту 100-відсоткового зростання АРС ці значення склали, відповідно, 52, 74, 46 та 79 %. При застосуванні тесту зростання абсолютного рівня АРС понад 16 нг/мл·год результати практично не відрізнялися, порівняно з попередніми показниками.

Головну роль у зниженні АТ при використанні ІКФ відіграє гальмування перетворення ангіотензину I в ангіотензин II. Відкриття тканного компонента РААС стало причиною того, що йому, а не складовій плазми, приписують основне значення в етіопатогенезі первинної артеріальної гіпертензії, а гальмування його активності повинно мати велике значення в гіпотензивній реакції на ІКФ. Підтверджено спадкову зумовленість експресії окремих ланок як тканної, так і сироваткової частини РААС, що може бути одним із факторів, які впливають

Таблиця 1 – Показники функції нирок та гемодинаміки до та після прийняття капотену

Показники		Групи хворих	
		I	II
САТ, мм рт.ст.	1	186,3	171,7
	2	179,4	161,7
ДАТ, мм рт.ст.	1	114,0	112,4
	2	100,2	108,0
СрАТ, мм рт.ст.	1	138,1	132,2
	2	126,6	130,9
ЕНП, мл/хв	1	190,0	175,0
	2	179,0	141,0
КФ, мл/хв	1	179,0	141,0
	2	74,0	70,0
Сечовина, ммоль/л	1	7,6	7,8
	2	7,9	7,9
Креатинін, ммоль/л	1	0,1	0,1
	2	0,11	0,11
АРС, нг/мл·год	1	6,7	2,4
	2	21,8	5,4
	Різниця	15,1	3,0

Примітка. 1 – до прийняття капотену;
2 – після прийняття капотену.

Таблиця 2 – Результати використання капотенового тесту за рівнем APC

Критерії	Кількість хворих		Рівень достовірності
	+	-	
Критерії Мюллера	7	1	Чутливість – 34 %, позит. прог. – 68 %, специфічність – 93 %, негат. прог. – 77 %
	13	11	
APC – понад 100 %	10	4	Чутливість – 52 %, позит. прог. – 46 %, специфічність – 4 %, негат. прог. – 79 %
APC – менше 100 %	10	8	
APC – понад 16 нг/мл·год	8	1	Чутливість – 39 %, позит. прог. – 81 %, специфічність – 96 %, негат. прог. – 77 %
APC – менше 16 нг/мл·год	12	11	

на наявність безупинної динамічної рівноваги, що існує між двома складовими [5].

Гальмування активності конвертуючого ферменту із супровідним зниженням АТ, як наслідок дії ІКФ спостерігається у межах як тканинного резерву, так і сироваткового фактора. Немає однозначної думки про те, яку роль ці дві складові частини відіграють у загальному гіпотензивному ефекті, а доступні повідомлення часто суперечливі.

В.С. Sambal et al. [4] виявили високу кореляцію між зниженням АТ та гальмуванням активності КФ у сироватці крові хворих на гіпертензію після прийняття 25 мг каптоприлу, а В. Jackson et al. [8] – після 10 мг еналаприлу.

З іншого боку, J. Anjo et al. [1], проводячи дослідження на тваринах, довели прямий зв'язок між зниженням АТ та активністю КФ у легеневій тканині, а не сироватці.

У нашій роботі було відзначено істотну залежність між гальмуванням активності ферменту в сироватці та зниженням СрАТ і ДАТ. Виявлені закономірності після разового прийняття капотену можуть вказувати на істотну участь блокади сироваткової системи РААС у гіпотензійній дії ІКФ. Це підтверджує положення, що лікарські препарати в малих дозах впливають головним чином на дрібні артеріоли, відповідальні за периферичний опір, а великі дози викликають податливість судин великого

діаметра за допомогою тканинної системи РААС, що може призводити до значного зниження АТ, особливо САТ [7].

Наші дані підтвердили положення, відповідно до якого істотне зниження АТ більше виражене у хворих із високою концентрацією реніну сироватки, що характерно для вазоренальної гіпертензії. У цій групі була достовірно вищою відповідь APC після приймання капотену, порівняно з гіпертонічною хворобою.

Доведено однонаправлене зниження діастолічного тиску в обох групах хворих. Проте капотеновий тест виявився сприйнятливим скринінг-тестом при стенозі ниркової артерії з високими чутливістю і специфічністю.

ВИСНОВОК. Встановлено достовірний зв'язок між етіологічним фактором та рівнем АТ, який знижувався після прийняття капотену, що узгоджується з даними інших авторів [3, 7, 9]. Проте, на відміну від даних останніх двох авторів, наші результати свідчили про те, що як абсолютне, так і відсоткове зростання посткапотенового тесту мало низький рівень прогнозу при стенозі ниркової артерії. Це обмежує застосування тесту в клінічній практиці через суперечливі результати, особливо при двосторонньому ураженні ниркових артерій, наявності хронічної ниркової недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anjo J., Koda T., Yamazani T. et al. Antihypertensive action of novel orally active angiotensin converting enzyme inhibitor alatriopril calcium (MC-838) in several hypertensive models of rats: comparison with captopril // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1988. – 292. – P. 303-322.
2. Buonocore E., Meaney T.F., Borcowsky B. et al. Digital subtraction angiography of the abdominal aorta and renal arteries: comparison with conventional aortography // Radiology. – 1981. – 139. – P. 281-286.
3. Case D.B., Atlas S.A., Marion R.M., Laragf J.H. Long-term efficacy of captopril in renovascular and essential hypertension // Amer. J. Cardiol. – 1982. – 49. – P. 1440-1446.

4. Campbell B.C., Shepherd A.N., Reid J.L. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril in essential hypertension // Nr. J. Clin. Pharmacol. – 1982. – 13. – P. 213-217.
5. Danser A.H.J., Schlekamp M.A.D.H., Bax W.A. et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 1387-1388.
6. Deininger H.K., Beij D., Schmidt A., Bolsinger G. Digital subtraction angiography (DSA) and other noninvasive methods for evaluation of renal circulation and hypertension // Uremia Invest. – 1985. – 66, № 9. – P. 231-241.

7. Derckx F.H.M., Tan-Thong H.L., Weitig G.J. et al. Captopril test for diagnosis of renal artery stenosis. – Renovascular hypertension. – New York, 1987. – P. 295-304.
8. Jackson B., Mc Grath B., Johnston C.I. Correlation between angiotensin converting enzyme inhibition and the acute hypotensive response to MK 421 in essential hypertension // Clin. Exper. Physiol. – 1982. – 9. – P. 99-104.
9. Muller F.B., Sealey J.E., Case D.B. et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients // Am. J. Med. – 1986. – 80. – P. 633-644.
10. Vaugh E.D., Case D.V., Pickering T.G. et al. Clinical evaluation of renovascular hypertension and therapeutic decision // Urol. Clin. North Amer. – 1984. – 11. – P. 393-407
11. Vaugh E.D. Renovascular hypertension // Kidney Inter. – 1985. – 27. – P. 811-827
12. Vidt D.G., Grim C.E., Drew C.R. et al. Working group renovascular hypertension. Detection, evaluation and treatment of renovascular hypertension // Arch. Inter. Med. – 1987. – 147. – P. 820-829.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАПОТЕНОВОГО ТЕСТА В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Ю Щербак

ИНСТИТУТ УРОЛОГИИ И НЕФРОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, КИЕВ

Резюме

Влияния однократного приема 12,5 мг капотена на показатели центральной гемодинамики, функциональные почечные пробы, активность ренина сыворотки изучали у 33 больных вазоренальной и 27 больных эссенциальной гипертензией. После приема препарата обнаружено недостоверное снижение систолического и среднего, достоверное снижение диастолического артериального давления, а также клубочковой фильтрации у больных вазоренальной гипертензией. При гиперрениновой форме гипертонической болезни указанные параметры практически не изменялись. В обеих группах произошло возрастание активности ренина сыворотки, более выраженное при первом заболевании.

Изучение возможностей использования тестов абсолютного и процентного возрастания активности ренина сыворотки, критерия Мюллера в дифференциальной диагностике гипертензивных состояний показало высокий уровень их ошибочных результатов, особенно при двустороннем артериальном поражении почечных артерий, наличии почечной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертензия, стеноз почечной артерии, диагностика, капотеновый тест.

USE OF CAPOTEN TEST IN DIAGNOSTICS OF FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF RENAL ARTERY STENOSIS IN DEVELOPMENT OF HYPERTENSION

A.F. Shcherbak

INSTITUTE OF UROLOGY AND NEPHROLOGY OF AMS OF UKRAINE, KYIV

Summary

Influence of single application of 12,5 mg capoten on indices of central hemodynamics, functional renal tests, activity of serum renine has been studied on 33 renovascular and 27 patients with primary hypertension. After taking the medicine it was revealed uncertain reduction of systolic and middle, certain reduction of diastolic arterial tension, as well as glomerular filtration in patients with renovascular hypertension. In hyperrenine form of hypertensive disease indicated parameters practically did not change. In both groups there was fixed the increasing of renine serum activity, which was more marked at the first disease.

Study of possibilities of application of tests of absolute and percentage increase of serum renin activity, Muller criterion in differential diagnostics of hypertensive states showed high level of their mistaken results, especially at bilateral arterial affection of renal arteries, presence of renal insufficiency.

KEY WORDS: hypertension, renal artery stenosis, diagnostics, capoten test.

Отримано 26.10.2000 р.

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ МЕТАВІТ НА МЕХАНІЗМИ ТОКСИКО-ГЕНЕЗУ ПАРАЦЕТАМОЛУ В КОМБІНАЦІЇ З ЕТИЛОВИМ СПИРТОМ

В.М. Коваленко, А.К. Вороніна, Г.М. Шаяхметова, О.С. Волошина, Г.В. Донченко*
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА, КИЇВ*

Через 24 год після однократного внутрішньошлункового введення щурам парацетамолу (400 мг/кг) в комбінації з етиловим спиртом (3,2 г/кг) на фоні зниження вмісту цитохрому Р-450 зареєстровано інгібування амідопірин-*N*-деметилази та активацію анілін-*p*-гідроксилази постмітохондріальної фракції печінки. При цьому знижувався рівень глутатіону та SH-груп білків, глутатіонредуктазної та каталазної активності печінки, зростала швидкість індукованого утворення МДА, збільшувався вміст гідропероксидів та супероксиданіонів у мітохондріях печінки відносно інтактної групи.

Введення щурам композиції Метавіт (50 мг/кг) чинило значущий вплив на детоксикуючі властивості печінки, перевершуючи ефективність *d,l*-метіоніну, який використовують як антидот при отруєннях парацетамолом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: парацетамол, етанол, монооксигеназна система, глутатіон, глутатіон-трансфераза, глутатіонредуктаза, ПОЛ.

ВСТУП. Незважаючи на те, що парацетамол (ПА) широко використовують у медичній практиці як фармакологічний засіб анагетичної та антипіретичної дії і вважають безпечним, проблема передозування його є досить актуальною [8, 12, 17]. Протягом останніх років з'явився ряд повідомлень про те, що токсична дія ПА може бути наслідком передозування (переважно при суїцидальних спробах); а також при застосуванні за певних патологічних станів – діабет, захворювання печінки, зловживання алкоголем [15].

Встановлено, що гепатотоксичність ПА зумовлена його метаболічною активацією із залученням відповідних ізоформ цитохрому Р-450, в основному етанолзалежного цитохрому Р-450 2E1, відповідального за утворення реактивного метаболіту ПА – *N*-ацетил-*p*-бензохіноніміну [9], який, взаємодіючи переважно із SH-групами білків, призводить до загибелі гепатоцитів [21]. Тому за останні 10 років значно зріс інтерес до вивчення механізмів токсичної дії ПА та пошуку фармакотерапевтичних підходів до її зниження.

Метою даної роботи було вивчити коригувальну ефективність композиції Метавіт, порівняно з метіоніном, антидотом ПА, щодо токсичної біотрансформації останнього при

введенні його щурам у комбінації з етиловим спиртом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Композицію Метавіт, до складу якої входять метіонін та комплекс вітамінів, здатних коригувати окремі ланки патогенезу токсичної дії парацетамолу, розроблено в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Як препарат порівняння використано метіонін виробництва АО "Київський вітамінний завод".

Досліди проведено на щурах-самцях масою 200-220 г, яких було розділено на п'ять груп (не менше шести тварин у кожній): перша – інтактні; тваринам другої групи однократно внутрішньошлунково зондом вводили етанол у дозі 3,2 г/кг у 40 % розчині (ЕД₅₀ за ефектом "бокового положення тіла"); щурам інших груп внутрішньошлунково зондом вводили ПА в дозі, 400 мг/кг, що становить 1/2 LD₅₀ (попередньо визначено для даної моделі), у 2 % крохмальному гелі, а через 3 год – етанол аналогічно попередній групі; тваринам четвертої та п'ятої груп, на відміну від попередньої, одночасно з ПА вводили, відповідно, композицію Метавіт або метіонін у дозі 50 мг/кг. Через 24 год після введення ПА щурів декапітували, печінку перфузували 1 % розчином КСІ і гомогенізували в 0,05 М тріс-НСІ буфері (рН – 7,4). Мітохондрії та постмітохондріальну фракцію одержували методом

© В.М. Коваленко – д.б.н., А.К. Вороніна, Г.М. Шаяхметова, О.С. Волошина – к.б.н., Г.В. Донченко – чл.-кор. НАН України, д.б.н., проф., 2000.

диференційного центрифугування [2]. Визначали вміст цитохрому P-450 [20], анілін-р-гідроксилазу (маркер цитохрому P-450 2E1 [2] та амідопірин-N-деметилазу активність [2] у постмітохондріальній фракції печінки, глутатіону та білкових SH-груп у гомогенаті [22]. Глутатіон-S-трансферазну активність постмітохондріальної фракції печінки оцінювали за зв'язуванням глутатіону з хлординітробензолом і реєстрували на "СФ-16" при довжині хвилі 340 нм згідно з методом W.H. Nabig і співавт. [11], глутатіонредуктазу – за методом I. Carlberg і B. Manervik [7]. Досліджували вміст супероксиданіонів [6] та гідроперекисів [4] у мітохондріях, швидкість індукованого аскорбіною кислотою утворення малонового діальдегіду (МДА) в постмітохондріальній фракції [5] та каталазну активність гомогенату печінки [3]. Білок визначали за методом O.H.Lowry і співавт. [16]. Усі процедури виконували при температурі 4 °С. Статистичну обробку одержаних даних проводили з використанням критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Через 24 год після надходження етанолу в дозі 3,2 г/кг у шлунок вміст цитохрому P-450 в постмітохондріальній фракції печінки зменшився на 18 % (табл. 1). Амідопірин-N-деметилаза та анілін-р-гідроксилазна активність при цьому зросла, відповідно, на 44 та 36 %. Отже, на фоні зниження загального вмісту цитохрому P-450 під впливом етанолу індукуються ізоформи, пов'язані з N-деметилуванням (3A) та р-гідроксилуванням (2E1).

Введення ПА за 3 год до етилового спирту призвело до подальшого зниження вмісту

цитохрому P-450 на 40 % відносно інтактною групи, що супроводжувалось інгібуванням амідопірин-N-деметилазної та зростанням анілін-р-гідроксилазної активності постмітохондріальної фракції печінки (табл. 1), що вказує на посилення індукції цитохрому P-450 2E1.

У щурів, які до введення етанолу отримували ПА та композицію Метавіт у дозі 50 мг/кг, спостерігали корекцію функціонування ферментів I фази метаболізму ПА. Так, порівняно з групою тварин, яким вводили лише комбінацію ксенобіотиків, зареєстровано збільшення вмісту цитохрому P-450 на 25 % та зниження анілін-р-гідроксилазної активності до рівня інтактних тварин. При застосуванні метіоніну як антидоту отруєнь ПА [19] не спостерігали суттєвого ефекту попри тенденцію до нормалізації активності монооксигеназних ферментів (табл. 1).

Індукція цитохрому P-450 2E1 при комбінованому надходженні ПА та етанолу опосередковано свідчить про накопичення в печінці N-ацетил-р-бензохіноніміну, здатного взаємодіяти із SH-групами білків [9, 21], а також з глутатіоном, відновлюючись до ПА [13]. Це може призводити до зниження рівня глутатіону, відновлення якого здійснюється через глутатіонредуктазу із залученням NADPH, сприяючи виснаженню пулу останнього. Отже, існує взаємозв'язок між метаболізмом, ковалентним зв'язуванням з білками печінки та рівнем глутатіону в печінці.

Якщо етанол викликав лише незначне зменшення рівня SH-груп білків та тенденцію до зниження вмісту глутатіону в печінці щурів (табл. 2), то через 24 год після комбінованого

Таблиця 1 – Вплив композиції Метавіт та метіоніну на монооксигеназну активність постмітохондріальної фракції печінки щурів через 24 год після комбінованого введення токсичних доз парацетамолу та етанолу (M±m, n≥6)

Досліджувані показники	Експериментальні групи				
	Інтактна	Етанол	Парацетамол+ етанол	Парацетамол+ Метавіт+ етанол	Парацетамол+ метіонін+ етанол
Вміст цитохрому P-450, нмоль/мг білка	10,490±0,178	8,600±0,227*	6,340±0,161**	7,900±0,157***	6,570±0,289**
Амідопірин-N-деметилазна активність, нмоль/хв×мг білка	7,200±0,115	10,390±0,421*	9,630±0,469*	8,280±0,336***	8,090±0,624**
Анілін-р-гідроксилазна активність, нмоль/хв×мг білка	0,990±0,020	1,345±0,062*	1,397±0,014*	1,073±0,031***	1,302±0,035**

Примітка. Тут та в табл. 2, 3:

* – достовірні зміни порівняно з інтактними тваринами (p<0,05);

** – достовірні зміни порівняно з тваринами, яким введено етанол (p<0,05);

* – достовірні зміни порівняно з тваринами, яким введено парацетамол та етанол (p<0,05);

** – достовірні зміни порівняно з тваринами, яким введено парацетамол, метіонін та етанол (p<0,05).

введення його з ПА рівень небілкового тіолу зменшився майже на 30 %, а SH-груп білків – на 25 %. Глутатіон підтримує тіольні групи протеїнів у відновленому стані, необхідному для функціонування білків [1,10], і зменшення його вмісту можна пояснити зниженням глутатіонредуктазної активності (на 44 %), а також виснаженням у реакціях ферментативної кон'югації із залученням глутатіонтрансферази, активність якої в постмітохондріальній фракції печінки щурів даної групи зросла на 27 % відносно інтактної (табл. 2). Не можна виключати й інших механізмів дії глутатіону, зокрема, прямого утворення кон'югатів з метаболітами [14] та активними формами кисню [18] з подальшим виведення їх з організму.

Здатність композиції Метавіт, введеної спільно з ПА за 3 год до етанолу, запобігати зниженню вмісту глутатіону та глутатіонредуктазної активності слід розглядати як важливий фактор підвищення детоксикаційних властивостей печінки. Дійсно, вміст вільних SH-груп у білках печінки щурів даної групи залишився на рівні інтактних тварин, а глутатіонтрансферазна активність зросла майже на 47 % відносно її рівня в інтактних тварин.

На відміну від Метавіту, метіонін не вплинув на функціонування глутатіонтрансферази, як і кількість SH-груп білків, попри те, що вміст глутатіону та глутатіонредуктазна активність у печінці залишилися на рівні норми.

При вивченні патогенезу уражень печінки ксенобіотиками принципового значення набуває питання щодо їх впливу на процеси пероксидації ліпідів (ПОЛ). Біохімічні критерії стану ПОЛ у печінці експериментальних тварин свідчать про активацію вільнорадикального окислення при комбінованій дії етанолу та ПА.

Швидкість індукованого аскорбіною кислотою утворення МДА в постмітохондріальній фракції печінки щурів через добу після введення етанолу зросла на 27 % відносно норми. Комбінована дія ПА та етанолу супроводжувалась посиленням утворення МДА на 40 % та накопиченням супероксиданіонів (у 5,7 раза) в мітохондріях печінки. Одночасно спостерігали зниження каталазної активності та зростання вмісту гідропероксидів у печінці на 26 та 28 % (табл. 3).

Застосування Метавіту за описаних вище умов дозволило значною мірою скоригувати показники ПОЛ. Так, швидкість індукованого ПОЛ у постмітохондріальній фракції, вміст гідропероксидів у мітохондріях та каталазна активність у гомогенаті печінки залишилися на рівні інтактних тварин, а рівень супероксиданіонів зменшився майже вдвічі.

ВИСНОВКИ. 1. Композиція Метавіт у дозі 50 мг/кг маси тіла щурів при комбінованій дії ПА та етанолу в токсичних дозах сприяла корекції функціонування ферментів I фази метаболізму ПА, наближаючи їх до рівня інтактних тварин.

2. Метавіт, введений спільно з ПА за 3 год до етанолу, попереджав зниження вмісту глутатіону, вільних SH-груп білків, глутатіонредуктазної активності та сприяв зростанню глутатіонтрансферазної активності в печінці, що слід розглядати як важливий фактор підвищення її детоксикаційних властивостей.

3. За умов комбінованої токсичної дії парацетамолу та етанолу, що супроводжується активацією процесів вільнорадикального окислення, Метавіт проявив високі антиоксидні властивості.

Таблиця 2 – Вплив композиції Метавіт та метіоніну на показники глутатіонової системи печінки щурів через 24 год після комбінованого введення токсичних доз парацетамолу та етанолу (M±m, v≥6)

Досліджувані показники	Експериментальні групи				
	Інтактна	Етанол	Парацетамол+етанол	Парацетамол+Метавіт+етанол	Парацетамол+метіонін+етанол
Вміст SH-груп білків у печінці, нмоль/мг білка	11,723±0,361	9,856±0,188*	9,427±0,398*	11,140±0,307**.*	8,953±0,246**.*
Вміст глутатіону у печінці, нмоль/мг білка	5,957±0,196	5,440±0,182	4,303±0,164**.*	5,078±0,142**.*	5,045±0,070**.*
Глутатіонредуктазна активність постмітохондріальної фракції печінки, нмоль/хв×мг білка	54,220±1,250	44,330±1,360*	37,540±1,40*	52,870±1,350**.*	49,780±1,770**.*
Глутатіонтрансферазна активність постмітохондріальної фракції печінки, мкмоль/хв×мг білка	231,700±8,040	223,640±7,710	294,130±8,820**.*	338,540±10,140**.*	285,390±11,077**.*

Таблиця 3 – Вплив композиції Метавіт та метіоніну на ПОЛ у печінці щурів через 24 год після комбінованого введення токсичних доз парацетамолу та етанолу (M±m, n≥6)

Досліджувані показники	Експериментальні групи				
	Інтактна	Етанол	Парацетамол+етанол	Парацетамол+Метавіт+етанол	Парацетамол+метіонін+етанол
Швидкість аскорбат-залежного утворення МДА в постмітохондріальній фракції, мкмоль/хв×мг білка	0,270±0,018	0,344±0,010*	0,379±0,019*	0,293±0,020***	0,313±0,033
Вміст супероксид-аніонів у мітохондріях, відновлений дихлорфенолін-дофенол/хв×мг білка	0,575±0,064	2,402±0,117*	3,380±0,322**	1,790±0,095***	1,925±0,088***
Вміст гідропероксидів у мітохондріях, %	100,000±1,100	110,357±3,631*	128,062±3,076**	109,318±1,203***	116,150±1,293**
Каталазна активність гомогенату печінки, ммоль/хв×мг білка	115,002±2,002	94,335±2,098*	91,055±3,198*	111,948±3,903***	100,403±1,973**

ЛІТЕРАТУРА

- Евстигнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран. – Биологические мембраны. – 1998. – 15, № 2. – С. 119-135.
- 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., 1977. – С. 49-62.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Определение активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
- Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // В кн.: Современные методы в биохимии. / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 64-66.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66-68.
- Babior B.M., Kinner R.S., Create J.F. Biological defense mechanism. The production of leucocytes of superoxide a potential bacterial agent // J. Clin. Invest. – 1973. – 52. – P. 741-744.
- Carlberg I., Manervik B. Method of estimation glutathione reductases activity // Methods in Enzymology. – 1985. – 113. – P. 484-485.
- Chan T.Y.K., Chan A.E.W., Ho C.S., Critchley J.A. The clinical value screening for paracetamol in patients with acute poisoning // Hum. and Exp. Toxicol. – 1995. – 14, № 12. – P. 187-189.
- Dahlin D.C., Miwa G.T., Lu A.Y.H., Nelson S.D. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen // Proc. Natl. Sci. – 1984. – 81. – P. 1327-1331.
- Di Simplisio P., Giannerini F., Giustarini D. et al. The role of cysteine in the regulation of blood glutathion-protein mixed disulfides in its treated with diamide // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1998 – 148, № 1. – P. 56-64.
- Babior B.M., Kinner R.S., Create J.F. // J. Clin. Invest. – 1973. – 52. – P. 741-744.
- Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. Glutathione-S-Transferases // J. Biol. Chem. – 1974. – 249, № 22. – P. 7130-7139.
- Hanzlick R. National association of medical examiner's pediatric toxicology. – Toxicology – 1996. – 107, № 2. – P. 153-158.
- Hayes M. Influences of glutathione status on different cytotoxic responses of mono layer rat hepatocytes exposed to aflatoxin B1 or acetaminophen // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1986. – 85. – P. 1-10.
- Klinger W. Biotransformation of xenobiotics during ontogenetic development // Frontiers of Biotransformation. – 1990. – № 2 – P. 65-68.
- Lieber C.S. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role // Physiol. Rev. – 1997. – 77, № 2. – P. 518-544.
- Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.I., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – 193, № 1. – P. 256-275.
- Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity // Gastroenterology. – 1995. – 109. – P. 1907-1916.
- Miesel R. and Zuber M. Copper-dependent antioxidant defenses in inflammatory and autoimmune rheumatic diseases // Inflammation. – 1993. – 17. – P. 283-294.
- Neuvonen P.J., Tokola Q., Toivonen M.L., Simell O. Methionine in paracetamol tablets, a tool to reduce of paracetamol toxicity // Int. J. Clin. Ther. Toxicol. – 1985. – 23. – P. 497-500.

21. Omura T., Sato R. The carbon monooxidate-binding pigment of liver microsomes // *J. Biol. Chem.* – 1964. – **239**, № 6. – P. 2379-2385.
22. Schidt F.V., Rochling F.A., Caceg D.L., et al. Acetaminophen toxicity in an urban country hospital // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – **337**, № 16. – P. 1112-1117.
23. Sedlak J., Lindsay R. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // *Anal. Biochem.* – 1968. – **25**, № 1. – P. 192-205.
24. Zhou L., Erickson R.R., Hardwick J.P. et al. Catalysis of the cysteine conjugation and protein binding of acetaminophen by microsomes from a human lymphoblast line transfected with the cDNAs of various forms of human cytochrome P450 // *J. of Pharmacol. And Experim. Therap.* – 1997. – **281**, № 2. – P. 785-790.

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ МЕТАВИТ НА МЕХАНИЗМЫ ТОКСИКОГЕНЕЗА ПАРАЦЕТАМОЛА В КОМБИНАЦИИ С ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

В.Н. Коваленко, А.К. Воронина, А.М. Шаяхметова, Е.С. Волошина, Г.В. Донченко*
 ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ
 ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМ. А.В. ПАЛЛАДИНА*

Резюме

Через 24 ч после однократного внутривентрикулярного введения крысам парацетамола (400 мг/кг) в комбинации с этиловым спиртом (3,2 г/кг) на фоне снижения содержания цитохрома P-450 зарегистрировано ингибирование амидопирин-N-деметилазы и активацию анилин-p-гидроксилазы постмитохондриальной фракции печени. При этом снижался уровень глутатиона и SH-групп белков, глутатионредуктазной и каталазной активности печени, возрастала скорость индуцированного образования МДА, увеличивалось содержание гидропероксидов и супероксиданионов в митохондриях печени относительно интактной группы.

Введение крысам композиции Метавит (50 мг/кг) оказывало значительное влияние на детоксицирующие свойства печени, превосходя эффективность d,l-метионина, который используют в качестве антидота при отравлениях парацетамолом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парацетамол, этанол, монооксигеназная система, глутатион, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза, ПОЛ.

INFLUENCE OF METAVIT COMPOSITION ON TOXICOGENESIS MECHANISMS OF PARACETAMOL IN COMBINATION WITH ETHANOL

V.M. Kovalenko, A.K. Voronina, H.M. Shayakhmetova, O.S. Voloshyna, H.V. Donchenko*
 PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY INSTITUTE OF AMS OF UKRAINE
 INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY BY O.V. PALLADIN, KYIV*

Summary

Inhibition of liver postmitochondrial amidopyrine-N-demethylase and activation of aniline-p-hydroxylase was established 24 h after a single intragastric administration of paracetamol (400 mg/kg) to rats in combination with ethanol (3,2 mg/kg b. w.) simultaneously with the decrease of cytochrome P-450 contents. Among these glutathione and protein SH-groups contents as well as liver glutathione reductase and catalase activity were decreased. The rate of induced malonodialdehyde (MDA) formation, hydroperoxides and super oxide anion contents were increased in comparison to the intact group. Administration of Metavit composition (50 mg/kg b.w.) to rats exerted significant influence on liver detoxicant function exceeding efficacy of methionine which is used as an antidote in paracetamol intoxications.

KEY WORDS: paracetamol, ethanol, monooxygenase system, glutathione, glutathione reductase, glutathione transferase, LPO.

Отримано 26.04.2000 р.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ОСНОВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ І ЇХ КОМБІНАЦІЙ

Л.І.Петрух, О.А.Ткач*, О.В.Пронюк

ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
ЛЬВІВСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ГІГІЄНИ*

Висвітлено фармакокінетичні параметри основних протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду, рифампіцину та флуоренізиду) при внутрішньочеревинному їх введенні в дозі 20 мг/кг маси експериментальних тварин. Обґрунтовано перевагу флуоренізиду над ізоніазидом та рифампіцином. Встановлено, що комбінація "флуоренізид+рифампіцин" забезпечує кращу біодоступність, пролонгований клінічний ефект в інтенсивній фазі лікування, зменшення ризику високої резистентності мікобактерій туберкульозу до ліків, зниження побічних реакцій рифампіцину. Доведено недоцільність застосування комбінації "рифампіцин+ізоніазид".

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фармакокінетика, ізоніазид, рифампіцин, флуоренізид, комбіновані ліки.

ВСТУП. Епідемія туберкульозу, зареєстрована у 1995 р. в Україні, набуває загрозливого характеру і становить національну небезпеку [3, 9, 10]. За останні роки захворюваність на усі форми туберкульозу збільшилася на 69,7 %, при цьому на туберкульоз із бактеріовиділенням – на 61,5 %. Смертність населення збільшилась у 2,5 рази [4, 10].

Мета даної роботи – висвітлити фармакокінетичні параметри основних протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду, флуоренізиду і рифампіцину, а також поєданого одно- і багаторазового приймання комбінацій "ізоніазид+рифампіцин" і "флуоренізид+рифампіцин".

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Протитуберкульозні препарати вводили експериментальним тваринам внутрішньочеревинно в дозі 20 мг/кг протягом 14 днів. Вивчено фармакокінетику при окремому і поєданому введенні ізоніазиду, рифампіцину і флуоренізиду після одно- і багаторазового введення. Усього в експерименті використано 726 тварин.

Кількісне визначення ізоніазиду в плазмі крові й тканинах мозку, легень, печінки і нирок щурів проведено на спектрофотометрі "СФ-26" (Л.І. Гребенник, 1975) через 1, 5, 10, 20, 30, 40 хв і 1, 3, 6, 18, 24 год після введення.

Кількісне визначення рифампіцину проведено на спектрофотометрі "СФ-26" (Ю.С. Макляков, Н.Б. Анісімова, 1987) у ті ж проміжки часу.

Кількісне визначення флуоренізиду проведено на спектрофотометрі "НІТАСНІ"-МРФ-А

© Л.І.Петрух – д.ф.н., проф., О.А.Ткач, О.В.Пронюк, 2000.

при довжині хвилі збудження $\lambda=275$ нм і довжині випромінювання $\lambda=400$ нм (Н.Б. Анісімова і співавт., 1988) через 1, 5, 10, 20, 30, 40 хв і 1, 3, 6, 18, 24 год після введення.

Фармакокінетику сполук описано за допомогою двокамерних моделей. Дані фармакокінетичних досліджень статистично опрацьовано [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.

Окреме застосування ПП. На підставі серії вагомих експериментальних досліджень клінічні фармакологи Ростовського медичного інституту довели більш вигідне застосування флуоренізиду, порівняно з ізоніазидом та рифампіцином [1]. Новий український препарат флуоренізид має унікальні фізико-хімічні властивості [5]. Завдяки їм він легко проникає в органи й рідини організму, де накопичується у вищих концентраціях (C_{max}) і триваліше там зберігається, ніж ізоніазид та рифампіцин (табл. 1).

За результатами досліджень, C_{max} рифампіцину при одно- і багаторазовому введенні спостерігається в плазмі крові. Розподіл антибіотики в органах (за зменшенням C_{max}) такий: печінка → легені → нирки → мозок. Максимальна концентрація ізоніазиду при одно- і багаторазовому введенні найвища у плазмі крові, а в органах його концентрація приблизно однакова у печінці й легенях, нирках і мозку. Максимальна концентрація флуоренізиду, на відміну від рифампіцину та ізоніазиду, зосереджена в органах.

біліарної системи) та 4-ї (ВХ, ускладнена кровотокою) груп. За віком обстежені були поділені на підгрупи: підгрупа А – особи зрілого віку, підгрупа Б – особи похилого та старечого віку.

У період загострення захворювання (до початку лікування) визначали окислювальну модифікацію білків сироватки крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. [2] в модифікації І.Ф. Мецишена [4]. Вивчали також вплив неферментативних систем металокаталізуючого окислення (МКО) – Fe³⁺-аскорбінова кислота (FeCl₃ – 0,6 мМ, аскорбінова кислота – 0,6 мМ), Fe²⁺-O₂ (FeSO₄·7H₂O – 10 мМ), Fe²⁺-H₂O₂ (FeSO₄·7H₂O – 10 мМ, H₂O₂ – 0,3 мМ) – на процеси окислювальної деструкції білків [2]. Крім цього, визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [11] та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [3] в крові.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на РС IBM 586 за програмою "STATISTICA 5,0" з використанням t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень окислювальної модифікації білків наведено в таблицях 1, 2. Аналіз отриманих даних свідчить про вікові відмінності процесів ОМБ у практично здорових осіб. Вміст динітрофенілгідразонів у осіб похилого і старечого віку перевищував такий в осіб зрілого віку на 52,6 %, 60,2 %, 57,8 %, 56,2 % (без ініціації, з ініціацією аскорбат-O₂-Fe³⁺, Fe²⁺-O₂, Fe²⁺-H₂O₂ відповідно) при довжині хвилі 370 нм; на 29,3 %, 32,7 %, 47,5 %, 37,2 % відповідно – при довжині хвилі 430 нм.

При виразковій хворобі у хворих зрілого віку спостерігали збільшення вмісту альдегідо- і кетонпохідних нейтрального й основного характеру (без ініціації) порівняно з віковою нормою: відповідно на 35,8 % та 82,5 %, p<0,001 (у 2-й групі), на 56,2 % та 144,3 %, p<0,001 (у 3-й групі), на 83,2 % та 178,6 %, p<0,001 (у 4-й групі). У хворих похилого та старечого віку без супровідної патології вміст 2,4-динітрофенілгідразонів збільшувався на 35,4 % та 23,2 %, при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи – на 60,8 % та 38,4 %, при ВХ, ускладненій кровотокою – на 76,1 % та 59,2 % відповідно.

Відомо, що процеси окислювальної модифікації білків, пов'язані з генерацією карбонільних похідних, значно прискорюються іонами змінної валентності (заліза, міді) [16]. У зв'язку з цим, проведено дослідження впливу каталізованого іонами перехідних металів окислення (МКО) на модифікацію білків при ВХ, оскільки МКО-реакції є визначальними в механізмі вільнорадикального пошкодження [5, 16].

Встановлено, що при ВХ у хворих обох вікових підгруп відбувається виражене збільшення ОМБ під впливом неферментативних систем металокаталізуючого окислення. Дослідження вмісту альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру показало, що інтенсивність процесів ОМБ з ініціацією аскорбат-O₂-Fe³⁺ у 2-й групі зростала на 41,1 %, p<0,001 (у хворих зрілого віку), на 56,9 %, p<0,001 (у хворих похилого та старечого віку), в 3-й – на 88,4 % та 92,6 % (p<0,001), у 4-й – у 2,3 та 2,1 раза (p<0,001). При ініціації Fe²⁺-O₂ вміст

Таблиця 1 – Вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру в крові при виразковій хворобі у хворих різного віку (M±m; n=9-28)

Умови дослідження	Підгрупи	Групи обстежених			
		Практично здорові особи (1-а група)	Хворі на ВХ (2-а група)	Хворі на ВХ із супровідним ураженням ГБС (3-я група)	Хворі на ВХ, ускладнену кровотокою (4-а група)
Вміст динітрофенілгідразонів, ммоль/г білка, 370 нм					
Без ініціації	А	1,37±0,04	1,86±0,05*	2,14±0,11**	2,51±0,09**/**
	Б	2,09±0,12****	2,83±0,10**/**	3,36±0,14**/**	3,68±0,25**/**
З ініціацією Fe ³⁺ -аскорбінова кислота	А	2,94±0,10	4,15±0,31*	5,54±0,25**	6,67±0,46**/**
	Б	4,71±0,23****	7,39±0,46**/**	9,07±0,38**/**	9,92±0,64**/**
З ініціацією Fe ²⁺	А	3,72±0,19	5,23±0,27*	6,83±0,29**	8,28±0,33**/**
	Б	5,87±0,31****	9,25±0,39**/**	10,96±0,54**/**	12,34±0,48**/**
З ініціацією Fe ²⁺ -H ₂ O ₂	А	6,09±0,29	8,54±0,40*	11,18±0,31**	12,37±0,43**/**
	Б	9,51±0,36****	13,78±0,48**/**	15,44±0,56**/**	16,89±0,74**/**

Примітка. Тут і в наступній таблиці: 1. * – відмінності достовірні (p<0,001-0,050) між показниками 1-ї та 2-ї, 1-ї та 3-ї, 1-ї та 4-ї груп;
2. ** – відмінності достовірні (p<0,001-0,05) між показниками 2-ї та 3-ї, 2-ї та 4-ї груп;
3. *** – відмінності достовірні (p<0,001-0,05) між показниками 3-ї та 4-ї груп;
4. **** – відмінності достовірні (p<0,001-0,05) між показниками підгруп А і Б.

При одноразовому введенні флуоренізиду його C_{max} в мозку в 4,6 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 6,2 раза – C_{max} ізоніазиду; в легенях у 7,7 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 10,3 раза – C_{max} ізоніазиду; в печінці в 7,4 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 11,0 разів – C_{max} ізоніазиду; в нирках у 5,6 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 8,6 раза – C_{max} ізоніазиду.

При багаторазовому введенні флуоренізиду його C_{max} в мозку в 6,5 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 8,1 раза – C_{max} ізоніазиду; в легенях у 6,2 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 8,8 раза – C_{max} ізоніазиду; в печінці в 7,5 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 11,4 раза – C_{max} ізоніазиду; в нирках у 8,5 раза перевищує C_{max} рифампіцину і в 13,1 раза – C_{max} ізоніазиду.

При одноразовому введенні флуоренізиду його C_{max} у плазмі крові в 1,1 раза вища, ніж C_{max} ізоніазиду, і в 1,4 раза нижча, ніж C_{max} рифампіцину. При багаторазовому введенні C_{max} флуоренізиду в плазмі крові в 4,5 раза перевищує C_{max} ізоніазиду і в 4,0 рази – C_{max} рифампіцину.

Основні протитуберкульозні препарати (ПП) характеризуються такими показниками напіввиведення ($T_{1/2}$) з плазми крові та органів, які є приблизно однаковими для ізоніазиду та рифампіцину і суттєво відмінними для флуоренізиду (табл. 2). $T_{1/2}$ флуоренізиду з плазми крові та органів у 1,3-2,6 раза більші. Це має суттєве значення для практичного лікаря, який

вирішує проблему кратності призначення препарату хворим.

Таким чином, результати фармакокінетичних досліджень основних ПП обґрунтовують перевагу флуоренізиду над ізоніазидом та рифампіцином.

Фармакокінетичні дослідження пояснюють також вищу протитуберкульозну активність флуоренізиду на різні штами мікобактерій туберкульозу *in vitro* та *in vivo*.

Комбіноване застосування ПП. За результатами досліджень, при одно- і багаторазовому введенні комбінації "ізоніазид+рифампіцин" не виявлено адитивних значень їх C_{max} ні у плазмі крові, ні в органах (табл. 3).

При одноразовому введенні комбінації "флуоренізид+рифампіцин" не спостерігається сумарної C_{max} у плазмі крові, але вона очевидна в мозку, легенях, печінці й, особливо, нирках (де C_{max} зростає в 1,8 раза).

При багаторазовому введенні комбінації "флуоренізид+рифампіцин" C_{max} у плазмі крові й органах дорівнює або перевищує C_{max} при окремому застосуванні препаратів. Комбінація "флуоренізид+рифампіцин" забезпечує рівномірний розподіл обох препаратів в органах експериментальних тварин у вищих концентраціях, ніж комбінація "ізоніазид+рифампіцин" (табл. 3).

При одноразовому введенні комбінації "рифампіцин+ізоніазид" $T_{1/2}$ з плазми крові аналогічний $T_{1/2}$ рифампіцину, а з органів період напіввиведення зростає. При багато-

Таблиця 1 – C_{max} рифампіцину, ізоніазиду і флуоренізиду [1]

Препарати		Максимальні концентрації				
		плазма	мозок	легені	печінка	нирки
Рифампіцин	1	16,95±1,29	7,01±0,73	11,05±1,16	12,70±1,23	9,83±0,93
	2	22,83±2,20	9,38±0,98	15,19±1,58	16,40±1,60	12,14±1,23
Ізоніазид	1	11,58±1,16	5,19±0,59	8,31±0,86	8,57±0,84	6,49±0,54
	2	20,43±0,95	7,54±0,76	10,73±1,96	10,89±1,82	7,92±0,71
Флуоренізид	1	12,44±1,27	32,39±3,23	85,35±8,54	94,38±9,47	55,53±5,53
	2	91,73±9,17	60,74±6,67	94,18±9,47	123,67±12,37	103,65±10,35

Примітка. C_{max} в плазмі крові – мкг/мл, органах – мкг/г; 1 – C_{max} після одноразового введення; 2 – C_{max} після багаторазового введення.

Таблиця 2 – $T_{1/2}$ рифампіцину, ізоніазиду і флуоренізиду [1]

Препарати		Періоди напіввиведення, год				
		плазма	мозок	легені	печінка	нирки
Рифампіцин	1	6,97	6,07	7,52	6,61	6,22
	2	7,26	9,26	7,95	6,59	6,93
Ізоніазид	1	4,73	7,64	7,73	7,01	7,22
	2	9,67	10,11	9,83	8,99	7,63
Флуоренізид	1	12,51	11,73	13,86	15,57	14,35
	2	13,11	13,64	16,17	16,34	15,03

Примітка. 1 – одноразове введення; 2 – багаторазове введення препаратів.

Таблиця 3 – C_{max} комбінацій протитуберкульозних препаратів [1]

Препарати		Максимальні концентрації				
		плазма	мозок	легені	печінка	нирки
Ізоніазид + рифампіцин	1	15,04±1,44	7,26±0,75	10,78±0,97	10,89±1,04	8,09±0,89
	2	24,57±2,45	9,71±0,98	11,80±1,17	11,92±0,19	10,16±1,09
Флуренізид + рифампіцин	1	13,11±1,22	40,49±4,25	88,29±8,84	110,65±11,87	118,46±11,84
	2	104,84±10,45	80,99±8,21	105,95±10,52	123,67±12,31	118,46±11,87

Примітка. C_{max} в плазмі крові – мкг/мл, органах – мкг/г; 1 – C_{max} після одноразового введення; 2 – C_{max} після багаторазового введення.

Таблиця 4 – $T_{1/2}$ комбінацій протитуберкульозних препаратів [1]

Препарати		Періоди напіввиведення, год				
		плазма	мозок	легені	печінка	нирки
Ізоніазид + рифампіцин	1	7,04	8,01	10,66	10,75	8,92
	2	13,35	8,69	9,61	12,61	10,33
Флуренізид + рифампіцин	1	10,48	10,71	12,52	11,37	12,74
	2	12,47	13,15	15,13	13,38	14,88

Примітка. 1 – одноразове введення; 2 – багаторазове введення.

разовому застосуванні цієї комбінації $T_{1/2}$ зростає в плазмі крові, печінці й нирках, зменшується – в мозку та легенях (табл. 4).

Таким чином, отримані дані свідчать про недоцільність застосування комбінації "рифампіцин+ізоніазид" і при одно-, і при багаторазовому введенні.

Період напіввиведення комбінації "рифампіцин+флуренізид" характеризується нижчими величинами, порівняно з такими ж при окремому застосуванні препаратів. Поєднане введення рифампіцину з флуренізидом безпечніше, ніж з ізоніазидом [1].

На підставі фармакокінетичних досліджень встановлено, що флуренізид добре поєднується з рифампіцином і комбінація "флуренізид+рифампіцин" забезпечує:

- кращу біодоступність, порівняно з окремим застосуванням препаратів;
- пролонгований фармакологічний ефект в інтенсивній фазі лікування;
- підвищення ефективності лікування різних форм туберкульозу;

– зниження ризику резистентності мікробактерій туберкульозу до ліків;

– уникнення побічних реакцій рифампіцину;

– досягнення фармакоекономічного ефекту.

Результати фармакокінетичних досліджень в експерименті знайшли своє підтвердження під час 10-річної клінічної апробації флуренізиду в Україні [6, 7, 8].

ВИСНОВКИ 1. Результати фармакокінетичних досліджень обґрунтовують перевагу флуренізиду над ізоніазидом та антибіотиком макролідом – рифампіцином.

2. Доведено недоцільність застосування комбінації "рифампіцин+ізоніазид" і при одно-, і при багаторазовому введенні.

3. На підставі фармакокінетичних досліджень встановлено, що комбінація "флуренізид+рифампіцин" може бути рекомендована в різних режимах лікування всіх форм туберкульозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимова Н.Б. Сравнительная оценка фармакокинетических параметров рифампицина, изониазида и новых соединений, обладающих противотуберкулезной активностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Ленинград, 1990. – 18 с.
2. Інформаційно-аналітичний журнал "Фармакологічний вісник". Нормативні документи. Перелік зареєстрованих в Україні лікарських засобів. – Київ, 1999.

3. Мельник В.М., Дорошенко П.М. Основні епідеміологічні аспекти легеневого та позалегового туберкульозу в Україні // Журн. практ. лікаря. – 1999. – № 2. – С. 2-4.

4. Необходимое условие для успеха в борьбе с туберкулезом // Мед. рынок. – 2000. – № 2. – С. 6-10.

5. Нізельський Ю., Притикін Л., Петрух Л., Козак Н. Електронна будова і конформація похідних

гідразиду ізонікотинової кислоти // Матеріали V Національного з'їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 435.

6. Панасюк О.В., Михальчук В.І. Концентрація флуоренизиду в крові хворих на деструктивний туберкульоз легень // Лік. справа. – 1997. – № 2. – С. 37-39.

7. Пат. 17994 А, Україна, МКВ А 61 К 31/00. Спосіб лікування деструктивного туберкульозу легень / О.В. Панасюк, В.І. Михальчук, В.О. Панасюк, П.С. Мазур (Україна) – №97010359; Заявл. 29.01.97; Опубл. 17.06.97. – 3 с.

8. Петрух Л.И., Ткач О.А., Коваленко М.М., Михалик О.И. Флуоренизид – новый отечественный противотуберкулезный препарат // Провизор. – 2000. – № 10. – С. 40-43.

9. Туберкульоз: чи можна зупинити монстра?: Матеріали "круглого столу" з питань боротьби з туберкульозом // Мед. весті. – 1999. – № 1. – С. 6-9.

10. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Національна програма протитуберкульозних заходів в Україні: основні положення проекту // Лікування та діагностика. – 1998. – № 1. – С. 66.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОСНОВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ

Л.И. Петрух, Е.А. Ткач*, А.В. Пронюк
Львовский государственный медицинский университет им. Данила Галицкого
Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены*

Резюме

Освещено фармакокинетические параметры основных противотуберкулезных препаратов (изониазида, рифампицина и флуоренизида) при внутрибрюшинном их введении в дозе 20 мг/кг массы экспериментальных животных. Обосновано преимущество флуоренизида перед изониазидом и рифампицином. Установлено, что комбинация "флуоренизид+рифампицин" обеспечивает лучшую биодоступность, пролонгированный эффект в интенсивной фазе лечения, уменьшение риска высокой резистентности микобактерий туберкулеза к лекарствам, снижение побочных реакций рифампицина. Доказано нецелесообразность применения комбинации "рифампицин+изониазид".

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакокинетика, изониазид, рифампицин, флуоренизид, комбинированные лекарства.

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF BASIC ANTITUBERCULOUS REMEDIES AND THEIR COMBINATIONS

L.I. Petrukh, O.A. Tkach*, O.V. Pronyuk
LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY
LVIV RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND HYGIENE*

Summary

There have been shown pharmacokinetic parameters of basic antituberculous remedies: isoniazid, rifampicin and flurenizid at intraperitoneal dose 20 mg/kg of experimental animals body weight. Flurenizid was established to have an advantage against isoniazid and rifampicin. Composition "flurenizid+rifampicin" was marked to have better bioavailability, prolonged clinical effect in intensive treatment phase, decrease risk of high resistant of tuberculosis micobacteria to drugs, decrease rifampicine adverse effects. It was proved that application of composition "rifampicin+isoniazid" is inexpedient.

KEY WORDS: pharmacokinetic, isoniazid, rifampicin, flurenizid, combined remedies.

Отримано 01.11.2000 р.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ІЗ СУПРОВІДНИМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА КРОВОТЕЧЕЮ

О.І. Федів

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Встановлено, що у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки в період загострення спостерігається збільшення окислювальної модифікації білків. Ступінь вираження виявлених порушень залежить від наявності супровідної патології гепатобіліарної системи, кровотечі та віку хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: виразкова хвороба, дванадцятипала кишка, шлунок, гепатобіліарна система, кровотеча, окислювальна модифікація білків

ВСТУП. Вільнорадикальні реакції відіграють важливу регуляторну роль у багатьох метаболічних процесах, пов'язаних з обміном ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, синтезом простагландинів, простациклінів, лейкотрієнів, тромбоксанів, катехоламінів, стероїдів тощо. Активні форми кисню (АФК) беруть участь у онтогенезі та клітинній проліферації, модуляції апоптозу, метаболізмі ксенобіотиків в організмі людини, регуляції тону судин, запаленні, канцерогенезі, атерогенезі, старінні, впливають на транскрипцію певних генів [7]. При адекватній стимуляції вони сприяють підвищенню резистентності організму. Надмірне утворення активних кисневих метаболітів призводить до нагромадження продуктів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), що при порушенні функціонування протиоксидантних захисних систем негативно впливає на різноманітні ланки гомеостазу і є однією з причин багатьох захворювань внутрішніх органів, зокрема виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки [1, 8].

Відомо, що АФК викликають також окислювальну модифікацію білків (ОМБ) за умов норми і патології. При цьому утворюються карбонільні похідні амінокислотних залишків, які є раннім індикатором опосередкованого активними кисневими метаболітами пошкодження органів та тканин і дають можливість кількісно оцінити ступінь такого пошкодження при різних патологічних станах [5, 15, 17, 18].

Відомості про роль ОМБ у виникненні та рецидивуванні ВХ у хворих різного віку в

доступній літературі відсутні. У зв'язку з цим, метою даного дослідження було вивчення вікових особливостей окислювальної модифікації білків при виразковій хворобі, поєднаній із супровідним ураженням гепатобіліарної системи та ускладненій кровотечею.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 97 хворих на ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки і 25 практично здорових осіб. Серед обстежених пацієнтів було 83,5 % чоловіків та 16,5 % жінок віком від 17 до 78 років. За статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб суттєвої різниці не було.

У 88 хворих виразка локалізувалась у цибуліні дванадцятипалої кишки, 9 – в антральному відділі або тілі шлунка. У хворих похилого та старечого віку виразкову хворобу шлунка вважали "пізньою" або "з тривалим перебігом". У 32 пацієнтів виразкова хвороба перебігала без супровідних захворювань. У 65 обстежених основне захворювання супроводжувалося супровідним ураженням гепатобіліарної системи (ГБС) (хронічний неспецифічний реактивний гепатит, хронічний холецистит, холангіт), у тому числі у 23 пацієнтів перебіг захворювання ускладнився кровотечею.

Для проведення порівняльного аналізу отриманих даних хворі й практично здорові особи були поділені на групи в залежності від віку, наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи та кровотечі. Здорові особи ввійшли до 1-ї (контрольної) групи. Хворі на виразкову хворобу ввійшли до 2-ї (ВХ без супровідної патології та ускладнень), 3-ї (ВХ із супровідним ураженням гепато-

© О.І. Федів – к.м.н., 2000.

біліарної системи) та 4-ї (ВХ, ускладнена кровотокою) груп. За віком обстежені були поділені на підгрупи: підгрупа А – особи зрілого віку, підгрупа Б – особи похилого та старечого віку.

У період загострення захворювання (до початку лікування) визначали окислювальну модифікацію білків сироватки крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. [2] в модифікації І.Ф. Мецишена [4]. Вивчали також вплив неферментативних систем металокаталізуючого окислення (МКО) – Fe^{3+} -аскорбінова кислота (FeCl_3 – 0,6 мМ, аскорбінова кислота – 0,6 мМ), Fe^{2+} - O_2 ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 10 мМ), Fe^{2+} - H_2O_2 ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 10 мМ, H_2O_2 – 0,3 мМ) – на процеси окислювальної деструкції білків [2]. Крім цього, визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [11] та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) [3] в крові.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на РС IBM 586 за програмою "STATISTICA 5,0" з використанням t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень окислювальної модифікації білків наведено в таблицях 1, 2. Аналіз отриманих даних свідчить про вікові відмінності процесів ОМБ у практично здорових осіб. Вміст динітрофенілгідразонів у осіб похилого і старечого віку перевищував такий в осіб зрілого віку на 52,6 %, 60,2 %, 57,8 %, 56,2 % (без ініціації, з ініціацією аскорбат- O_2 - Fe^{3+} , Fe^{2+} - O_2 , Fe^{2+} - H_2O_2 відповідно) при довжині хвилі 370 нм; на 29,3 %, 32,7 %, 47,5 %, 37,2 % відповідно – при довжині хвилі 430 нм.

При виразковій хворобі у хворих зрілого віку спостерігали збільшення вмісту альдегідо- і кетонпохідних нейтрального й основного характеру (без ініціації) порівняно з віковою нормою: відповідно на 35,8 % та 82,5 %, $p < 0,001$ (у 2-й групі), на 56,2 % та 144,3 %, $p < 0,001$ (у 3-й групі), на 83,2 % та 178,6 %, $p < 0,001$ (у 4-й групі). У хворих похилого та старечого віку без супровідної патології вміст 2,4-динітрофенілгідразонів збільшувався на 35,4 % та 23,2 %, при наявності супровідного ураження гепатобіліарної системи – на 60,8 % та 38,4 %, при ВХ, ускладненій кровотокою – на 76,1 % та 59,2 % відповідно.

Відомо, що процеси окислювальної модифікації білків, пов'язані з генерацією карбонільних похідних, значно прискорюються іонами змінної валентності (заліза, міді) [16]. У зв'язку з цим, проведено дослідження впливу каталізованого іонами перехідних металів окислення (МКО) на модифікацію білків при ВХ, оскільки МКО-реакції є визначальними в механізмі вільнорадикального пошкодження [5, 16].

Встановлено, що при ВХ у хворих обох вікових підгруп відбувається виражене збільшення ОМБ під впливом неферментативних систем металокаталізуючого окислення. Дослідження вмісту альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру показало, що інтенсивність процесів ОМБ з ініціацією аскорбат- O_2 - Fe^{3+} у 2-й групі зростала на 41,1 %, $p < 0,001$ (у хворих зрілого віку), на 56,9 %, $p < 0,001$ (у хворих похилого та старечого віку), в 3-й – на 88,4 % та 92,6 % ($p < 0,001$), у 4-й – у 2,3 та 2,1 раза ($p < 0,001$). При ініціації Fe^{2+} - O_2 вміст

Таблиця 1 – Вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру в крові при виразковій хворобі у хворих різного віку ($M \pm m$; $n=9-28$)

Умови дослідження	Підгрупи	Групи обстежених			
		Практично здорові особи (1-а група)	Хворі на ВХ (2-а група)	Хворі на ВХ із супровідним ураженням ГБС (3-я група)	Хворі на ВХ, ускладнену кровотокою (4-а група)
Вміст динітрофенілгідразонів, ммоль/г білка, 370 нм					
Без ініціації	А	1,37±0,04	1,86±0,05*	2,14±0,11**	2,51±0,09**/**
	Б	2,09±0,12****	2,83±0,10**/**	3,36±0,14**/**	3,68±0,25**/**
З ініціацією Fe^{3+} -аскорбінова кислота	А	2,94±0,10	4,15±0,31*	5,54±0,25**	6,67±0,46**/**
	Б	4,71±0,23****	7,39±0,46**/**	9,07±0,38**/**	9,92±0,64**/**
З ініціацією Fe^{2+}	А	3,72±0,19	5,23±0,27*	6,83±0,29**	8,28±0,33**/**
	Б	5,87±0,31****	9,25±0,39**/**	10,96±0,54**/**	12,34±0,48**/**
З ініціацією Fe^{2+} - H_2O_2	А	6,09±0,29	8,54±0,40*	11,18±0,31**	12,37±0,43**/**
	Б	9,51±0,36****	13,78±0,48**/**	15,44±0,56**/**	16,89±0,74**/**

Примітка. Тут і в наступній таблиці: 1. * – відмінності достовірні ($p < 0,001-0,050$) між показниками 1-ї та 2-ї, 1-ї та 3-ї, 1-ї та 4-ї груп;
2. ** – відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) між показниками 2-ї та 3-ї, 2-ї та 4-ї груп;
3. *** – відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) між показниками 3-ї та 4-ї груп;
4. **** – відмінності достовірні ($p < 0,001-0,05$) між показниками підгруп А і Б.

Таблиця 2 – Вміст альдегідо- і кетонпохідних основного характеру в крові при виразковій хворобі у хворих різного віку ($M \pm m$; $n=9-28$)

Умови дослідження	Підгрупи	Групи обстежених			
		Практично здорові особи (1-а група)	Хворі на ВХ (2-а група)	Хворі на ВХ із супровідним ураженням ГБС (3-я група)	Хворі на ВХ, ускладнену кровотечею (4-а група)
Вміст динітрофенілгідразонів, о.о.г/г білка, 430 нм					
Без ініціації	А	14,21±0,54	25,93±1,02*	34,71±1,87*/**	39,59±2,09*/**/**
	Б	18,37±0,71****	22,64±1,41*	25,43±1,59*/****	29,25±1,79*/**/**
З ініціацією Fe ³⁺ -аскорбінова кислота	А	52,59±3,15	94,75±2,61*	120,37±2,71*/**	131,48±3,82*/**/**
	Б	69,77±2,80****	96,94±2,89*	109,64±5,57*	128,61±8,29*/**
З ініціацією Fe ²⁺	А	78,24±2,50	138,87±5,83*	174,61±9,06*/**	215,47±16,89*/**/**
	Б	115,43±4,74****	164,22±7,96*	197,16±14,95*	219,63±23,58*/**
З ініціацією Fe ²⁺ -H ₂ O ₂	А	109,20±3,79	182,66±8,59*	226,97±13,37*/**	271,32±15,24*/**/**
	Б	149,81±10,23****	195,52±17,4*	214,40±20,86*	237,95±24,05*

2,4-динітрофенілгідразонів збільшувався відповідно в 1,4 та 1,6 рази (при ВХ без супровідної патології); в 1,8 та 1,9 рази (при ВХ із супровідним ураженням ГБС), у 2,2 та 2,1 рази (при наявності кровотечі). При ініціації Fe²⁺-H₂O₂ рівень ОМБ у хворих зрілого віку зростав в 1,4, 1,8, 2 рази; в пацієнтів похилого і старечого віку – в 1,4, 1,6, 1,8 рази (в 2-й, 3-й та 4-й групах відповідно).

Щодо вмісту альдегідо- і кетонпохідних основного характеру за умов неферментативної ініціації виявлені такі зміни: вміст 2,4-динітрофеніл-гідразонів у крові у хворих зрілого віку зростав у 1,8; 2,3; 2,5 рази (при ініціації аскорбат-O₂-Fe³⁺); 1,8; 2,2; 2,8 рази (при ініціації Fe²⁺-O₂); 1,7; 2,1; 2,5 рази (при ініціації Fe²⁺-H₂O₂), а у хворих похилого віку – в 1,4; 1,5; 1,8 рази (при ініціації аскорбат-O₂-Fe³⁺); 1,4; 1,7; 1,9 рази (при ініціації Fe²⁺-O₂); 1,3; 1,4; 1,6 рази (при ініціації Fe²⁺-H₂O₂) у 2-й, 3-й та 4-й групах відповідно.

Відмінності вмісту альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру між 2-ю та 3-ю, 2-ю та 4-ю групами були достовірними в обох вікових підгрупах ($p < 0,05$), між 3-ю та 4-ю – у хворих зрілого віку. Щодо рівня альдегідо- і кетонпохідних основного характеру, то відмінності між показниками 2-ї та 3-ї, 3-ї та 4-ї груп були достовірними лише у підгрупі А, 2-ї та 4-ї груп – у підгрупах А і Б.

Отже, при аналізі отриманих даних встановлено підсилення інтенсивності ОМБ з віком. Відомо, що рівень оксидативно модифікованих білків відображає баланс між швидкістю оксидації протеїнів та деградації окислених форм. У зв'язку з цим, збільшення їх кількості, ймовірно, є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та оксидацію протеїнів, з одного боку, і змен-

шення активності протеаз, які селективно розщеплюють окисдовані форми – з іншого [5, 9]. Погіршення розпізнавання і деструкції модифікованих білків у практично здорових осіб похилого і старечого віку може свідчити про зростання рівня альдегідо- і кетонпохідних переважно нейтрального характеру.

Окислювальна модифікація структури білків підвищує їх чутливість до протеолізу [9], призводячи до накопичення дериватів оксидативно модифікованих протеїнів в крові. Надмірним підсиленням процесів ОМБ у хворих на ВХ, очевидно, зумовлене збільшення кількості білкових карбонільних похідних у крові.

Однією з причин виявлених при ВХ змін ОМБ може бути неконтрольована інтенсифікація ПОЛ. Відомо, що кінцеві продукти ПОЛ (малоновий діальдегід (МДА) та 4-гідрокси-2-ноненал, акролеїн), реагуючи з лізиновими залишками білків, спричиняють їх деградацію з утворенням різноманітних цитотоксичних сполук (лізин-МДА, лізин-МДА-лізин- імінопропан, лізин-гідроксиноненал, N-епсилон-гексаноніл-лізин, N-альфа-ацетил-N-епсилон-3-форміл-3,4-дегідропіперидино-лізин) [10, 13, 19].

Інтенсифікація процесів ОМБ у хворих на ВХ може бути наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. У свою чергу, металовмісні ферменти протіоксидного захисту (СОД, церулоплазмін, глутатіонпероксидаза) чутливі до окислювальної модифікації [5, 14]. Зокрема, при дії на супероксиддисмутазу H₂O₂ чи аскорбат-Fe³⁺ змінюється структура ферменту, що проявляється втратою іонів міді, утворенням фрагментів пептидів і карбонільних груп в амінокислотних залишках, збільшенням вмісту аспарагінової та глутамінової кислот, гліцину та зменшенням вмісту гістидину, проліну, аргініну, лізину,

серину, треоніну [14]. Зазначені зміни, очевидно, призводять до виявленого нами значного зниження активності супероксиддисмутази в крові, порівнянно з віковою нормою (зрілий вік – $3,41 \pm 0,09$ од. акт. за 1 хв. на 1 г Нв, похилий та старечий вік – $2,25 \pm 0,07$ од. акт. за 1 хв. на 1 г Нв), найбільш вираженого у хворих на ВХ із супровідним ураженням гепатобіліарної системи та ВХ ($1,92 \pm 0,09$ од. акт. за 1 хв. на 1 г Нв та $1,79 \pm 0,07$ од. акт. за 1 хв. на 1 г Нв відповідно).

За даними деяких авторів [12], під впливом металокаталізуючого окислення та 4-гідрокси-2-ноненалу також відбувається окислювальна модифікація глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – основного постачальника відновлених нуклеотидів (НАДФН₂) в організмі. Зв'язана з 4-гідрокси-2-ноненалом Г-6-ФДГ стійка до протеолізу, опосередкованого мультиферментним протеолітичним комплексом, який бере участь у процесі внутрішньоклітинної деградації пошкодженого ензиму. Крім того, 4-Г-2-НЕ-модифікована Г-6-ФДГ пригнічує активність протеаз, призводячи до зменшення деградації оксидативно модифікованих білків та порушення внаслідок цього функціонування клітин.

Під впливом зазначених процесів спостерігають також зменшення активності даного ферменту у хворих на ВХ до $2,41 \pm 0,07$ (зрілий вік) та $1,85 \pm 0,12$ мкмоль НАДФН₂ за 1 хвилину на 1 г Нв (похилий та старечий вік) при нормі $3,00 \pm 0,08$ та $2,23 \pm 0,08$ мкмоль НАДФН₂ за хвилину на 1 г Нв відповідно. У хворих 3-ї групи активність Г-6-ФДГ становила $2,21 \pm 0,07$ та $1,69 \pm 0,05$ мкмоль НАДФН₂ за 1 хвилину на 1 г Нв відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Эльчанинова С.А., Варшавский Б.Я. Перекисное окисление липидов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10-14.

2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. – 41, № 1. – С. 24-26.

3. Захарьин Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы // Лаб. дело. – 1967. – № 6. – С. 327-330.

4. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові // Буковинський мед. вісник. – 1998. – 2, № 1. – С. 156-158.

У хворих 4-ї групи спостерігали тенденцію до збільшення активності СОД ($3,67 \pm 0,11$ та $2,54 \pm 0,10$ од. акт. за 1 хв. на 1 г Нв у підгрупах А та Б) та Г-6-ФДГ ($3,20 \pm 0,12$ та $2,47 \pm 0,09$ мкмоль НАДФН₂ за 1 хв на 1 г Нв ($p > 0,05$)), що може бути зумовлено наявністю в крові молодих, енергетично активних форм еритроцитів та депонуванням і виключенням із мікроциркуляторного русла старих малостійких форм червонокривців [6].

Таким чином, виражене збільшення окислювальної модифікації білків при ВХ потребує адекватної медикаментозної корекції (зокрема, призначення препаратів з протирадикальною, протіоксидною дією), особливо при наявності супровідної патології гепатобіліарної системи і кровотечі та у хворих похилого і старечого віку.

ВИСНОВКИ 1. У практично здорових осіб похилого та старечого віку, порівняно з донорами зрілого віку, виявлено збільшення інтенсивності процесів окислювальної модифікації білків, що супроводжується зростанням рівня альдегідо- і кетоніпохідних у крові (особливо нейтрального характеру).

2. При виразковій хворобі спостерігають підвищення інтенсивності окислювальної модифікації білків (як без ініціації, так і з ініціацією аскорбат-О₂-Fe³⁺, Fe²⁺-О₂, Fe²⁺-H₂O₂). У хворих зрілого віку переважає збільшення вмісту альдегідо- та кетоніпохідних основного характеру, а у хворих похилого та старечого віку – нейтрального характеру.

3. Найістотніше накопичення оксидативно модифікованих білків у крові виявлено у хворих на виразкову хворобу із супровідним ураженням гепатобіліарної системи та кровотечею.

5. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський мед. вісник. – 1999. – 3, № 1. – С. 196-205.

6. Рак О.Л. Патогенетична роль неконтрольованого підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та декомпенсації протіоксидантної системи у виникненні ускладнень виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки // Буковинський мед. вісник. – 1998. – 2, № 1. – С. 56-61.

7. Тимочко М.Ф., Кобилінська Л.І. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль // Мед. хімія. – 1999. – 1, № 1. – С. 19-25.

8. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью // Тер. архив. – 1998. – № 2. – С. 32-35.

9. Davies K.J.A., Delsignore M.E. Protein damage and degradation by oxygen radicals. III. Modification of secondary and tertiary structure // J. Biol. Chem. – 1987. – **262**, № 20. – P. 9908-9913.
10. Eaton P., Li J.M., Hearse D.J., Shattock M.J. Formation of 4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins in ischemic rat heart // Am. J. Physiol. – 1999. – **276**, № 3. – P. 935-943.
11. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochem. – 1975. – **57**, № 3. – P. 657-660.
12. Friguet B., Szweda L.I., Stadtman E.R. Susceptibility of glucose-6-phosphate dehydrogenase modified by 4-hydroxy-2-nonenal and metal-catalyzed oxidation to proteolysis by the multi-catalytic protease // Arch. Biochem. Biophys. – 1994. – **311**, № 1. – P. 168-173.
13. Kato Y., Mori Y., Makino Y., et al. Formation of Nepsilon-(hexanonyl)lysine in protein exposed to lipid hydroperoxide. A plausible marker for lipid hydroperoxide-derived protein modification // J. Biol. Chem. – 1999. – **274**, № 29. – P. 20406-20414.
14. Li P.F., Fang Y.Z., Lu X. Oxidative modification of bovine erythrocyte superoxide dismutase by hydrogen peroxide and ascorbate-Fe (III) // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1993. – **29**, № 5. – P. 929-937.
15. Reinheckel T., Prause J., Nedeliev B. et al. Oxidative stress affects pancreatic proteins during the early pathogenesis of rat caerulein pancreatitis // Digestion. – 1999. – **60**, № 1. – P. 56-62.
16. Stadtman E.R., Oliver C.N. Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences // J. Biol. Chem. – 1991. – **266**, № 4. – P. 2005-2008.
17. Stadtman E.R., Berlett B.S. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease // Drug. Metab. Rev. – 1998. – **30**, № 2. – P. 225-243.
18. Sundari P.N., Ramakrishna B. Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? // Biochim. Biophys. Acta. – 1997. – **1362**, № 2-3. – P. 169-176.
19. Uchida K., Kanematsu M., Morimitsu Y. et al. Acrolein is a product of lipid peroxidation reaction. Formation of free acrolein and its conjugate with lysine residues in oxidized low density lipoproteins // J. Biol. Chem. – 1998. – **273**, № 26. – P. 16058-16066.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И КРОВОТЕЧЕНИЕМ

А.И. Федив

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Установлено, что у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения наблюдают увеличение окислительной модификации белков. Степень выраженности выявленных изменений зависит от наличия сопутствующей патологии гепатобилиарной системы, кровотечения и возраста больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка, желудок, гепатобилиарная система, кровотечение, окислительная модификация белков

AGE-SPECIFIC PECULIARITIES OF PROTEIN OXIDATION MODIFICATION IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ACCOMPANIED BY LESIONS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM AND BLEEDING

A.I. Fediv

BUKOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

It was established that in patients with gastric and duodenal ulcer take place the increase of protein oxidative modification in the period of disease exacerbation. The degree of marked changes depends on the availability of accompanied hepatobiliary system pathology, bleeding and patient age.

KEY WORDS: peptic ulcer, duodenum, stomach, hepatobiliary system, bleeding, oxidative modification of proteins.

Отримано 22.05.2000 р.

ХОЛЕСТЕРИН І ХІМАЗА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Л.М. Самохіна, Є.М. Гольдрін
ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ АМН УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Досліджували рівень холестерину (ХС) і хімази у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II-III стадій із супровідною ішемічною хворобою серця (ІХС). Аналіз отриманих даних проведено з урахуванням віку, анамнезу захворювання, клінічного статусу хворих і показників гемодинаміки.

Відзначено пряму кореляцію між рівнем ХС і активністю хімази. Зроблено висновок, що оцінювати рівень ХС можна нарівні з визначенням активності хімази для прогнозування ефективності лікування ГХ із супровідною ІХС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: холестерин, хімаза, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця.

ВСТУП. Дослідження останнього десятиліття, присвячені вивченню клітково-опосередкованого механізму, який блокує початковий етап зворотного транспорту ХС, підтвердили роль хімази опасистих клітин (ОК) у клітинній акумуляції ХС, ранньої стадії атерогенезу [6]. Відомо, що хімаза розщеплює апоВ-100 – компонент ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЦ) і апоА – компонент ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЦ), що призводить в обох випадках до збільшення ХС у макрофагах і перетворення їх у пінисті клітини, типові для раннього атеросклеротичного ушкодження [4]. Хімаза знижує спроможність ЛПВЦ видаляти ХС із пінистих клітин [5, 6, 7].

Відомо також, що рівень загального ХС, на відміну від інших чинників ризику серцево-судинних захворювань, значно корелює із залежним від активності хімази й ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) утворенням ангіотензину-II (All) у судинах (коефіцієнти кореляції: 0,60 і 0,35 відповідно) [8]. Коефіцієнт кореляції хімазозалежного утворення All із рівнем ХС ЛПНЦ складає 0,47. Зроблено висновок, що рівень ХС ЛПНЦ у плазмі крові може зумовлювати індукцію збільшення активності артеріальної хімази й АПФ.

Мета дослідження – виявити взаємозв'язок рівнів ХС і хімази у хворих на ГХ II-III стадій із супровідною ІХС.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 36 хворих на ГХ II-III стадій із наявністю ІХС. Діагноз встановлювали на підставі критеріїв ВООЗ

(1998 р.). Вік хворих становив від 39 до 71 року (середній вік – 52 роки). Тривалість захворювання – від 5 до 25 років (середня тривалість – 14 років). Спадково ГХ передалась у 14,3 % обстежених. Середній артеріальний тиск (АТ) – 205/115 мм рт. ст.

Зразки сироватки крові відбирали до лікування. До контрольної групи ввійшли практично здорові особи (n=22).

Для визначення активності хімази проводили реакцію пригнічення ферментів, таких, як трипсин, плазмін, калікреїн сироватки крові, а також тоніну (має і трипсин-, і хімотрипсинподібну активність), додаванням 1:1 за об'ємом інгібітора трипсину із сої (СІТ) у кількості 0,01 мкг/мл та інкубували 5 хв при температурі 37 °С. Потім проводили реакцію розщеплення іmobilізованого комплексу маркерного ферменту і субстратного білка [1]. Як субстрат використовували фрагмент 5-8 All. Активність хімази оцінювали у відсотках розщеплення субстрату.

У дослідженнях використовували пероксидазу хрому, СІТ виробництва "Reanal" (Угорщина), фрагмент 5-8 All фірми "ICN" (США), полістиролові плашки фірми "Linbro" (США) і багатоканальний мікроспектрофотометр фірми "Flow" (Великобританія).

У сироватці крові визначали також рівень ХС, тригліцеридів (ТГ) із використанням стандартизованих наборів фірми "Reanal" (Угорщина). Додатково розраховували рівень ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЦ). Результати виражали в ммоль/л.

Отримані дані обробляли математично згідно з методом Стьюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Характеристику обстеженого контингенту хворих на ГХ за віком, тривалістю захворювання, показниками систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) з урахуванням рівня хімази наведено на рисунку 1-2. Достовірних розходжень у групах обстежених хворих не виявлено, але в пацієнтів з активністю хімази, що дорівнює або перевищує норму, тривалість захворювання була більшою приблизно в 1,8 раза.

У результаті аналізу досліджених показників ліпідного обміну виявлено, що рівень ХС достовірно більший ($p < 0,05$) у пацієнтів з активністю хімази, що дорівнює або перевищує норму (рис. 3). Суттєвих розходжень між

групами за рівнем ТГ і ХС ЛПДНЩ не відзначено, спостерігається лише незначне їх підвищення у пацієнтів із нормальною і високою активністю хімази, порівняно з такими у хворих із низьким рівнем хімази. Однонаправлений характер виявлених розходжень між групами за тривалістю захворювання і показниками ліпідного обміну може свідчити про їхній взаємозв'язок. Слід також відзначити, що розходження за рівнем ХС між групами обстежених хворих знаходяться в межах норми.

Кореляція рівнів ХС і хімази в обстеженого контингенту хворих може бути пов'язана з участю наведеного раніше механізму, що підтверджує роль хімази в клітинній акумуляції ХС [6]. Крім того, можна припустити взаємозв'язок підвищення рівня ХС з активацією хімази, поряд з АПФ, як у плазмі/сироватці крові, так і артеріальній стінці [8].

Індивідуальний аналіз отриманих даних показав, що активність хімази нижча норми в пацієнтів із рівнем ХС, який менший або дорівнює 6,17 ммоль/л.

У зв'язку з особливостями визначення активності хімази, тобто розповсюдженістю гістохімічних методів і відсутністю поширення високочутливого ферментативного підходу визначення активності хімази в біологічних рідинах, для прогнозування ефективності лікування та призначення адекватної терапії хворим на ГХ із супровідною ІХС можна орієнтуватися на рівень ХС у сироватці крові. Позитивний ефект у даного контингенту хворих має терапія із застосуванням інгібіторів АПФ, що призводить до підвищення і нормалізації в них активності хімази [2, 3].

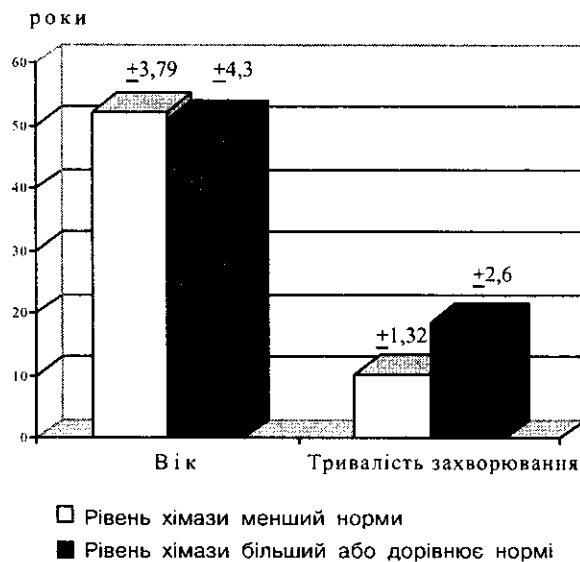


Рис. 1. Вік і тривалість захворювання обстежених хворих на гіпертонічну хворобу з різним рівнем хімази.

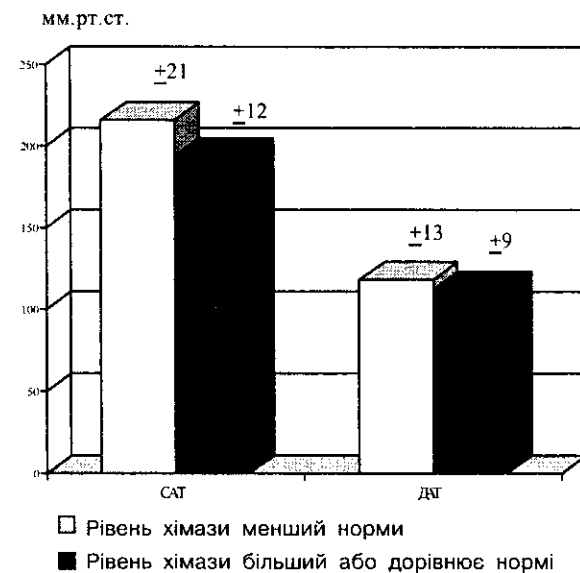


Рис. 2. Систолічний і діастолічний артеріальний тиск у обстежених хворих на гіпертонічну хворобу з різним рівнем хімази.



Рис. 3. Показники ліпідного обміну у обстежених хворих на гіпертонічну хворобу з різним рівнем хімази.

ХОЛІНЕСТЕРАЗА МОЗКУ КРОЛІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

В.В. Файфура

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У кролів з експериментальним тиреоїдиновим токсикозом підвищується активність ацетилхолінстерази і знижується активність псевдохолінстерази в потиличній ділянці кори і стовбурі мозку. Холінстеразна активність кори мозку змінюється на більш ранніх етапах розвитку тиреотоксикозу і при меншому насиченні організму тиреоїдними гормонами, ніж активність підкірки. Ці зміни можна вважати одним із патогенетичних механізмів виникнення нервових та вегетативних розладів при тиреотоксикозі в людей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тиреотоксикоз, мозок, холінстераза.

ВСТУП. Щитоподібна залоза необхідна для нормального ембріонального розвитку центральної нервової системи і для повноцінного функціонування її в дітей та дорослих [1]. Тиреотоксикоз супроводжується низкою нейрогенних симптомів (підвищена збудливість, дратівливість, психічна неврівноваженість), що тісно пов'язані з інтенсивністю медіаторних процесів у мозку, а ступінь прояву їх залежить від важкості тиреотоксикозу [3]. Мета даного дослідження – з'ясувати, як змінюється холінстеразна активність мозку за умов тиреотоксикозу, проаналізувати можливу роль цих змін у формуванні нейрогенної симптоматики хвороби.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 32 кроликах обох статей породи шиншила масою 2-3 кг. Тиреотоксикоз викликали шляхом згодовування їм тиреоїдину в дозі 0,2 г/кг маси тіла щоденно протягом трьох тижнів. Ступінь тиреотоксикозу оцінювали за зменшенням маси тіла, почастішанням серцевих скорочень, підвищенням температури тіла і збільшенням поглинання кисню.

Активність холінстерази визначали манометричним методом. Тварин умертвляли шляхом внутрішньовенного введення повітря. Вирізали два шматочки тканини масою 145-155 мг: перший – на межі середнього і проміжного мозку, другий – із потиличної ділянки кори мозку. Наважки подрібнювали гомогенізатором з додаванням 20 мл кребсрингер-бікарбонатного розчину. В головне відділення манометричної скляночки поміщали 1,5 мл гомогенату, в бокове – 0,5 мл розчину

© В.В. Файфура – д.м.н., проф., 2000.

субстрату: ацетилхолінхлориду (АХ) – для визначення загальної холінстеразної активності, ацетил-β-метилхолінброміду (МеХ) – для визначення ацетилхолінстерази [КФ 3.1.1.7], бензоїлхолінйодиду (БзХ) – для визначення псевдохолінстерази [КФ 3.1.1.8]. Кінцева концентрація субстратів: АХ і БзХ – 0,015 моль/л, МеХ – 0,030 моль/л. Манометри заповнювали газовою сумішшю із 95 % N₂ і 5 % CO₂. Ферментативну активність виражали у мілімолях субстрату, розщепленого протягом 1 год при температурі 38 °С у перерахунку на 1 кг свіжої тканини.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дані про ферментативну активність кори і підкірки наведено в таблиці 1.

Отримані дані свідчать про нерівномірність розподілу холінстерази в різних відділах мозку. В контрольних тварин кора розщеплювала АХ з інтенсивністю 202,7-338,1, МеХ – 42,8-77,6, БзХ – 84,8-140,4 ммоль/(кг·год). Активність псевдохолінстерази перевищувала активність ацетилхолінстерази в середньому в 1,7 раза. Розщеплювальна здатність підкірки була значно вищою, порівняно з корою. Інтенсивність розщеплення АХ складала 310,3-502,7, МеХ – 85,1-134,4, БзХ – 119,3-185,0 ммоль/(кг·год). Співвідношення між активністю псевдохолінстерази й активністю ацетилхолінстерази дорівнювало 1,5, тобто було трохи нижчим, ніж у корі. Це свідчить про більше насичення підкірки холінергічними синапсами. Зокрема, тут зосереджені холінергічні структури ретикулярної формації мозку.

У процесі тритижневого насичення організму тварин тиреоїдином спостерігалось

Таблиця 1 – Холінергасна активність мозку контрольних та гіпертиреоїдних кролів (M±m)

Серії дослідів	n	Загальна активність холінергаси, ммоль/(кг·год)		Активність ацетилхолінергаси, ммоль/(кг·год)		Активність псевдохолінергаси, ммоль/(кг·год)	
		в корі	в підкірці	в корі	в підкірці	в корі	в підкірці
Контроль	11	265,2±14,7	395,0±18,0	61,4±3,5	103,9±5,3	106,8±4,9	153,0±7,8
Тирео-токсикоз, 2 тижні	10	224,6±6,7 p ₁ <0,01	366,8±14,4 p ₁ >0,1	73,3±4,3 p ₁ >0,05	112,2±5,6 p ₁ >0,25	84,2±4,0 p ₁ <0,01	142,4±5,9 p ₁ >0,25
Тирео-токсикоз, 3 тижні	12	205,0±13,0 p ₁ <0,01 p ₂ >0,1	316,7±17,8 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	80,6±3,7 p ₁ <0,002 p ₂ >0,1	134,1±4,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	77,7±4,3 p ₁ <0,001 p ₂ >0,25	113,9±5,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,002

Примітка. p₁ – достовірність змін порівняно з контролем; p₂ – достовірність змін порівняно з групою тварин з 2-тижневим тиреотоксикозом.

зниження інтенсивності ферментативного розщеплення АХ корою і підкіркою. Активність ацетилхолінергаси підвищувалася в обидвох відділах мозку: через 2 тижні – на 19,4 % в корі й на 8,0 % в підкірці, через 3 тижні – відповідно на 31,3 і 29,1 %. Активність псевдохолінергаси змінювалася в протилежний бік. У кінці 2-го тижня гіпертиреоїдизації вона знизилася у корі на 21,2 %, у підкірці – на 6,9 %, через 3 тижні – відповідно на 19,0 і 25,6 %. Поступово змінювалося співвідношення між псевдохолінергасою й ацетилхолінергасою. У кінці 2-го тижня тиреотоксикозу воно складало 1,2, а в кінці 3-го тижня активність ацетилхолінергаси навіть перевищила активність псевдохолінергаси. Протилежними змінами активності ацетил- і псевдохолінергаси можна, очевидно, пояснити суперечливість результатів старих експериментальних досліджень, коли холінергасна активність мозку оцінювалася лише за гідролізом АХ. S. Tusek а. F. Diebold [6] не виявили жодних змін у корі й стовбурі мозку щурів з експериментальним тиреотоксикозом. А.М. Ангелов [4] повідомив про підвищення холінергасної активності гомогенатів мозку гіпертиреоїдних морських свинок. К.Х. Мильдзиков [2] спостерігав двофазне зниження інтенсивності розщеплення АХ головним мозком кролів з тиреоїдиновим токсикозом. Його дані стоять найближче до результатів наших досліджень.

Зміни холінергасної активності в корі й підкірці в процесі викликання тиреотоксикозу не були однотипними за швидкістю їх на-ростання. Для кори характерні швидке і достовірне зниження гідролізу АХ і БзХ та активація гідролізу МеХ уже на 2-му тижні гіпертиреоїдизації. До 3-го тижня ці зміни наростали, але значно повільніше, ніж протягом перших тижнів. Підкірка відзначалася більшою стабільністю ферментів, які розщеплюють АХ, МеХ і БзХ. У кінці 2-го тижня активність жодного з них істотно не змінилася, і лише через 3 тижні

настали достовірні зміни. Іншими словами, кора була більш вразливою до дії тиреоїдних гормонів, порівняно з підкіркою. У підкірці дисбаланс у групі ферментів, які гідролізують холінові ефіри, проявився пізніше і тільки після надто високого насичення організму піддослідних тварин тиреоїдними гормонами.

Відомо, що проведення імпульсів у холінергасних синапсах відбувається шляхом дозованого викидання квантів АХ у синаптичну щілину. Оскільки робоча кількість медіатора, яка досягає постсинаптичної мембрани, регулюється ацетилхолінергасою, зміни її активності істотно впливають на перебіг синаптичних процесів. Зокрема, підвищення активності ацетилхолінергаси в умовах тиреотоксикозу повинно призвести до гальмування передачі нервових імпульсів у холінергасних синапсах. Є дані [5], що мікроін'єкції ацетилхолінергаси в пресинаптичний холінергасний нейрон викликають зменшення амплітуди постсинаптичних потенціалів і навіть повне зникнення їх при електростимуляції нейрона. У цих умовах виникає відносно переважання синаптичної передачі в тих синапсах, де медіаторами є нор-адреналін, дофамін та інші речовини. Зрушення медіаторного балансу в головному мозку можна вважати одним із патогенетичних механізмів формування в людей з тиреотоксикозом нервових симптомів і центрогенних порушень вегетативної регуляції внутрішніх органів.

ВИСНОВКИ. 1. У досліджених ділянках кори і стовбура мозку кролів з експериментальним тиреоїдиновим токсикозом спостерігається підвищення активності ацетилхолінергаси при одночасному зниженні активності псевдохолінергаси.

2. Холінергасна активність кори мозку більше залежить від ступеня насичення організму тиреоїдними гормонами, ніж активність підкірки, і суттєво змінюється на ранніх етапах розвитку тиреотоксикозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Состояние и перспективы изучения проблемы физиологии и патологии щитовидной железы // Тер. архив. – 1997. – 69, № 10. – С. 5-11.
2. Мильдзихов К.Х. Симпато-адреналовая система и холинэстеразная активность тканей в динамике тиреоидного токсикоза // Материалы IV конференции патофизиологов Северного Кавказа. – Махачкала: Дагестанское книжное издательство, 1974. – С. 60-61.
3. Шевченко С.И., Сивожелезов А.В. Диффузный токсический зоб // Международный медицинский журнал. – 1997. – 3, № 3. – С. 20-23.
4. Ангелов А.М. Влияние на тироксина върху холинэстеразната активност у морски свинчета // Научни труди ВМИ "И.П. Павлов". – Пловдив, Медицински проблеми, 1969. – 21, № 3. – С. 97-100.
5. Tauc L., Hoffmann A., Tsuji S. et al. Transmission abolished on a cholinergic synapse after injection of acetylcholinesterase into the presynaptic neurone // Nature. – 1974. – 250, № 5466. – P. 496-498.
6. Tucek S., Diepold F. The metabolism of acetylcholine in the brain in experimental hyperthyroidism // Physiologia bohemoslovenica. – 1963. – 12, № 3. – P. 258-262.

ХОЛИНЭСТЕРАЗА МОЗГА КРОЛИКОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

В.В. Файфура

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

У кроликов с экспериментальным тиреоидным токсикозом повышается активность ацетилхолинэстеразы и снижается активность псевдохлинэстеразы в затылочной области коры и стволе мозга. Холинэстеразная активность коры мозга изменяется на более ранних этапах развития тиреотоксикоза и при меньшем насыщении организма тиреоидными гормонами, чем активность подкорки. Эти изменения можно считать одним из патогенетических механизмов возникновения нервных и вегетативных расстройств при тиреотоксикозе у людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотоксикоз, мозг, холинэстераза.

CHOLINESTERASE OF A BRAIN IN RABBITS WITH EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS

V.V. Faifura

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA.HORBACHEVSKY

Summary

At rabbits with experimental thyroid toxicosis the activity of acetylcholinesterase is enlarged and the activity of a pseudocholinesterase decreases in occipital part of a cerebral cortex and in a brainstem. The cholinesterase activity of a cortex changes at earlier stages of development of a thyrotoxicosis and at smaller saturation of an organism by thyroid hormones than activity of a subcortex. It is possible to consider these changes as one of pathogenetic mechanisms of nervous and vegetative frustration occurrence in patients with thyrotoxicosis.

KEY WORDS: thyrotoxicosis, brain, cholinesterase.

Отримано 17.08.2000 р.

ДЛЯ ОТРИМАННЯ ОПЕРАТИВНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ЗВЕРТАЙТЕСЯ ДО НАШОЇ
СТОПІНКИ В ІНТЕРНЕТІ:

[HTTP://WWW.TDMA.SSFT.TERNOPI.L.UA/JOURNALS](http://www.tdma.ssft.ternopil.ua/journals)

ВПЛИВ ГОСТРОЇ НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА ГЕМОСТАЗ

А.І. Гоженко, С.Г. Котюжинська, А.Л. Котюжинський
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

У статті розглянуто питання, які стосуються стану системи гемостазу при гострій гемічній гіпоксії, яку викликали дією нітриту натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла у білих щурів. Уперше наводяться дані про механізми, пов'язані з ефектом гемічної гіпоксії та, окремо, оксиду азоту, який утворюється в організмі внаслідок перетворення нітриту натрію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нітрати, нітрити, інтоксикація, гемостаз.

ВСТУП. Широке використання нітратів та нітритів у різних галузях промисловості, сільського господарства та у фармакології призвело до того, що "запас міцності" організму виявився легко переборним внаслідок нерозумної діяльності людини. Виникла проблема забруднення навколишнього середовища нітратами та нітритами і хронічної токсичної дії їх на організм людини. Проблему нітратів та нітритів стали називати однією з основних проблем кінця ХХ століття.

Екзогенно нітрати та нітрити надходять в організм людини в основному з їжею і питною водою. Застосування великої кількості азотних добрив призвело до збільшення рівня нітритів у ґрунті, а звідси – і в питній воді. Окрім цього, нітрати та нітрити окремо та в поєднанні широко використовуються як харчові добавки для фіксації кольору та як консерванти [3, 5].

Надходження нітросполук до організму людини може здійснюватись також інгаляційним шляхом. Так, оксид азоту, який потрапляє в атмосферу з вихлопними газами автомобілів, потім торкається епітеліальних клітин легенів і утворює нітрити та нітрати [4].

Нітрати і нітрити широко використовуються в кардіології як вазодилататори, що діють на гладком'язові клітини вен і артерій [6].

Останнім часом доведено, що нітрати і нітрити ендогенно синтезуються в організмі людини, до того ж синтез відбувається при будь-якому рівні їх у харчовому раціоні та питній воді [1, 7].

При надходженні до організму високих доз нітратів і нітритів основна токсична дія цих сполук проявляється в розвитку гемічної гіпоксії. Практично всі екстремальні умови організму та будь-який патологічний процес

прямо або побічно пов'язані з порушенням кисневого забезпечення організму, а викликані гіпоксією метаболічні порушення є головними патогенетичними факторами усіх тяжких ускладнень при експериментальних та клінічних станах різного генезу.

Відомо, що гіпоксія призводить до значних розладів мікроциркуляції [4], сприяє активації згортання крові [2]. Проте патогенез цих процесів вивчено недостатньо, мало відомостей про стан гемостазу при гемічній гіпоксії, яка виникає при нітритній інтоксикації. Раніше ми констатували, що гемічна гіпоксія, що виникає на тлі хронічної інтоксикації нітритом натрію, спричиняє явища гіпокоагуляції та викликає крововиливи [2].

Однак, відсутні дані щодо того, чи свідчить цей ефект про пряму дію нітриту натрію, а також невідомий його механізм. Тому ми поставили за мету вивчити стан системи гемостазу при гострій дії нітриту натрію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент проводили на 50 білих щурах (самцях) масою 110-130 г, яким внутрішньочеревно вводили розчин нітриту натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла. Вибір дози був зумовлений тим, що така кількість нітриту натрію викликає легкий ступінь інтоксикації з вмістом метгемоглобіну до 20 %, при якій суттєві зміни гемодинаміки не визначаються, внаслідок цього гемостаз не залежить від другорядних факторів [4].

Для оцінки стану системи гемостазу було застосовано традиційні методики вивчення гемостазу: для тромбоцитарно-судинного – потенціальну активність тромбоцитів (за В.П. Міщенко і співавт.), спонтанну адгезію тромбоцитів (за А. Таскола); для коагуляційного – час рекальцифікації (ЧР) (за Howell), протромбіновий час (ПТЧ) (за Qulek), тромбіновий час (ТЧ) (за Riggs

© А.І. Гоженко – д.м.н., проф., С.Г. Котюжинська, А.Л. Котюжинський, 2000.

i Masfolance), активований протромбіновий час (за Саен), стан фібринолітичної системи – потенціальну активність плазміногену (за І.К. Слобожинкіною), активність фібринстабілізуючого фактора XIII (за В.П. Балудою), кількість фібриногену (за Clauss і Puar), кількість продуктів деградації фібриногену та кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (за З.С. Баркаганом), сумарну фібринолітичну активність та ферментативну фібринолітичну активність (за Б.А. Кудряшовою та співавт.) з використанням стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені нами дослідження дозволили встановити достовірне зменшення втричі під впливом нітриту натрію індексу спонтанної адгезії тромбоцитів відносно контролю ((2,07±0,8) % та (6,2±1,77) % відповідно), а відсотка адгезивних тромбоцитів – у 4 рази ((26,08±6,12) % та (7,18±4,75) % відповідно).

Для системи згортання крові були характерні зростання часу рекальцифікації, різке збільшення протромбінового та тромбінового часу, при цьому спосперігалось зменшення активованого парціального тромбoplastинного часу (АПТЧ) (табл. 1).

Вважаємо цікавими дані про фібринолітичну ланку гемостазу. Так, під впливом нітриту натрію нами було зареєстровано збільшення потенціальної активності плазміногену від (15,02±1,41) % до (21,20±3,61) %, зниження активності фібринстабілізуючого фактора XIII на (37,99±6,75) %. На фоні цих змін відмічалось незначне зменшення кількості фібриногену – з (4,04±0,83) г/л (контроль) до (3,14±0,3), тоді як кількість продуктів деградації фібриногену збільшувалась до (4,00±2,31) мкг/мл (0,80±1,03 мкг/мл – контроль), кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів різко підвищувалась – від відсутності до (18,4±2,01) мкг/мл.

Аналізуючи таку динаміку показників, з високою долею вірогідності можна припустити,

Таблиця 1 – Вплив нітриту натрію на коагуляційну ланку гемостазу (M±m)

Показники	Серія	
	Контроль (n=10)	NaNO ₂ (n=40)
ЧР, с	81,78±6,97	202,65±24,42*
ПТЧ, с	17,35±1,16	103,30±17,86*
ТЧ, с	15,08±0,74	66,04±16,04*
АПТЧ, хв	32,96±3,33	22,35±2,34*

Примітка. * – p ≤ 0,05 відносно контрольної групи.

що при нітрит-нітратній інтоксикації спостерігається антикоагуляційна дія, яка, у свою чергу, призводить до підвищення фібринолітичної активності плазми крові.

При цьому сумарна фібринолітична активність збільшувалась за рахунок частки неферментативної активності (рис. 1). Отримані дані свідчать про те, що при гемічній гіпоксії нітритного походження активується фібринолітична система.

ВИСНОВКИ. Надходження в організм кількості нітриту, яка викликає гемічну гіпоксію середнього ступеня важкості, сприяє як підвищенню коагуляційного потенціалу, про що свідчить зростання кількості продуктів деградації фібрину в плазмі крові, так і явищам гіпокоагуляції, що є результатом зменшення активності тромбоцитів та коагуляційного потенціалу і посилення фібринолітичної дії. Якщо перше можна пов'язати з ефектами гіпоксії, то основний гіпокоагуляційний ефект треба розглядати як наслідок перетворення нітриту в оксид азоту та антикоагуляційну дію останнього, а також як результат збільшення внутрішньоклітинного рівня оксиду азоту, який впливає на тромбоцити, зменшуючи їх агрегаційну здатність [5, 8].

Ми вважаємо, що ймовірність такого гіпокоагуляційного ефекту можна прогнозувати при введенні в організм різних донаторів оксиду азоту, в тому числі й лікарських засобів, його треба враховувати при використанні таких сполук.



Рис. 1. Динаміка змін сумарної фібринолітичної активності (СФА) при гострій нітритній інтоксикації.

ДИНАМІКА ОКИСЛЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З МІКРОХВИЛЬОВОЮ РЕЗОНАНСНОЮ ТЕРАПІЄЮ

П.П. Кузів, Ю.І. Сливка

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Розвантажувально-дієтична терапія супроводжується активацією процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидного захисту та наростанням явищ ендогенної інтоксикації. Наявність синдрому хронічної недостатності кровообігу негативно впливала на показники, що вивчалися. Приєднання до лікування мікрохвильової резонансної терапії стримувало активацію ліпопероксидації та накопичення продуктів ендогенної інтоксикації, підвищувало антиоксидний захист організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розвантажувально-дієтична терапія, гіпертонічна хвороба, мікрохвильова резонансна терапія.

ВСТУП. Розвантажувально-дієтична терапія (РДТ) є ефективним методом лікування гіпертонічної хвороби (ГХ), суттєвим моментом якого є перехід на ендогенне харчування, що супроводжується явищами ендогенної інтоксикації та активації ліпопероксидації. Для корекції цих негативних явищ використано мікрохвильову резонансну терапію (МРТ), що має широкий спектр біологічних ефектів і може бути застосована для лікування ГХ [1].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідження включено 60 хворих на ГХ віком 37-58 років. I групу склали 20 пацієнтів з ГХ II ступеня, лікованих методом РДТ; II групу – 10 хворих на ГХ III ступеня з ознаками хронічної недостатності кровообігу (ХНК), яких лікували методом РДТ [5]; III групу – 20 пацієнтів з ГХ II ступеня, лікованих РДТ в поєднанні з МРТ; IV групу – 10 хворих на ГХ з ознаками ХНК, яких лікували методом РДТ в поєднанні з МРТ у розвантажувальний період. До контрольної групи увійшли 30 здорових людей того ж віку, що і досліджувані пацієнти. Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидної системи (АОС) та рівень ендогенної інтоксикації (ЕІ) оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [6], сульфгідрильних груп (GSH) [9], церулоплазміну (ЦП) [3], активністю каталази [4] і супероксиддисмутази (СОД) [8], а також вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀) [2] та еритроцитарним показником ендогенної інтоксикації (ЕПЕІ) [7] в сироватці крові. Дослідження проводили до початку лікування (I), на 5-7 день розванта-

© П.П. Кузів – д.м.н., проф., Ю.І. Сливка – к.м.н., 2000.

жувального (II) і в кінці відновного (III) періоду. Результати опрацьовували методом варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, у хворих на ГХ активується ПОЛ, пригнічується АОС, накопичуються маркери ЕІ. Наявність ХНК зумовлює достовірно вищий рівень МДА та нижчі активності СОД і вміст GSH. Спостерігається також тенденція до більшого накопичення СМП у цій групі пацієнтів.

Проведені дослідження показали, що РДТ у хворих на ГХ (I і II групи пацієнтів) у розвантажувальний період супроводжувалася активацією ПОЛ і АОС, наростанням явищ ЕІ. До кінця лікування знизилася активність ПОЛ і нормалізувалася активність АОС, відбулася детоксикація організму. В групі пацієнтів з явищами ХНК активність АОС відновилася не повністю.

Ефект РДТ, порівняно з медикаментозним лікуванням, проявлявся більш вираженим зниженням активності процесів ПОЛ і покращанням антиоксидного захисту організму, детоксикаційним ефектом. Медикаментозне лікування зумовлювало поліпшення стану АОС лише при наявності ХНК, що, очевидно, пов'язано із зменшенням водно-електролітних порушень і явищ гіпоксії тканин у процесі лікування.

Порівнюючи отримані результати в III групі хворих, які додатково отримували МРТ, з результатами I групи пацієнтів у розвантажувальний період, ми встановили більш виражену активацію АОС при однакових

Таблиця 1 – Динаміка показників ПОЛ, АОС та ЕІ у хворих на ГХ, яких лікували методом РДТ у поєднанні з МРТ (M±m)

Показники	Період дослідження	Контроль	Спосіб лікування			
			ГХ		ГХ+ХНК	
			I (РДТ)	III (РДТ+МРТ)	II (РДТ)	IV (РДТ+МРТ)
СОД, ум. од.	I	11,080±0,210	8,334±0,308*	8,477±0,235*	7,392±0,187**	7,438±0,235**
	II		11,344±0,531°	11,241±0,478°	8,999±0,355*°	8,869±0,403*°
	III		9,761±0,617	10,715±0,375°	8,643±0,380*°	9,446±0,263*°#
ЦП, мг/л	I	198,60±5,31	166,91±12,15*	168,30±12,09*	142,21±5,17*	148,35±5,38**
	II		209,72±12,55°	269,44±14,79*°†	179,36±9,90°	238,64±14,62*°†
	III		185,05±10,14	212,33±15,80	167,00±10,13*	198,21±12,55°
Каталаза, мкат/с	I	17,48±2,87	13,34±0,62	13,98±0,84	11,15±0,605**	11,13±0,52*
	II		16,10±0,53°	17,92±0,85°	12,89±0,72	14,31±0,49°
	III		15,87±0,49°	16,71±0,77°	14,01±0,536*°	15,60±0,54°
Глутатіон-SH, мкмоль/л	I	0,980±0,003	0,829±0,019*	0,807±0,027*	0,655±0,019**	0,652±0,016**
	II		0,951±0,025*°	1,009±0,055°	0,746±0,021*°	0,763±0,024*°
	III		0,950±0,025*°	0,886±0,043*	0,756±0,021*°#	0,745±0,020*°#
МДА, ммоль/л	I	2,120±0,050	3,294±0,103*	3,236±0,142*	4,087±0,133*	3,878±0,115*
	II		4,100±0,360*	4,279±0,290*°	4,473±0,100*°	4,398±0,131*°#
	III		2,381±0,164°	2,251±0,114°	3,110±0,165*°#	2,368±0,109*°
СМП ₂₅₄ , ум. од.	I	193,88±5,00	226,01±32,40	223,47±12,31*	249,35±9,85	250,36±7,41*
	II		341,20±38,00*°	283,78±34,53*°	345,57±24,38*°	267,14±14,61*°
	III		204,15±29,60	183,16±7,83°	207,28±11,16	204,29±13,65*
СМП ₂₈₀ , ум. од.	I	138,89±5,00	175,20±38,16	166,41±8,89	180,85±6,42*	177,07±4,51*
	II		253,45±37,30*°	204,83±8,08°	321,57±16,16*°	216,21±13,82*°#
	III		160,15±21,10	146,94±4,71	158,29±8,24	142,21±5,21#
ЕІЕ, %	I	0,310±0,002	0,410±0,040*	0,390±0,021*	0,454±0,018*	0,452±0,016**
	II		0,520±0,050*	0,441±0,017*	0,541±0,014*°	0,493±0,022*
	III		0,350±0,020	0,314±0,018°	0,391±0,015*	0,338±0,012°

Примітка. * – різниця достовірна, порівняно з контролем; ° – різниця достовірна, порівняно з РДТ; ° – різниця достовірна, порівняно з показниками до лікування; # – різниця достовірна, порівняно з групою хворих без явищ ХНК.

значеннях вмісту продукту ПОЛ – МДА і менш виражене накопичення продуктів ЕІ. У кінці лікування між цими групами достовірної різниці не було.

Аналізуючи вплив додаткового використання МРТ у пацієнтів з ГХ і явищами ХНК нами встановлено таке (IV групу порівнювали з III групою пацієнтів): у розвантажувальний період при додатковому застосовуванні МРТ спостерігалось більш виражене зростання вмісту ЦП (на 32,9 %) і менше накопичення СМП₂₅₄ і СМП₂₈₀ (на 29,2 і 48,8 % відповідно). У кінці лікування була підвищеною активація АОС. Так, активність СОД вища на 9,2 %, каталази – на 11,4 %. Накопичення МДА було меншим (на 23,9 %).

Підсумовуючи в цілому результати досліджень, нами встановлено такі закономірності. У хворих на ГХ, особливо при наявності ознак ХНК, активуються процеси ПОЛ, знижується АОС і зростає ЕІ. Під час проведення РДТ у розвантажувальний період активуються ПОЛ і АОС, збільшується рівень ЕІ. До кінця лікування має місце детоксикаційний ефект, що проявляється зниженням активності ПОЛ і підвищенням АОС у сироватці крові. Цей ефект

більш виражений у групі хворих без явищ ХНК. Додаткове використання МРТ супроводжувалося менш вираженою активацією ПОЛ, зниженням АОС та наростанням ЕІ в розвантажувальний період. Позитивний ефект додаткового застосування МРТ можна пояснити його багатограничними біологічними ефектами. Вважається, що мікрохвилі імітують сигнали управління, які виробляються організмом на клітинному рівні при несприятливих для життєдіяльності умовах, що призводить до зміни параметрів внутрішнього середовища [1]. Ефект лікування при ГХ пов'язують із позитивним впливом на мікроциркуляцію, систему гемостазу та фібринолізу, вегетативний гомеостаз. Спостерігаються також нормалізація внутрішньомозкових функціональних взаємодій і зниження патологічної збудливості ряду ділянок кори півкуль головного мозку [1]. Вказані позитивні ефекти МРТ, а також дезінтоксикаційний та антиоксидний ефекти, зумовлюють доцільність використання цього методу в поєднанні з РДТ для лікування хворих на ГХ.

ВИСНОВОК. МРТ покращує стан окислювальних процесів і зменшує рівень ЕІ при застосуванні РДТ у хворих на ГХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Геращенко С.И. Основы лечебного применения электромагнитных полей микроволнового диапазона. – К.: Радуга, 1997. – 223 с.
2. Киреев С.С., Бекмут Т.А., Курочкин М.Ю. Визначення важкості ендотоксикозу при критичних станах у дітей // Педіатрія. – 1990. – № 6. – С. 107-109.
3. Колб В.Р., Камышников В.С. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина. – В кн.: Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – С. 219-220.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 35-38.
5. Орлов Ю.М., Кузив П.П. Методы обучения управлению пищевым влечением и пищевым поведением для повышения эффективности разгрузочно-диетической терапии (РДТ) гастроэнтерологических больных. – Москва-Тернополь, 1988. – 54 с.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобартитуровой кислоты. – В кн.: Современные методы в биохимии. – Москва: Медицина, 1977. – С. 66-68.
7. Тогабаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.
8. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
9. Ellman G.I. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 5. – P. 70-77.

ДИНАМИКА ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С МИКРОВОЛНОВОЙ РЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИЕЙ

П.П. Кузив, Ю.И. Сливка

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Разгрузочно-диетическая терапия сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и нарастанием явлений эндогенной интоксикации. Наличие синдрома хронической недостаточности кровообращения отрицательно влияло на изучаемые показатели. При соединении к лечению микроволновой резонансной терапии сдерживало активацию липопероксидации и накопления продуктов эндогенной интоксикации, повышало антиоксидантную защиту организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: разгрузочно-диетическая терапия, гипертоническая болезнь, микроволновая резонансная терапия.

DYNAMICS OF OXIDATION PROCESSES AND SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS DURING FASTING DIETIC THERAPY COMBINED WITH MICROWAVE RESONANCE IRRADIATION

P.P. Kuziv, Yu.I. Sliyka

TERNOPII STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Fasting dietic therapy is accompanied by activation of lipid peroxidation, antioxide protection and increasing of endogenous intoxication in patients with essential hypertension. Syndrome of chronic heart failure has the negative influence on these indices. Additional application of microwave resonance therapy decreases the level of lipoperoxidation and accumulation of endogenous intoxication products, increases antioxide organism protection.

KEY WORDS: fasting dietic therapy, essential hypertension, microwave resonance therapy

Отримано 01.11.2000 р.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ

А.Б. Волосянко

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Вивчено активність амінотрансфераз, гамма-глутамілтрансферази, лактатдегідрогенази і лужної фосфази в дітей, хворих на хронічний гепатит В. Установлено підвищення активності названих ферментів залежно від активності процесу в печінці. Введення в комплекс лікувальних заходів вобензиму позитивно впливає на порушені ензимні процеси в печінці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатит В, ферменти, вобензим.

ВСТУП. Вірусні гепатити належать до захворювань, які значною мірою визначають подальше здоров'я дітей та дорослого населення [2, 4]. Важливими є питання своєчасної діагностики та правильної терапії гострих гепатитів, бо саме вони можуть бути причиною поступового розвитку істотних порушень функції печінки та переходити в хронічний процес. Хронічні гепатити вірусної природи у дітей можуть тривало не маніфестувати, однак викликати ускладнення у вигляді печінкової недостатності. Доведено [1, 2, 4], що хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є причиною порушення обмінних процесів, гомеостатичних констант організму дитини, в тому числі активності ферментів.

Мета даної роботи – вивчення динаміки показників функціонального стану печінки у хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) залежно від активності процесу та виду лікування.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням знаходилось 60 дітей, хворих на ХГВ, віком 7-15 років. Висока активність була в 10, помірна – в 40, мінімальна – в 10 осіб. Верифікацію діагнозу ХГВ проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем. Діагноз встановлювали на основі Міжнародної класифікації хронічних гепатитів (Лос-Анджелес, 1994).

Активність АлАТ і АсАТ визначали уніфікованим денітрофенілгідразиновим методом і виражали в ммоль/(год л). Визначали коефіцієнт де Рітера – відношення АсАТ до АлАТ. Зниження його менше 0,7 підтверджує "печінковий" генез гіперферментемії, а підвищення

© А.Б. Волосянко, 2000.

більше 1,3 вказує переважно на "позапечінкове" походження цього явища. Частина комплексних досліджень при ХГВ складає фермент гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), яка, згідно із загальноприйнятою думкою [1, 3, 5], має своїм джерелом, головним чином, печінку. Для дослідження активності ГГТ було використано набори реактивів фірми "Лахема" (Чехія), активність виражали в міжнародних одиницях (од./л).

Визначення ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ) на спектрофотометрі "Stat Fax 1904 Plus".

Фермент лужна фосфатаза (ЛФ), який є показником холестатичного компонента, визначали методом Боданського.

Основними скаргами при госпіталізації хворих дітей у лікарню були загальна слабкість, швидка втомлюваність, знижений апетит, подразливість, головний біль. У всіх дітей був астеноневротичний синдром (або синдром хронічної інтоксикації), у 73,3 % – диспептичний і у 64 % – больовий синдром. У всіх була збільшена печінка, підтверджена ультразвуковими дослідженнями.

Із загальної кількості дітей сформували дві групи: I група (основна) в комплексі традиційної терапії отримувала поліензимний препарат вобензим (25 хворих); II група (порівняння) – традиційне лікування (35 хворих). Вобензим призначали до 10 таблеток на добу протягом 20-24 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При ХГВ нами констатована в обстежених дітей гіперамінотрансфераземія, виражена за інтенсивністю залежно від активності процесу (табл. 1).

Як свідчать дані таблиці, включення вобензиму в комплекс лікувальних заходів

знижує активність амінотрансфераз: АлАТ при помірній активності гепатиту – на 63,6 %, при високій – лише на 33,0 %, АсАТ – відповідно на 64,0 та 60,0 %. У хворих групи порівняння одержані результати були менш істотними.

На основі наведених відомостей можна стверджувати, що застосування вобензиму в комплексній терапії ХГВ дає можливість покращити показники цитолітичного синдрому.

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать про те, що найбільші цифри ГГТ були в дітей із помірною активністю гепатиту, вони майже у 3 рази перевищували рівень цього показника у здорових. Цей фермент був менш активний при високій активності хвороби. Проведене лікування із застосуванням вобензиму призвело до зниження цього показника при мінімальній активності на 24,3 %, без вобензиму в групі порівняння – на 18,6 %. При помірній активності гепатиту – відповідно на 20,1 і 6,9 %. При високій активності процесу гіперферментемія була нижчою, нагадувала картину при мінімальній активності, що можна пояснити глибокими функціональними порушеннями в печінці. Корекції активність ГГТ при цьому стані не піддавалась при обох методах лікування. Отже, отримані дані дозволяють вважати, що гамма-глутамілтрансфериновий тест можна використовувати в клінічній практиці як чут-

ливий показник активності гепатиту та ефективності лікування.

Вивчення активності ферменту лактат-дегідрогенази показало, що її підвищення також залежить від активності гепатиту, а лікування значною мірою впливає на цей показник (табл. 2). Якщо при мінімальній активності вміст ферменту не змінювався при обох видах лікування, залишаючись фактично нормальним, то при помірній він знижувався в основній групі на 20,0 %, а в групі порівняння – на 15,0 %. Аналогічні дані отримано при високій активності: зниження вмісту ферменту в основній групі становило 22,9 %, в групі порівняння – 17,3 %. Отже, комплексне лікування із застосуванням препарату вобензиму має більший вплив, ніж традиційна терапія.

Як показали результати досліджень, подібну направленість має фермент ЛФ, підвищення якого спостерігалось при помірній та високій активності гепатиту. З даних, наведених у таблиці 2, видно, що при мінімальній активності гепатиту в обох терапевтичних групах вміст лужної фосфатази залишався в межах норми. При помірній активності внаслідок лікування цей показник знизився в основній групі на 26,1 %, в групі порівняння він залишався на тому рівні, яким був до

Таблиця 1 – Динаміка активності амінотрансфераз сироватки крові хворих на ХГВ під впливом лікування (M±m)

Показники, ммоль/год	Здорові	Основна група, n=25			Група порівняння, n=35		
		До і після лікування			До і після лікування		
		М.а.	П.а.	В.а.	М.а.	П.а.	В.а.
АлАТ	0,39±0,08	1,39±0,08 0,49±0,07 p<0,05	2,21±0,28 0,91±0,12 p<0,05	2,98±0,15 2,00±0,27 p<0,05	1,32±0,07 0,92±0,12 p<0,05	2,00±0,18 1,34±0,07 p<0,05	3,25±0,07 1,08±0,1 p<0,05
АсАТ	0,38±0,07	0,81±0,12 0,42±0,05 p<0,05	1,44±0,21 0,52±0,07 p<0,05	2,75±0,25 1,12±0,21 p<0,05	0,85±0,15 0,64±0,07 p>0,05	1,35±0,18 0,92±0,13 p<0,05	3,79±0,26 1,75±0,31 p<0,05

Примітки. Тут і в наступній таблиці: 1. М.а. – мінімальна активність; 2. П.а. – помірна активність; 3. В.а. – висока активність; 4. У чисельнику – цифри до лікування, в знаменнику – після лікування; 5. p – достовірність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 2 – Показники активності ферментів у сироватці крові дітей, хворих на ХГВ, у процесі лікування (M±m)

Показники	Здорові	Основна група, n=25			Група порівняння, n=35		
		До і після лікування			До і після лікування		
		М.а.	П.а.	В.а.	М.а.	П.а.	В.а.
ГГТ, ум.од.	14,76±1,36	20,75±1,21 15,65±1,10 p<0,05	38,12±0,98 30,43±1,02 p<0,05	22,16±1,13 23,50±1,10 p>0,05	22,61±1,14 18,40±1,09 p<0,05	37,11±0,92 34,58±1,09 p<0,05	22,19±1,14 23,60±1,20 p>0,05
ЛДГ, ум.од.	156,80±4,20	158,70±4,80 155,70±4,20 p>0,05	240,50±5,90 192,60±5,60 p<0,05	265,80±9,40 205,50±7,20 p<0,05	160,50±4,90 152,50±4,90 p>0,05	245,20±5,90 210,50±7,60 p<0,05	260,30±8,90 263,40±6,11 p>0,05
ЛФ, ммоль/л	0,81±0,12	0,85±0,15 0,84±0,14 p>0,05	1,15±0,05 0,85±0,15 p<0,05	1,28±0,07 1,00±0,04 p<0,05	0,87±0,15 0,84±0,14 p>0,05	1,12±0,04 1,13±0,04 p>0,05	1,28±0,07 1,20±0,08 p>0,05

лікування. Висока активність характеризувалась зниженням вмісту ЛФ в основній групі хворих на 21,9 %, в групі порівняння – на 7,0 %. Отже, введення вобензиму в комплекс традиційного лікування впливає на вміст ферменту при помірній та високій активності.

ВИСНОВКИ. 1. При ХГВ підвищується активність амінотрансфераз, гамма-глутамілтрансферази, лактатдегідрогенази і, меншою мірою, лужної фосфатази. Вираження ферментемії залежить від активності процесу.

2. Активність ГГТ при високій активності гепатиту є нижчою, що пояснюється глибокими функціональними порушеннями в печінці.

3. Введення в комплекс лікувальних заходів вобензиму позитивно впливає на порушені ензимні процеси в печінці.

4. Отримані результати дозволяють вважати, що гамма-глутамілтрансфериновий тест, поруч з активністю амінотрансфераз, можна використовувати в клінічній практиці як чутливий показник активності гепатиту та ефективності лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брагинский Д.М., Пакторис Е.А., Синайко Т.А. Активность гамма-глутамилпептидазы при гепатите и желтухе другой этиологии // Клини. мед. – 1981. – № 1. – С. 73-76.

2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С.Пб.: Теза, 1998. – 329 с.

3. Тітов І.І. Рівень глутамілтрансферази у хворих з гострою печінковою недостатністю на фоні застосування деяких методів оксигенотерапії //

XXVIII обласна наук. конф. молодих вчених медиків: Тези доп. – Івано-Франківськ, 1994. – С. 55.

4. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты у детей: этиологическая структура, особенности течения и лечения // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 2. – С. 4-8.

5. Leagourges B., Naplas B. Gamma-glutamyl-transferase: un test simple, une interpretation delicate // Gastroent., Clin. Biol. – 1984. – 8. – P. 99-102.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У ДЕТЕЙ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ

А.Б. Волосянко

ИВАНО-ФРАНКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Изучена активность аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы у детей, больных хроническим гепатитом В. Установлено повышение активности названных ферментов в зависимости от активности процесса в печени. Включение в комплекс лечебных мероприятий вобензима положительно влияет на нарушенные энзимные процессы в печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатит В, ферменты, вобензим.

THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATING OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN CHILDREN ON SOME INDICES OF FUNCTIONAL STATUS OF LIVER

Volosyanko A.B.

IVANO-FRANKIVSK STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

There has been studied activity of aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase in children suffering from hepatitis B. Increasing of activity of mentioned ferments was established depending on process activity in the liver. Introduction of vobenzyme into the treatment complex has the positive effect on disturbed enzyme processes in the liver.

KEY WORDS: hepatitis B, ferments, vobenzyme.

Отримано 21.09.2000 р.

ЗАХИСНА ДІЯ “ФІБРАБЕТУ” ЗА УМОВ ОТРУЄННЯ ЩУРІВ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ТА НІТРИТОМ НАТРІЮ

Л.С.Фіра, Я.І.Гонський

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Застосування “Фібрабету” призвело до нормалізації показників вільнорадикального окислення (малонового діальдегіду, дієнових та трієнових кон’югат) й ендогенної інтоксикації (еритроцитарного індексу та вмісту середніх молекул) у плазмі крові та печінці отруєних CCl_4 та $NaNO_2$ тварин. Це дозволяє використовувати даний ентеросорбент при отруєннях хімічними сполуками на ранніх етапах розвитку інтоксикації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тетрахлорметан, нітрит натрію, білі щури, інтоксикація, “Фібрабет”, вільнорадикальні процеси, малоновий діальдегід, середні молекули.

ВСТУП. Враховуючи темпи зростання забруднення зовнішнього середовища ксенобіотиками, стає актуальним вивчення дії токсичних сполук на організм. До широко розповсюджених і небезпечних ксенобіотиків належать оксиди азоту, діоксид кремнію, кадмієві сполуки, тетрахлорметан тощо [5, 6].

У літературі ми не зустрічали робіт, в яких би вивчалась сумісна дія тетрахлорметану та нітриту натрію на організм тварин. Відомо, що нітрит натрію активує процеси ПОЛ через посилене метгемоглобіноутворення з наступним розвитком тканинної гіпоксії. Дія CCl_4 зумовлена ураженням ендоплазматичного ретикула гепатоцитів продуктами його метаболізму. Утворення вільних радикалів ініціює переокисне окислення ліпідів із наступним розвитком гепатозогепатиту [2, 4].

Поєднана дія нітриту натрію та тетрахлорметану має місце на виробництві, в побуті, при вживанні забруднених овочів, на підприємствах хімічної промисловості.

Серед основних методів лікування хворих з ураженням печінки та загальною інтоксикацією важливе місце займають способи виведення з організму токсичних продуктів метаболізму. Останнім часом все частіше використовують ентеросорбенти.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності корекції біохімічних порушень, викликаних сумісним отруєнням тварин тетрахлорметаном та нітритом натрію, за допомогою нового ентеросорбенту “Фібрабет”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використано ентеросорбент “Фібрабет”, що містить

© Л.С.Фіра - к.б.н., Я.І.Гонський – д.м.н., проф., 2000.

природні харчові волокна, антиоксиданти (поліфеноли), вітаміни та мікроелементи.

Досліди проводили на 35 безпородних білих щурах масою тіла 150-170 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Їх розділили на 3 групи: 1-а – інтактні тварини; 2-а – контрольна група (у тварин індукували тетрахлорметаном гепатит), 3-а – отруєні тетрахлорметаном та нітритом натрію щури, які отримували “Фібрабет” у дозі 1 г/кг маси тіла (внутрішньошлунково щоденно). Тетрахлорметан вводили одноразово в дозі 0,4 мл 50 % масляного розчину на щура (внутрішньочеревинно). За 24 год до декапітації тварин отруювали нітритом натрію в дозі 150 мг/кг (внутрішньошлунково). Декапітацію проводили на 4-у та 7-у доби після отруєння тетрахлорметаном.

У цільній крові визначали вміст MetHb [8], еритроцитарний індекс інтоксикації [EII] [9], в плазмі крові та печінці – вміст середніх молекул (СМ) [7], малонового діальдегіду (МДА) [1], дієнових та трієнових кон’югат (ДК, ТК) [4].

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу з використанням критерію Стьюдента [3].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На 4-у та 7-у доби після отруєння тетрахлорметаном та нітритом натрію в крові щурів достовірно зростав вміст MetHb, що призводить до появи активних форм кисню ($O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , HO_2^{\cdot}), які, у свою чергу, посилюють реакції переокислення ліпідів, білків та нуклеїнових кислот.

Одночасно спостерігається підвищення EII в отруєних тварин як на 4-у, так і на 7-у доби експерименту, що вказує на деструкцію ери-

троцитарної мембрани (табл. 1). Цьому підтвердженням є зростання вмісту СМ у досліджуваних тканинах (табл. 1, 2). Наші дані узгоджуються з даними авторів [7], які показали, що під впливом токсичних факторів збільшується вміст СМ у крові.

При дослідженні процесів вільнорадикального окислення встановлено, що вміст МДА в плазмі крові зріс у 1,6 раза на 4-у добу експерименту й у 1,8 раза на 7-у добу, в печінці отруєних тварин – на 87 і 116 % відповідно (табл. 2). У плазмі крові відмічено різке збільшення вмісту ДК та ТК, причому воно значно перевищувало зростання їх вмісту в печінці. Очевидно, під впливом гепатотропної отрути відбулась інтенсифікація процесів ліпопероксидації, що призвело до деструкції гепатоцитів і виходу ендogenous токсинів у кров.

Раніше нами було досліджено вміст продуктів ліпопероксидації при роздільному отруєнні тварин тетрахлорметаном та нітритом натрію. Після сумісного отруєння цими ксенобіотиками процеси вільнорадикального окислення зростають інтенсивніше, що викликано, можливо, підсиленням утворення вільних радикалів (через метгемоглобіноутворення під впливом NaNO_2 і ліпопероксидацію в мембранах гепатоцитів під дією CCl_4).

Для корекції виявлених порушень ми спробували застосувати ентеросорбент "Фібрабет", який завдяки наявності в ньому вітамінів А й Е, а також рослинних фенолів та мікроелементів, можливо, проявляє би антиоксидні властивості.

Таблиця 1 – Показники вільнорадикального окислення та ендogenous інтоксикації в крові та плазмі крові щурів за умов отруєння нітритом натрію та тетрахлорметаном (4-а доба) ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Кров		Плазма крові			
	MetHb, г/л	EI, %	СМ, ум.од./л	МДА, мкмоль/л	ДК, ум.од./л	ТК, ум.од./л
Інтактні	1,05±0,24	66,0±0,7	0,24±0,02	7,60±0,09	56,6±10,0	76,6±6,6
$\text{CCl}_4 + \text{NaNO}_2$	1,78±0,10*	72,3±1,3*	0,92±0,05*	12,70±0,11*	1216,2±15,7*	478,0±5,2*
$\text{CCl}_4 + \text{NaNO}_2 +$ "Фібрабет"	1,52±0,12	70,5±0,9	0,90±0,05	11,50±0,12**	75,0±13,2**	452,0±4,3**

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – достовірні зміни між інтактними тваринами та отруєними нітритом натрію та тетрахлорметаном щурами; ** – достовірні зміни між отруєними тваринами та лікованими "Фібрабетом" щурами.

Таблиця 2 – Показники вільнорадикального окислення та ендogenous інтоксикації в крові та плазмі крові щурів за умов отруєння нітритом натрію та тетрахлорметаном (7-а доба) ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	Кров		Плазма крові			
	Met Hb, г/л	EI, %	СМ, ум.од./л	МДА, мкмоль/л	ДК, ум.од./л	ТК, ум.од./л
Інтактні	1,05±0,24	66,0±0,7	0,24±0,02	7,60±0,09	56,6±10,0	76,6±6,6
$\text{CCl}_4 + \text{NaNO}_2$	1,80±0,15*	75,0±0,9*	0,95±0,04*	13,50±0,07*	1053,0±8,2*	523,0±2,7*
$\text{CCl}_4 + \text{NaNO}_2 +$ "Фібрабет"	1,37±0,20	69,30±0,85**	0,65±0,03**	9,80±0,09**	750,00±11,30**	235,0±3,5**

В отруєних тварин, яким щодня вводили "Фібрабет", відмічено пригнічення процесів ПОЛ, викликаних тетрахлорметаном та нітритом натрію. Це підтверджується достовірним зменшенням вмісту МДА в плазмі крові в обидва досліджувані строки, порівняно з отруєними тваринами. У печінці відзначено аналогічну тенденцію до зниження високого вмісту МДА. Після отримання тваринами "Фібрабету" при отруєнні CCl_4 та NaNO_2 зменшується високий вміст ДК та ТК у плазмі крові й печінці щурів. Позитивна дія "Фібрабету" на печінку пов'язана з ліпотропними речовинами та антиоксидантами, які є в його складі.

У крові цих же тварин знизився відсоток деструкції еритроцитарних мембран, на що вказує знижений еритроцитарний індекс інтоксикації. На 7-у добу він майже наблизився до рівня інтактних. Під впливом "Фібрабету" високий вміст СМ (порівняно з отруєними тваринами), наближався до норми як у плазмі крові, так і в печінці, що викликано, можливо, невеликими строками дослідження (4-а та 7-а доби).

ВИСНОВОК. Застосування "Фібрабету" при отруєнні тварин тетрахлорметаном й нітритом натрію призвело до нормалізації показників вільнорадикального окислення та ендogenous інтоксикації. Очевидно, ентеросорбент зв'язує токсини і виводить їх з організму, а також проявляє антиоксидний та мембраностабілізуювальний ефекти, що дозволяє використовувати його при отруєннях хімічними сполуками на ранніх етапах розвитку інтоксикації.

Таблиця 3 – Показники вільнорадикального окислення та ендогенної інтоксикації в печінці щурів за умов отруєння нітритом натрію та тетрахлорметаном ($M \pm m$; $n=7$)

Групи тварин	4-а доба			
	СМ, ум.од./кг	МДА, мкмоль/л	ДК, ум.од./кг	ТК, ум.од./кг
Інтактні	3,30±0,21	2,40±0,10	43,5±3,5	52,3±6,7
CCl ₄ + NaNO ₂	7,20±0,19*	4,50±0,13*	570,0±2,1*	421,0±4,5*
CCl ₄ + NaNO ₂ + "Фібрабет"	7,00±0,13	4,40±0,11	519,0±4,2**	378,0±2,7**

Групи тварин	7-а доба			
	СМ, ум.од./кг	МДА, мкмоль/кг	ДК, ум.од./кг	ТК, ум.од./кг
Інтактні	3,30±0,21	2,40±0,10	43,5±3,5	52,3±6,7
CCl ₄ + NaNO ₂	8,70±0,23*	5,20 ±0,15*	620,0±2,7*	342,0±3,1*
CCl ₄ + NaNO ₂ + "Фібрабет"	6,70±0,17**	4,00±0,09**	375,0±3,0**	223,0±4,2**

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
3. Деркач М.П. Элементы статистичної обробки результатів біологічного експерименту. – Львів, 1963. – 57 с.
4. 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.
5. Логинов А.С., Матюшин Б.Н. Свободные радикалы в хронической патологии печени // Арх. патол. – 1991. – 53, № 6. – С. 75-79.
6. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 1989. – 432 с.
7. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – № 1. – С. 9-11.
8. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1969. – 650 с.
9. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ "ФИБРАБЕТА" ПРИ УСЛОВИЯХ ОТРАВЛЕНИЯ КРЫС ТЕТРАХЛОРОММЕТАНОМ И НИТРИТОМ НАТРИЯ

Л.С. Фира, Я.И. Гонский

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Применение "Фибрабета" привело к нормализации показателей свободнорадикального окисления (малонового диальдегида, диеновых и триеновых конъюгат) и эндогенной интоксикации (эритроцитарного индекса и содержания средних молекул) в плазме крови и печени отравленных CCl₄ и NaNO₂ животных. Это позволяет использовать данный энтеросорбент при отравлениях химическими соединениями на ранних этапах развития интоксикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тетрахлорметан, нитрит натрия, белые крысы, интоксикация, "Фибрабет", свободнорадикальные процессы, малоновый диальдегид, средние молекулы.

THE PROTECTIVE EFFECT OF ENTEROSORBENT "FIBRABET" IN THE INTOXICATION OF RATS BY TETRACHLORMETHANE AND SODIUM NITRITE

L.S. Fira, Ya.I. Honskiy

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I. Ya. HORBACHEVSKY

Summary

Application of enterosorbent "Fibrabet" leads to normalization of both the free radical oxidation indices (malonic dialdehyde, conjugated dienes, conjugated trienes) and endogenous intoxication (erythrocyte index of intoxication, contents of medium mass molecules) in blood plasma and liver. This fact points on the possibility of Fibrabet using in the intoxication by chemical compounds at the early stages.

KEY WORDS: tetrachlormethane, sodium nitrite, white rats, intoxication, "Fibrabet", free radical oxidation processes, malonic dialdehyde, medium mass molecules.

Отримано 20.11.2000 р.

СИНТЕЗ ДНК ТА АКТИВНІСТЬ Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТРАЗИ У ФІБРОБЛАСТАХ ЛІНІЇ NIH-3T3 ПРИ ДІЇ КУРІОЗИНУ

З.Д. Воробець, А.Б. Зіменковський, О.Б. Матвійчук
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Куріозин (гіалуронат цинку) в концентрації 5-20 мкг/мл активує синтез ДНК та інгібує активність Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТРази в фібробластах лінії NIH-3T3, тоді як вища концентрація цієї сполуки (100-500 мкг/мл) інгібує синтез ДНК і практично не впливає на активність Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТРази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібробласти, куріозин, ДНК, Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТРаза.

ВСТУП. Актуальною проблемою сучасної теоретичної медицини і біохімії є вивчення механізму дії нових препаратів, які широко впроваджуються в медичну практику. Одним із таких препаратів є куріозин (гіалуронат цинку), який активує проліферацію клітин, насамперед сполучної тканини, і, таким чином, сприяє регенерації [1, 9]. Відомо, що сама гіалуронова кислота як один з основних компонентів сполучної тканини бере активну участь у регенерації, під час якої її концентрація зростає [1]. Цинк у низькій концентрації теж сприяє проліферації клітин, і при загоєнні ран потреба в ньому збільшується [10]. Гіалуронату цинку належить об'єднати біологічні ефекти обох речовин і посилити їх дію.

Метою роботи було вивчення впливу куріозину на синтез ДНК у клітинах сполучної тканини (фібробластах) та активність Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТРази, оскільки Ca^{2+} є одним з основних регуляторів проліферації клітин.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на фібробластах миші лінії NIH-3T3, отриманих із колекції клітинних культур Інституту цитології РАН (Санкт Петербург, Росія). Застосовували комерційний препарат куріозин (гіалуронат цинку) (завод "Гедеон Ріхтер", Угорщина). Клітини культивували при температурі 37 °C у флаконах Карреля в середовищі Ігла, модифікованому Дульбекко ("ДМЕ", "Flow Labs", Велика Британія), з додаванням 10 % сироватки плодів ВРХ. Для від'єднання клітин від культурального посуду використовували суміш 0,1 % трипсину ("Serva", ФРН) та 0,02 % версену (Serva, ФРН). Вплив препарату на проліферацію клітин визначали за інтенсивністю синтезу ДНК у клітинах, який контролювали за

© З.Д. Воробець – д.б.н., проф., А.Б. Зіменковський, О.Б. Матвійчук, 2000.

величиною включення ^3H -тимідину в ДНК [4]. Для цього клітини висівали у 24-ямокві пластиківі планшети ("Linbro", "Flow Labs", Велика Британія) в середовищі ДМЕ, що містило сироватку плодів ВРХ. Кількість клітин становила $1,5 \cdot 10^4$ на ямку, що є оптимальною кількістю для синтезу ДНК [5, 6]. Після 16 годин інкубації, коли відбулося прикріплення та розпластування клітин, у культуральне середовище додавали препарат (5-500 мкг/мл). Через 19 годин інкубації клітин у середовище вносили ^3H -тимідин (185 кБк/мл, 1,7 пБк/моль). Кінцевий об'єм інкубаційного середовища – 1,0 мл. Через 5 годин після внесення ^3H -тимідину, коли включення його в ДНК максимальне [5], реакцію зупиняли 3-разовим промиванням моношару клітин 5 % ТХО кислотою. Клітини кожної ямки розчиняли в 200 мкл 0,1 н NaOH. Підрахунок радіоактивності, включеної у клітини, здійснювали за допомогою сцинтиляційного лічильника "Mark III" ("Tracor", Нідерланди), використовуючи сцинтиляційну рідину ЖС-8 ("Кристалреактив", Харків).

Для визначення активності Ca^{2+} -, Mg^{2+} -АТРази клітини висівали на 24-ямокві планшети з розрахунку 105 клітин на ямку. Активність ферменту визначали на основі методу [7]. Для цього клітини протягом доби промивали в середовищі, яке містило 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 10 мМ глюкозу, 10 мМ HEPES, pH – 7,4. Після цього їх переводили в безсироваткове середовище ДМЕ. Через добу клітини повторно промивали і додавали в середовище для обробки сапоніном (145 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 10 мМ глюкози, 10 мМ HEPES, 0,05 % сапонін, pH – 7,4). Через 1 хвилину до клітин, оброблених сапоніном, додавали 100 мкл середовища А або Б. Середовище А: 145 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 2 мМ АТФ, 10 мМ глюкози, 10 мМ HEPES, pH – 7,4.

Середовище Б: 140 мМ КСl, 1 мМ MgCl₂, 2 мМ АТФ, 5 мМ CaCl₂, 10 мМ глюкози, 10 мМ НЕРЕС, рН – 7,4. Реакцію зупиняли через 30 хвилин додаванням 1 мл 5 % ТХО. Визначали активність Ca²⁺,Mg²⁺-АТРази за приростом Р_i і виражали в мкмоль Р_i на 1 мг білка за 1 годину.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Внесення куріозину (5-500 мкг/мл) в культуральне середовище, в якому перебували фібробласти лінії NIH-3Т3, спричиняло зміну інтенсивності включення ³Н-тимідину в ДНК (рис. 1). Низька концентрація препарату (5-20 мкг/мл) активувала синтез ДНК в 1,4 раза: від (4740±390) до (6650±710) імпл/хв на 1,5·10⁴ клітин. Вища концентрація його (100-500 мкг/мл) інгібувала синтез ДНК.

Для контролю того, що система синтезу ДНК працює, використовували Cd²⁺ як інгібітор проліферації клітин [5]. Cd²⁺ в концентрації 5 мМ інгібує включення ³Н-тимідину в ДНК (рис. 1). Отримані результати щодо різного впливу високої і низької концентрації куріозину на синтез ДНК частково можна пояснити дією іонів цинку, оскільки він у низькій концентрації активує обмін речовин, окисно-відновні процеси, поділ клітини, а у високій концентрації пригнічує ці процеси [2] і, напевне, може діяти як антагоніст Ca²⁺ та через Ca²⁺-залежні процеси інгібувати синтез ДНК і проліферацію клітин.

Оскільки Ca²⁺ є внутрішньоклітинним месенджером, що відіграє центральну роль у контролі клітинного циклу [9], актуальним було вивчення активності Ca²⁺, Mg²⁺-АТРази, як однієї з ключових систем, які підтримують внутрішньоклітинний гомеостаз Ca²⁺.

Активність Ca²⁺,Mg²⁺-АТРази, яка забезпечує вихід Ca²⁺ з клітини проти концентраційного градієнта за рахунок енергії АТФ, при дії куріозину (20 мкг/мл) знижується стосовно контролю у 2,6 раза: від (4,22±0,30) до (1,63±0,10) мкмоль Р_i на 1 мг білка за 1 годину (рис. 2). Ефект концентрації препарату 5 мкг/мл

був практично аналогічним. Однак у більшій концентрації (100 мкг/мл) куріозин практично не інгібував активності Ca²⁺,Mg²⁺-АТРази. Як видно з обох рисунків, прослідковується зворотньо-концентраційна залежність між дією препарату на синтез ДНК і впливом на активність АТФази. Можна припустити, що інгібування активності Ca²⁺,Mg²⁺-АТРази призводить до підвищення концентрації Ca²⁺ в клітині. Існує багато доказів того, що Ca²⁺-сигнал запускає клітинний цикл, контролює його перебіг і вихід клітин з мітозу [9, 10]. Клітинний сигнал, що відповідає за активацію поділу клітини модулюється збільшенням концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺. При цьому [Ca²⁺]_i зростає швидко від 0,1 до 1-5 мкМ і повертається до вихідних значень, характерних для клітин у стані спокою, через 5-10 хвилин [11]. Показано, що підвищення [Ca²⁺]_i є необхідним і достатнім сигналом для ініціації клітинного циклу [9, 10]. Хелатори Ca²⁺, які запобігають зростанню [Ca²⁺]_i, блокують перебіг клітинного циклу [9]. Блокада входу Ca²⁺ в клітини Ca²⁺-антагоністами теж попереджує мітоз [5]. Кальцієвий іонофор А23187, який призводить до збільшення потоку Ca²⁺ в клітину, активує метаболізм і клітинний цикл [12].

Припускається, що Ca²⁺ регулює клітинний цикл через Ca²⁺-кальмодулінзалежні протеїнкінази і фосфорилування відповідних білків [13], а також через фосфатидилінозитидну систему і, відповідно, через протеїнкіназу С та інозитол-1,4,5-трифосфат, який індукуює вихід Ca²⁺ з ендоплазматичної сітки [14, 15].

ВИСНОВКИ. Отримані нами результати свідчать про те, що куріозин у низькій концентрації активує синтез ДНК у фібробластах лінії NIH-3Т3 і, відповідно, проліферацію клітин та інгібує активність Ca²⁺,Mg²⁺-АТРази, що повинно призводити до збільшення концентрації іонізованого кальцію в клітині та активації клітинного циклу.

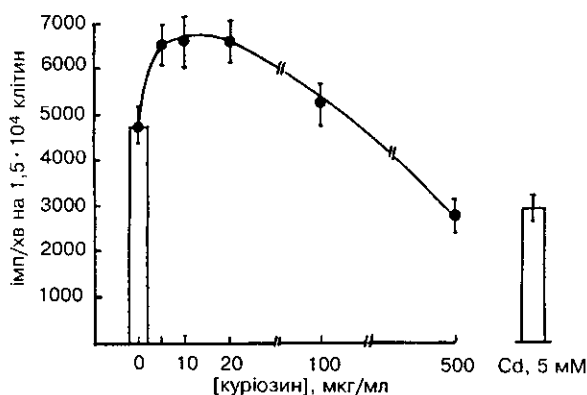


Рис. 1. Вплив куріозину на синтез ДНК у фібробластах мишей лінії NIH-3Т3.

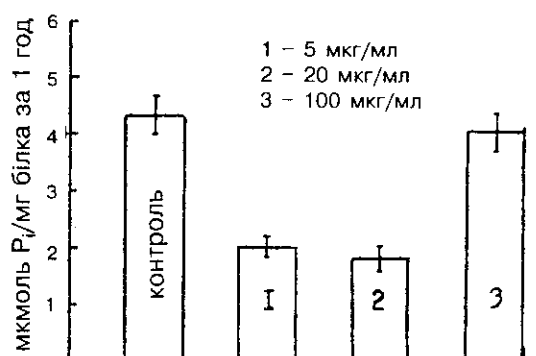


Рис. 2. Вплив куріозину на активність Ca²⁺,Mg²⁺-АТРази у фібробластах лінії NIH-3Т3.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранник Н.Г., Головкин В.А., Борищук В.А., Бердюк И.В. Куриозин при местном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта. – К., 1999. – 27 с.
2. Власюк П.А., Шкварук Н.М., Салатый С.Є., Шамотиченко Г.Д. Химические элементы и аминокислоты в жизни растений, животных и человека. – К.: Наукова думка, 1974. – 220 с.
3. Воробець З.Д., Корчинська О.С., Пенцак Р.Г. Вплив блокаторів транспорту кальцію на регуляцію поліпептидними факторами росту інтенсивності синтезу ДНК у клітинах нирок лінії NRK-49F // Acta Med. Leopold. – 1995. – № 2-3. – С. 8-13.
4. Епифанова О.И. Клеточный цикл. Проблемы регуляции. – М.: Наука, 1973. – 196 с.
5. Музиченко В.П., Зіменковський Б.С., Воробець З.Д., Шпаргалка Я.Б. Цитостатична дія деяких біциклічних неконденсованих тiazолідонів-4 на нормальні та пухлинні клітини // Ліки. – 1999. – № 4-5. – С. 60-64.
6. Скрябин Г.А., Петруняк В.В., Орлов С.Н. и др. Особенности активности аденозинтрифосфатаз в эритроцитах карпа, обработанных сапонином // Биохимия. – 1990. – 55, вып. 8. – С. 1503-1506.
7. Baitinger C., Alderton J., Schalman H. et al. Multifunctional Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase is necessary for nuclear envelope breakdown // Cell. – 1990. – 109. – P. 216-221.
8. Barridge M.J. Inositol triphosphate and calcium signalling // Nature. – 1993. – 361. – P. 315-325.
9. Goa K.L., Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use a surgical aid in ophthalmology and its therapeutic potential in joint disease and wound healing // Drugs. – 1994. – 47, № 3. – P. 536-566.
10. Lansdown A.B. Zinc the healing wound // The Lancet. – 1996. – 347. – P. 706-707.
11. Steinhard R.A., Alderton J. Intracellular free calcium rise triggers nuclear envelope breakdown in the sea urchin embryo // Nature. – 1988. – 322. – P. 364-366.
12. Whittier M.J., Aitchison M.J. Calcium-dependent polyphosphoinositol hydrolysis is associated with exocytosis // FEBS Lett. – 1985. – 182. – P. 119-124.
13. Whitaker M., Patel R. Calcium and cell control // Development. – 1990. – 108. – P. 525-542.
14. Whitaker M.J., Steinhard R.A. Ionic regulation of egg activation // Q. Rev. Biophys. – 1982. – 15. – P. 593-666.

СИНТЕЗ ДНК И АКТИВНОСТЬ Ca²⁺,Mg²⁺-АТФ-АЗЫ В ФИБРОБЛАСТАХ ЛИНИИ NIH-3T3 ПРИ ДЕЙСТВИИ КУРИОЗИНА

З.Д. Воробец, А.Б. Зіменковський, О.Б. Матвійчук
Львовский государственный медицинский университет им. Данила Галицкого

Резюме

Куриозин (гиалуронат цинка) в концентрации 5-20 мкг/мл активизирует синтез ДНК и ингибирует активность Ca²⁺,Mg²⁺-АТФазы в фибробластах линии NIH-3T3, в то время как более высокая концентрация этого соединения (100-500 мкг/мл) ингибирует синтез ДНК и практически не влияет на активность Ca²⁺, Mg²⁺-АТФазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибробласты, куриозин, ДНК, Ca²⁺,Mg²⁺-АТФаза.

DNA SYNTHESIS AND Ca²⁺,Mg²⁺-ATP-ASE ACTIVITY IN NIH-3T3 CELL LINE FIBROBLASTS UNDER CURIOSIN EFFECT

Z.D. Vorobets, A.B. Zimenkovsky, O.B. Matvijchuk
LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

Curiosin activates DNA synthesis and inhibites ATPase activity in NIH 3T3 cell line fibroblasts in 5-20 mkg/ml concentration. Higher curiosin concentration (100-500 mkg/ml) inhibites DNA synthesis and practically has not effects on Ca²⁺,Mg²⁺-ATPase activity in NIH-3T3 cell line fibroblasts.

KEY WORDS: fibroblasts, curiosin, DNA, Ca²⁺,Mg²⁺- ATPase.

Отримано 14.09.2000 р.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУРЕНІЗИДУ ТА ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ САЛЬПІНГООФОРИТИ

С.В. Хміль, Л.П. Кучер, Л.М. Маланчук
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Наведено результати дослідження впливу флуренізиду та низькоінтенсивного лазерного опромінення на стан клітинної ланки імунітету в жінок із загостренням хронічного неспецифічного сальпінгоофориту. Обстежено 116 хворих із даною патологією. Доведено, що застосування протимікробного імуномодулюючого засобу флуренізиду разом з інфрачервоним лазерним опроміненням придатків матки сприяє стабілізації функціональної активності та зменшенню дефіциту Т-клітинної ланки імунітету, проявляє виражену протизапальну дію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **клітинний імунітет, запальні захворювання придатків матки.**

ВСТУП. Імунна система займає центральне місце в підтриманні гомеостазу в організмі, її стан визначає характер перебігу захворювання та його кінцевий результат [2].

Засоби терапії, що є в розпорядженні лікарів, не можуть вирішити питання ефективного лікування хворих на хронічні запальні захворювання придатків матки. Тому пошук нових та вдосконалення наявних методів терапії є на сьогодні актуальною проблемою.

Зміни в імунному статусі хворих при хронічних сальпінгоофоритах [1] диктують необхідність призначення препаратів, які сприяють підвищенню імунологічної резистентності організму. Більшість учених переконливо доводять перспективність поєднання використання препаратів, що покращують імунний гомеостаз, із фізіотерапевтичними впливами [1, 4, 5].

Враховуючи вищесказане, для підвищення ефективності лікування хворих на хронічний сальпінгоофорит у фазі загострення, до комплексу традиційної терапії ми включили новий протимікробний імуномодулюючий засіб флуренізид у поєднанні з інфрачервоним лазерним опроміненням.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 136 хворих із загостренням хронічного сальпінгоофориту, яких залежно від способу лікування, поділили на чотири рівнозначні групи. До I групи ввійшли 29 жінок, які отримували загальноприйняте протизапальне лікування; до II – 29 хворих, які додатково отримували флуренізид; до III – 28 жінок, яким, крім

© С.В. Хміль – д.м.н., проф., Л.П. Кучер, Л.М. Маланчук – д.м.н., 2000.

комплексного протизапального лікування, проводили інфрачервоне лазерне опромінення ділянки проекції придатків матки; до IV – 50 хворих, які отримували комплексне лікування – флуренізид та лазеротерапію. Контрольну групу склали 20 здорових жінок без гінекологічних захворювань в анамнезі.

Флуренізид застосовували по 0,3 г перорально двічі на добу впродовж 14 днів. Ділянку проекції придатків матки опромінювали через бокові склепіння. Як джерело лазерного опромінення використовували низькоінтенсивний напівпровідниковий лазер "АНП-2", який працює в імпульсному режимі (довжина хвилі ближнього інфрачервоного спектра – 820 нм, потужність випромінювання – 40 мВт, експозиція на одне поле – 2 хв, курс лікування – 8 разів).

Крім загальноклінічних методів обстеження, у хворих усіх груп оцінювали імунну реактивність організму та динаміку гострофазових показників запалення. Дослідження проводили до та після лікування. Визначення кількості Т (Е-РУК) клітин проводили за допомогою феномена спонтанного розеткоутворення лімфоцитів з еритроцитами барана в модифікації Т.І. Гришиної і С.М. Мюллера. Субпопуляцію "активних" Т-лімфоцитів (ЕА-РУК) визначали за методом R. Smith et al. [6]. Субпопуляції Т-лімфоцитів досліджували за допомогою тесту чутливості до теофіліну (S. Lima-tibul et al., 1974). Із гострофазових показників запалення нас цікавила динаміка СРБ, серомукоїду, тимолової проби. Обробку отриманих результатів проводили статистичним методом з використанням критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що в жінок із хронічним сальпінгооофоритом у фазі загострення середня кількість Е-РУК у крові суттєво знижена, порівняно зі здоровими. Відносний вміст Е-РУК у хворих до лікування складав $(42,35 \pm 2,18) \%$, тоді як у здорових – $(65,4 \pm 1,0) \%$ ($p < 0,001$). При аналізі відносних значень ЕА-РУК виявлено, що у хворих до лікування рівень останніх був значно нижчим ($(30,71 \pm 1,56) \%$), ніж у нормі ($(42,20 \pm 1,68) \%$) ($p < 0,001$). Таким чином, знижується не лише загальна кількість Е-РУК, але і їх функціональна активність. У хворих з даною патологією спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня нульових лімфоцитів, що становило $(16,06 \pm 1,46) \%$ при $(9,54 \pm 0,82) \%$ у групі здорових жінок. Відзначалося різке пригнічення функціональної активності ТЧ-РУК ($p < 0,001$), порівняно з нормою.

Результати впливу різних методів лікування на стан клітинного імунітету наведено в таблиці 1.

У хворих I та II груп встановлено наявність дефіциту Е-РУК у відносних значеннях, хоча спостерігалось недостовірне ($p > 0,05$) зростання їх відносної кількості. У жінок III та IV груп після лікування відбувалося достовірне підвищення рівня Е-РУК ($p < 0,05$), що наближало їх до показників здорових осіб. Виявлено недостовірне підвищення рівня ЕА-РУК ($p > 0,05$) після традиційної терапії та нормалізацію цього показника після розробленого нами комплексного лікування ($p < 0,001$).

Аналізуючи вміст нульових клітин, виявлено їх тенденцію ($p > 0,05$) до зниження у I групі хворих, порівняно з результатами до лікування. Після застосування флуореніди та

лазеротерапії відбулось достовірне зменшення цього показника ($p < 0,001$).

Проведені дослідження дозволили встановити, що після традиційного лікування низьким залишався відносний вміст ТР-РУК та ТЧ-РУК, порівняно з результатами до лікування ($p > 0,05$). У хворих, які отримували флуоренід та лазеротерапію, достовірно зросла кількість ТЧ-РУК ($p < 0,05$) і нормалізувався рівень ТР-РУК ($p < 0,001$), що вказує на позитивні зміни в імунологічному статусі в процесі лікування. Виявлено суттєву різницю ($p < 0,05$) при порівнянні показників ТЧ-РУК у хворих IV та I груп. При цьому показники жінок, які отримували флуоренід та лазеротерапію, наближались до рівня показників здорових осіб.

Аналіз вихідних даних гострофазових показників запалення свідчить, що в обстежених хворих у розпал захворювання спостерігалось помітне підвищення вмісту СРБ ($2,75 \pm 0,19$) і серомукоїду ($(0,36 \pm 0,01)$ ммоль/л) порівняно зі здоровими (відповідно $(1,08 \pm 0,19)$ та $(0,22 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,001$)). При загостренні хронічного аднекситу показники тимолової проби складали $(3,24 \pm 0,39)$ ммоль/л, а у здорових невагітних жінок – $(1,51 \pm 0,21)$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Рівні СРБ і серомукоїду після загальноприйнятої терапії залишалися вищими і становили відповідно $(2,00 \pm 0,18)$ та $(0,27 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,05$) (у хворих, які отримували флуоренід та лазеротерапію – $(1,08 \pm 0,19)$ та $(0,22 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,001$)). Загально визнана терапія призводила до зниження показників тимолової проби ($(2,47 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$)), однак при комплексному лікуванні аднекситів з додатковим застосуванням флуоре-

Таблиця 1 – Вплив різних методів терапії на стан клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний сальпінгооофорит у фазі загострення (M \pm m)

Досліджуваний показник	Хворі на хронічний сальпінгооофорит			
	I група	II група	III група	IV група
Е-РУК, %	$51,36 \pm 1,64$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$54,2 \pm 1,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05; p_3 > 0,05$	$56,84 \pm 1,82$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 < 0,05$	$60,6 \pm 1,85$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 < 0,05$
ЕА-РУК, %	$33,4 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$37,64 \pm 2,34$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05; p_3 < 0,05$	$40,22 \pm 2,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001; p_3 < 0,05$	$43,05 \pm 1,46$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001; p_3 < 0,001$
0-клітини, %	$12,57 \pm 1,24$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$11,46 \pm 1,03$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 > 0,05$	$10,89 \pm 1,04$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001; p_3 > 0,05$	$10,26 \pm 1,92$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001; p_3 > 0,05$
ТР-РУК, %	$42,74 \pm 1,62$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$44,38 \pm 1,44$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 > 0,05$	$45,26 \pm 1,48$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 > 0,05$	$46,01 \pm 1,72$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001; p_3 < 0,05$
ТЧ-РУК, %	$8,68 \pm 1,03$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$9,46 \pm 1,12$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 > 0,05$	$11,06 \pm 1,08$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 > 0,05$	$12,58 \pm 1,24$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05; p_3 < 0,05$

Примітка. p_1 – показник достовірності відносно даних здорових осіб;
 p_2 – показник достовірності до і після лікування;
 p_3 – показник достовірності відносно даних після традиційного лікування.

нізиду та інфрачервоної лазеротерапії вони зменшувались більш суттєво ($(1,61 \pm 0,09)$ ммоль/л ($p < 0,001$)).

ВИСНОВКИ. 1. Загострення хронічного сальпінгоофориту супроводжується імунними порушеннями, підвищенням гострофазових показників запалення.

2. Дисбаланс у клітинній ланці імунітету проявляється зниженням відносної кількості та

функціональної активності Т-лімфоцитів, підвищенням рівня нульових клітин.

3. Застосування флуренизиду в поєднанні з інфрачервоним лазерним опроміненням придатків матки у комплексі з загальноприйнятим лікуванням сприяє корекції порушень імунної системи, стабілізуючи функціональну активність та зменшуючи дефіцит Т-клітинної ланки імунітету, а також проявляє виражений протизапальний ефект.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородій Л.В., Григоренко П.П., Чугасва М.В. Показники імунітету і протеолізу при загостренні хронічного неспецифічного сальпінгоофориту // ПАГ. – 1991. – № 2. – С. 50-51.

2. Земсков В.М., Земсков А.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции // Иммунология. – 1996. – № 3. – С. 4-6.

3. Калмыкова Г.Н., Чернышева С.П. Воздействие нового противотуберкулезного средства флуренизида на функциональное состояние Т- и В-лимфоцитов // Актуальные вопросы внутренней патологии: Сб. науч. тр. РОДНМИ МЗ РФ. – Ростов-на-Дону, 1993. – С. 83.

4. Леуш С.С. Теория і практика застосування імуномодуляторів при деяких видах акушерсько-гінекологічної патології // Ліки. – 1996. – № 1. – С. 26-27.

5. Масталиева В.Я., Шомсадинова Н.М. Состояние иммунной системы у женщин с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков // Азербайджан. мед. журн. – 1989. – № 4. – С. 32-34.

6. Smith R., Kerman R., Stefani A. A modified assay for the detection of human adult active rosette forming lymphocytes // J. Immunol. Methods. – 1975. – 8, № 2. – P. 175-184.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЛУРЕНИЗИДА И ЛАЗЕРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ САЛЬПИНГОООФОРИТАМИ

С.В. Хмиль, Л.П. Кучер, Л.М. Маланчук
ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Наведены результаты исследования влияния флуренизида и низкоинтенсивного лазерного облучения на состояние клеточного звена иммунитета у женщин с обострением хронического неспецифического сальпінгоофорита. Обследовано 116 больных с этой патологией. Показано, что использование противомикробного иммуномодулирующего средства флуренизида и инфракрасного лазерного облучения придатков матки способствует стабилизации функциональной активности и уменьшению дефицита Т-клеточного звена иммунитета, проявляет выраженное противовоспалительное действие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточный иммунитет, воспалительные заболевания придатков матки.

THE EFFECTIVENESS OF FLURENIZIDIS AND INFRA-RED LASER THERAPY APPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC SALPINGOOOPHORITIS

S.V. Chmil, L.P. Kucher, L.M. Malanchuk
TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The results are given here as far as the influence of flurenizidis and low-intensive laser radiation on state of cellchain of immunity among women with chronic non-specific salpingooophoritis. 116 patients with this pathology were examined. It was proved that the usage of anti-microbial immune-modulated remedies of flurenizidis and infra-red laser radiation of uteral adjuncts helps to stabilize functional activity and decreases the deficiency of T-cell chain of immunity, has marked antiinflammatory effect.

KEY WORDS: cell immunity, chronic inflammatory diseases.

Отримано 01.11.2000 р.

МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА ПОСТВАГОТОМІЧНІ РЕЦИДИВНІ ВИРАЗКИ І ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ КУКСИ ШЛУНКА

І.М. Григус
РІВНЕНСЬКИЙ БАЗОВИЙ МЕДИЧНИЙ КОЛЕДЖ

Обстежено і проведено медикаментозну реабілітацію 50 хворих на постваготомічні рецидивні виразки шлунка і дванадцятипалої кишки та 22 – на хронічний гастрит кукси шлунка. Для цього використовували таку композицію: тетрациклін, фуразолідон, ранітидин, де-нол; а також запропоновану: етоній, тетрациклін, де-нол, ранітидин. При аналізі результатів реабілітації через 6-24 місяці було виявлено, що найбільш ефективною є "квадротерапія" із застосуванням етонію, тетрацикліну, ранітидину, де-нолу курсом у 10 діб навесні й восени.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: реабілітація, рецидивні виразки, хронічний гастрит кукси шлунка, етоній.

ВСТУП. Реабілітація хворих на постваготомічну рецидивну виразку (ПРВ), хронічний гастрит кукси шлунка (ХГКШ) – одна з найважливіших медико-соціальних проблем гастроентерології [1]. Основні завдання медикаментозної реабілітації зводяться до досягнення стійкої і тривалої фази ремісії, ліквідації хронічного запального процесу в гастродуоденальній зоні, попередження загострень, відновлення або покращання морфо-функціонального стану шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), фізичної працездатності й психологічного стану пацієнта і, нарешті, до досягнення в багатьох випадках повного одужання [2, 3].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено, проведено фармакотерапію та медикаментозну реабілітацію 50 хворих на ПРВ шлунка та ДПК і 22 – на ХГКШ у віддалені терміни (6-24 місяці) після операції. Чоловіків було 49, жінок – 23. Тривалість захворювання до операції в більшості обстежених становила від 10 до 15 років.

Хворим були проведені такі оперативні втручання: стовбурова ваготомія – у 20, селективна ваготомія – у 16, селективна проксимальна ваготомія – у 14 осіб, у 22 хворих на ХГКШ виконано резекцію шлунка за Більрот-II в модифікації Гофмейстера-Фінстерера. За об'ємом проведена резекція була такою: 1/2 – у 16, 2/3 – у 6 пацієнтів. Хворим, крім загальноприйнятих методів обстеження, виконували фракційне дослідження шлункової секреції тонким зондом, пепсиноутворювальної функції шлунка за В.Н. Туголу-

© І.М. Григус, 2000.

ковим [4]. Ендоскопічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Під час ендоскопії проводили біопсію слизової шлунка з наступним морфологічним дослідженням. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном і еозином та за Гімзою для виявлення Нр.

Хворих було поділено на 4 групи. Перші дві групи (I – основна, II – контрольна) склали хворі з постваготомічними виразками шлунка і дванадцятипалої кишки, III і IV (III – основна, IV – контрольна) – хворі з ХГКШ. Хворі контрольних груп отримували традиційну терапію: тетрациклін – 500 мг 4 р. на добу, ранітидин – 150 мг 2 р. на добу, фуразолідон – 100 мг 4 р. на добу, де-нол – 120 мг 3 р. на добу. Основні групи додатково отримували етоній (100 мг 3 р. на добу), зрошення виразки через ендоскоп та електрофорез із 0,25 % розчином етонію на епігастральну ділянку. Усім хворим курси лікування проводилися двічі на рік (навесні і восени) впродовж 10 діб (6, 12 і 24 місяці після операції).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблицях 1-2 наведено показники секреторної і кислотоутворювальної функцій шлунка у хворих на ПРВ та ХГКШ в динаміці медикаментозної реабілітації.

Із наведених таблиць видно, що після медикаментозної реабілітації в основній групі показники шлункової секреції наближалися до нормальних.

Проаналізувавши результати медикаментозної реабілітації (через 6, 12, 24 місяці)

хворих на ПРВ, ХГКШ, ми зробили висновок, що найбільш ефективною є "квадротерапія" з використанням етонію, тетрацикліну, ранітидину, де-нолу. Курс лікування – 10 днів. Кожного року необхідно проводити 2 курси.

Результати наших досліджень свідчать про необхідність проведення клінічного обстеження, ендоскопічного і морфологічного досліджень біоптатів і на фоні клінічної ремісії з метою підвищення якості та своєчасного призначення медикаментозної реабілітації.

Запропонована медикаментозна реабілітація у хворих на ПРВ шлунка та ДПК, ХГКШ

забезпечила ерадикацію пілороантрального відділу шлунка від *Hp*, призвела до зникнення запального процесу слизової оболонки шлунка і ДПК та значно покращила подальший клінічний перебіг цих захворювань. Такі пацієнти не мали стійкої втрати працездатності.

Наш досвід тривалого спостереження (6-24 місяці) за хворими на ПРВ, ХГКШ свідчить про необхідність раннього профілактичного їх лікування (2 рази на рік: навесні й восени).

Запізнена діагностика загострення цих захворювань у подальшому знижує ефективність терапії.

Таблиця 1 – Показники секреторної і кислотоутворювальної функцій шлунка у хворих на постваготомічні рецидивні виразки в динаміці медикаментозної реабілітації ($M \pm m$)

Групи обстежених	Показники			
	Об'єм шлункового соку натще, мл	Базальна секреція, мл	Дебіт загальної НСІ, ммоль/год	Дебіт вільної НСІ, ммоль/год
Здорові (n=25)	25,6±2,8	76,7±5,4	2,0±0,4	1,0±0,2
<i>Контрольна група хворих</i>				
До реабілітації (n=25)	56,8±0,6	92,0±8,0	2,6±0,6	1,3±0,3
У динаміці реабілітації:				
- через 6 місяців (n=25)	55,4±2,3	80,6±6,0	2,44±0,64	1,20±0,34
- через 12 місяців (n=25)	49,2±1,8	78,4±4,8	2,40±0,36	1,18±0,21
- через 24 місяці (n=25)	45,3±1,6	76,0±4,2	2,20±0,22	1,16±0,32
<i>Основна група хворих</i>				
До реабілітації (n=25)	56,8±0,4	92,1±7,0	2,5±0,6	1,2±0,4
У динаміці реабілітації:				
- через 6 місяців (n=25)	52,0±2,2	76,2±3,6	2,30±0,32	1,16±0,18
- через 12 місяців (n=25)	50,2±1,8	74,3±4,3	2,18±0,26	1,02±0,03
- через 24 місяці (n=25)	43,0±1,6	72,0±2,8	2,12±0,16	0,81±0,03

Таблиця 2 – Показники секреторної і кислотоутворювальної функцій шлунка у хворих на хронічний гастрит кукси шлунка в динаміці медикаментозної реабілітації ($M \pm m$)

Групи обстежених	Показники			
	Об'єм шлункового соку натще, мл	Базальна секреція, мл	Дебіт загальної НСІ, ммоль/год	Дебіт вільної НСІ, ммоль/год
Здорові (n=25)	25,6±2,8	76,7±5,4	2,0±0,4	1,0±0,2
<i>Контрольна група хворих</i>				
До реабілітації (n=11)	10,0±2,7	30,0±5,2	0,51±0,18	0,26±0,05
У динаміці реабілітації:				
- через 6 місяців (n=11)	10,0±1,8	28,0±4,8	0,48±0,11	0,24±0,04
- через 12 місяців (n=11)	9,8±0,9	27,4±1,6	0,46±0,08	0,22±0,03
- через 24 місяці (n=11)	9,6±0,8	26,8±4,4	0,44±0,09	0,20±0,03
<i>Основна група хворих</i>				
До реабілітації (n=11)	10,0±2,8	30,1±5,1	0,51±0,16	0,26±0,06
У динаміці реабілітації:				
- через 6 місяців (n=11)	9,2±2,3	26,2±5,6	0,46±0,08	0,22±0,03
- через 12 місяців (n=11)	9,0±2,2	24,0±6,0	0,43±0,06	0,20±0,02
- через 24 місяці (n=11)	8,6±1,2	23,4±5,2	0,40±0,05	0,19±0,03

ВИСНОВКИ. 1. Медикаментозну реабілітацію хворих на ПРВ та ХГКШ необхідно проводити 2 рази на рік: навесні й восени.
2. Для верифікації діагнозу безсимп-

томного перебігу ПРВ доцільно, крім клінічних методів обстеження, використовувати лабораторний, ендоскопічний і гістологічний методи дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая гастроэнтерология / Харченко Н.В., Анохина П.А., Опанасюк Н.Д. и др. – К.: Здоров'я, 2000. – 445 с.

2. Лукаш С.Н. Вторичная профилактика язвенной болезни электрофорезом даларгина // Врач. дело. – 1991. – № 1. – С. 72-73.

3. Ратчик В.М., Чухриенко Д.Н., Орловский В.В. Преемственность между терапевтами и хирургами

в лечении язвенной болезни // Відомчий збірник. – Дніпропетровськ: Гастроентерологія, 2000. – Вип. 31. – С. 528-531.

4. Туголуков В.Н. Современные методы функциональной диагностики состояния слизистой оболочки желудка и их клиническое значение. – М.: Медицина, 1965. – 211с.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТВАГОТОМИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВНЫМИ ЯЗВАМИ И ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ КУЛЬТЫ ЖЕЛУДКА

И.М. Григус

РОВЕНСКИЙ БАЗОВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

Резюме

Обследовано и проведено медикаментозную реабилитацию 50 больных с постваготомическими рецидивными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки и 22 с хроническим гастритом культи желудка. Для этого использовали такую композицию: тетрациклин, фуразолидон, ранитидин, де-нол; а также предложенную: этоний, тетрациклин, де-нол, ранитидин. При анализе результатов реабилитации после 6-24 месяцев было обнаружено, что наиболее эффективной является "квадротерапия" с применением этония, тетрациклина, ранитидина, де-нола на протяжении 10 суток весной и осенью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реабилитация, рецидивные язвы, хронический гастрит культи желудка, этоний.

MEDICAMENTOUS REHABILITATION OF THE PATIENTS WITH POSTVAGOTOMIC ULCERS AND CHRONIC GASTRITIS OF THE STOMACH STUMP

I.M. Hrihus

RIVNE BASIC MEDICAL COLLEGE

Summary

50 patients with postvagotomic ulcers and 22 ones with chronic gastritis of the stomach stump were observed and treated in the period of their rehabilitation. There was used the same treatment scheme as in the course of the disease, e.g. complex common medicamentous rehabilitation by tetracycline, furazolidon, ranitidine, de-nol and suggested one by aethonii, tetracycline, de-nol and ranitidine. Having analyzed the rehabilitation findings after 6-24 month we came to the conclusion that "quadrotherapy" by aethonii, tetracycline, ranitidine and de-nol withing 10 days in spring and autumn was found to be the most effective.

KEY WORDS: rehabilitation, postvagotomic ulcers, chronic gastritis of the stomach stump, aethonii.

Отримано 13.11.2000 р.

ОСОБЛИВОСТІ ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА ВМІСТУ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ТА ДІЇ НАСТОЙКИ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ

Т.В. Захарчук, І.М. Яремій, І.Ф. Мещишен
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Вивчено ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) та вміст молекул середньої маси (МСМ) у крові щурів з ерозивно-виразковим ураженням (ЕВУ) гастродуоденальної зони. Встановлено істотне збільшення альдегідо- та кетонпохідних нейтрального й основного характеру та середньомолекулярних пептидів у плазмі крові щурів з ЕВУ гастродуоденальної зони, а також коригувальні властивості настойки з суцвіть арніки гірської (НАГ). Виявлено, що введення щурам з ЕВУ гастродуоденальної зони НАГ нормалізує порушення ОМБ та вміст у плазмі МСМ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ерозивно-виразкове ураження гастродуоденальної зони, окислювальна модифікація білків, молекули середньої маси, настойка арніки гірської.

ВСТУП. Одним з молекулярних механізмів послаблення регенераторних властивостей слизової при ерозивно-виразковому ураженні шлунка та дванадцятипалої кишки є підвищення концентрації активних форм кисню (АФК) і посилення внаслідок цього процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ). Надлишок в організмі АФК викликає окислювальну модифікацію білків та втрату чи послаблення їх функцій.

Метою даної роботи стало дослідження взаємозв'язку між ОМБ і вмістом МСМ у крові щурів за умов експериментального ЕВУ гастродуоденальної зони та коригувальних можливостей за даних умов НАГ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 180-220 г. ЕВУ гастродуоденальної зони в них викликали за методом [1]. Тваринам впродовж 12 днів перорально вводили суміш, що складалася з 10 % розчину консервованої медичної жовчі (10 мл/кг), індометацину (3 мг/кг) і ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) на фоні дозованого голодування та зміщення біоритму харчування на вечірній час. Ступінь виразкоутворення визначали в гострому досліді під лупою і виражали у відсотках. В умовах експерименту вона становила 70-85 %. НАГ вводили щоденно перорально протягом 14 днів у дозі 0,2 мл/кг. Контролем були інтактні щури. Тварин забивали шляхом декапітації під легким

ефірним наркозом на 1-, 7- та 14-у доби. Кров забирали у присутності ЕДТА в концентрації 1 мг/мл цільної крові. ОМБ плазми крові щурів визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином за методикою І.Ф. Мещишена (1998). Про ступінь ОМБ судили за утворенням альдегідних і кетонних груп у радикалах залишків аліфатичних амінокислот білків плазми крові. Альдегідо- і кетонпохідні нейтрального характеру реєстрували за оптичною густиною при 370 нм, основного – при 430 нм [4]. Вміст МСМ визначали при довжині хвиль 254 нм (аліфатичні амінокислоти) за методом [2]. Одержані дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Процес виразкоутворення в щурів супроводжувався підвищенням у крові вмісту альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру на 43 %, а основного – на 17 %, порівняно з інтактними щурами, що свідчить про значне пошкодження активними формами кисню білкових молекул. ЕВУ гастродуоденальної зони супроводжувалося також збільшенням на 91,26 % вмісту МСМ (табл. 1).

Введення щурам з ЕВУ гастродуоденальної зони НАГ сприяло покращанню досліджуваних показників. Так, на 7-у добу після закінчення терміну виразкоутворення ступінь ОМБ у плазмі крові щурів, яких не лікували, залишався підвищеним, а у групі тварин, які отримували НАГ, виявився нижчим, ніж у нелікованих. Вміст МСМ у крові нелікованих щурів

Таблиця 1 – Вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального й основного характеру та МСМ в плазмі крові щурів за умов ЕВУ гастродуоденальної зони і дії НАГ (M±m; n=8-12)

Групи тварин, умови дослідження		Досліджувані показники (одиниці вимірювання)		
		ОМБ, ΔЕ/г білка (370 нм)	ОМБ, ΔЕ/г білка (430 нм)	МСМ, ΔЕ/г білка (254 нм)
Контроль		53,30±4,79	20,02±0,92	3,09±0,18
ЕВУ		89,44±10,04 *	24,20±0,81 *	5,91±0,25 *
7-а доба	ЕВУ(неліковані)	91,69±7,34 *	23,41±1,20 *	5,16±0,70 *
	ЕВУ + НАГ	59,34±6,00 **	19,00±0,63 **	3,42±0,12 ***
14-а доба	ЕВУ(неліковані)	62,63±6,60 **	23,10±1,20 *	3,90±0,13 ***
	ЕВУ + НАГ	50,61±3,79 **	19,53±0,51 **	3,05±0,18 **

Примітка. * – достовірні зміни досліджуваних показників, порівняно з контролем (p<0,05);

** – достовірні зміни досліджуваних показників між ЕВУ і групами тварин на 7±14 добу дослідження (p<0,05).

залишався підвищеним на 67,0 %, а у групі тварин, які отримували НАГ, відрізнявся від показників контролю лише на 10 %. При застосуванні НАГ щоденно впродовж 14 днів усі досліджувані показники у крові тварин не відрізнялися від таких у інтактних щурів, а вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру був навіть нижчим на 11,68 %. У щурів, які не отримували НАГ, усі показники залишалися підвищеними.

ОМБ, як відомо [5], може включати пряму фрагментацію білків або викликати їх денатурацію з частковою чи повною втратою їх функції. Фрагментовані й денатуровані білки є субстратами для внутрішньоклітинних протеаз. Всі амінокислотні залишки чутливі до дії АФК, зокрема до гідроксил-радикала. Рівень руйнування амінокислотних залишків може досягати 45 %.

До молекул середньої маси належать речовини з молекулярною масою від 300 до 5000 Да [2]. Літературні дані [2, 3] свідчать про підвищення вмісту МСМ при різних патологічних станах. Виявлено їх високу біологічну активність: МСМ гальмують глюконеогенез, пентозофосфатний цикл, гліколіз, синтез нуклеїнових кислот, гемоглобіну, порушують тканинне дихання, фагоцитоз тощо. Слід зазначити, що ряд речовин, які можна віднести до МСМ, відомі як антиоксиданти. Це, зокрема,

відновлений глутатіон (γ-Глу-Цис-Глі). Підвищення концентрації певних компонентів МСМ може бути компенсаторною реакцією організму на перебіг патологічного процесу. Можливо, однією з причин підвищення в плазмі крові вмісту окремих фракцій МСМ є посилення фрагментації білкових молекул внаслідок їх окислювальної модифікації.

Позитивний вплив НАГ за даних умов, очевидно, зумовлений її антиоксидними властивостями. До складу НАГ входять сесквітерпени, флавоноїди, вітаміни груп А, Е, аскорбінова кислота, які є природними антиоксидантами.

Отримані дані є підставою до апробації та застосування НАГ у комплексному лікуванні хворих на виразкову хворобу.

ВИСНОВКИ. 1. Ерозивно-виразкове ураження гастродуоденальної зони в щурів супроводжується суттєвим збільшенням у плазмі крові вмісту продуктів окислювальної модифікації білків та молекул середньої маси.

2. Введення щурам з ерозивно-виразковим ураженням гастродуоденальної зони настійки арніки гірської призводить до зниження у плазмі крові тварин вмісту молекул середньої маси та запобігає окислювальній модифікації білків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин А.И. Мещишен И.Ф. Использование некоторых детских смесей в комплексном лечении хронического гастродуоденита и язвенной болезни // Тер. архив. – 1986. – **58**, № 2. – С. 40-44.
2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С.138-140.
3. Глинский Г.В., Николаев В.Г, Иванова А.В. и др. "Средние молекулы" в плазме крови у онко-

логических больных // Эксперим. онкология. – 1980. – **2**, № 11. – С.68-71.

4. Мещишен И.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буковинський медичний вісник. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156-158.

5. Stadtman E.R., Oliver C.N. Metalcatalyzed oxydation of proteins. Physiological consequences // J. Biol. Chem. – 1991. – **266**, № 4. – P. 2005-2008.

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И СОДЕРЖАНИЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ УСЛОВИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ И ДЕЙСТВИЯ НАСТОЙКИ АРНИКИ ГОРНОЙ

Т.В. Захарчук, И.Н. Яремий, И.Ф. Мецишен
БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Изучено степень окислительной модификации белков (ОМБ) и содержание молекул средней массы (МСМ) в крови крыс с эрозивно-язвенным поражением (ЭЯП) гастродуоденальной зоны. Установлено существенное увеличение альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального и основного характера и средномолекулярных пептидов в плазме крови крыс с ЭЯП гастродуоденальной зоны, а также корректирующие свойства настойки из соцветий арники горной (НАГ). Выявлено, что введение крысам с ЭЯП гастродуоденальной зоны НАГ нормализует нарушения ОМБ и содержание в плазме МСМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной зоны, окислительная модификация белков, молекулы средней массы, настойка арники горной.

PECULIARITIES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND CONTENTS OF MEDIUM-MASS MOLECULES IN RAT BLOOD UNDER CONDITIONS OF GASTRODUODENAL ULCEROUS LESION AND EFFECT OF THE ARNICA MONTANA L. TINCTURE

T.V. Zakharchuk, I.M. Yaremiy, I.F. Meshchysen
BUKOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The oxidative modification of proteins (OMP) and the contents of medium-mass molecules (MMM) in rat blood with erosive-ulcerous lesion of gastroduodenal area has been studied. Significant increasing of the level of aldehyde- and ketonoderivatives and medium-mass molecules in rat blood with ulcers was shown. The administration of Arnica montana L. tincture to those rats normalizes disturbances of MMM and OMP.

KEY WORDS: erosive-ulcerous lesion of gastroduodenal area, oxidative modification of proteins, medium-mass molecules, Arnica montana L. tincture

Отримано 12.06.2000 р.

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"
доводить до Вашого відома індекси передплатних
журнальних видань:

"Медична хімія" – 22869;
"Шпитальна хірургія" – 22810;
"Вісник наукових досліджень" – 22866;
"Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України" – 22867;
"Інфекційні хвороби" – 22868;
"Медична освіта" – 22885.

Наша адреса:
майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001
тел.: (0352) 22-97-29

МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЕМОКСИПІНУ НА ОРГАНІЗМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ Й ПРАКТИЦІ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

Р.О. Сабадишин

РІВНЕНСЬКИЙ БАЗОВИЙ МЕДИЧНИЙ КОЛЕДЖ

Аналіз літературних даних свідчить про те, що емоксипін здатний інгібувати ферментативне та неферментативне перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) у різних органах і тканинах, стабілізувати фосфоліпідний, жирнокислотний і білковий склад мембран при активації ПОЛ. Кардіопротекторна активність емоксипіну пов'язана не тільки з наявністю у нього антирадикальних властивостей, але і з позитивним впливом на кровопостачання й метаболізм ішемізованого міокарда.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антиоксиданти, емоксипін, ішемія міокарда, перекисне окислення ліпідів.

Враховуючи той факт, що жиророзчинний антиоксидант вітамін Е широкого розповсюдження в практиці не має через особливості фармакокінетики, безсумнівну зацікавленість викликає швидкодіючий водорозчинний антиоксидант емоксипін.

Емоксипін синтезований Л.Д. Смірновим і К.М. Дюмаєвим в Інституті хімічної фізики АН (Росія) [26]. Останнім часом встановлено високу ефективність водорозчинних антиоксидантів з групи 3-оксиперидинів. Емоксипін (хлоргідрат-2-етил-3-оксиперидин) є білими, добре розчинними в воді кристалами з температурою плавлення 214-216 °С [30].

Дослідження, проведені з метою вивчення антиокислювальної активності похідних 3-оксиперидину прискореним кінетичним методом за інгібуванням окислення метилолеату, показали, що емоксипін має найбільший антиокислювальний ефект серед своїх аналогів [6].

Велике значення при вивченні кардіопротекторних властивостей синтетичних антиоксидантів мали дослідження, проведені в лабораторії Ф.З. Меєрсона [11, 12, 13].

На основі аналізу літературних даних можна зробити висновок, що емоксипін здатний інгібувати ферментативне і неферментативне ПОЛ у різних органах і тканинах, стабілізувати фосфоліпідний, жирнокислотний і білковий склад мембран при активації ПОЛ, збільшувати фармакологічний ефект ряду препаратів [7, 25].

Встановлено, що зміни в мембранах, які виникають при підсиленні ПОЛ, викликають порушення реактивності розміщених у них рецепторів і їх здатності зв'язувати біологічно

активні речовини і фармакологічні препарати. Вказані зміни можуть бути причиною толерантності до гуморальних факторів і неефективності препаратів. Застосування антиоксидантів сприятиме нормалізації реактивності рецепторів, зменшить толерантність і підвищить ефективність фармакологічної терапії [10, 21, 23].

Відомо, що такі властивості чітко виражені в емоксипіну. Препарат попереджує накопичення гідролізованих залишків фосфоліпідів, вільних жирних кислот і пригнічує ПОЛ, підсилює ефект взаємодії рецептора з лігандом (або збільшує інтенсивність сигналу з рецептора до внутрішньоклітинних ефекторних систем), що проявляється більш вираженою реакцією на стимулювальну дію [15, 29].

Дослідження молекулярних аспектів дії емоксипіну показало, що препарат реалізує свої ефекти в організмі за трьома основними напрямками [6]:

а) ефективно інгібує вільнорадикальне окислення ліпідів, активно реагує з перекисними радикалами ліпідів, гідроксильними радикалами, первинними і вторинними радикалами пептидів та білків, стабілізує мембранні структури;

б) інгібує агрегацію тромбоцитів, ефективно гальмує полімеризацію фібрину і перехід фібрин-мономера у фібрин-полімер;

в) блокує фосфодієстеразу, що призводить до зміни рівня циклічних нуклеотидів, з якими каскадно пов'язані концентрації АДФ і АТФ.

З антиоксидними властивостями емоксипіну пов'язаний його стабілізуючий ефект на ферментну систему цитохрому Р-450 (попереджує його деструкцію) [18]. Виявлено вплив емоксипіну на викид нейромедіаторів. Препарат

стимулює, тільки не через механізм інгібіції ПОЛ, викид серотоніну з кори головного мозку [20, 29].

Емоксипін активно зв'язується з мембранами ендоплазматичного ретикулама клітин печінки і мозку, в яких він з'являється вже через 72 години після введення, що дозволяє віднести його до мембраноактивних сполук [29, 30]. Мембранопротекторний вплив емоксипіну проявляється при захисті еритроцитів від гемолізу, а мембраномодифікуючий змінює фосфоліпідний склад і функціональну активність біологічних мембран [8, 27, 28].

У багатьох роботах вказується на те, що аемоксипін попереджує зниження резистентності правого передсердя до гіпоксії і надлишку іонів кальцію [16, 22]. Такі зміни свідчать про здатність препарату зменшувати порушення скоротливої функції міокарда, яку викликає ішемія [19, 22]. Враховуючи той факт, що поза зоною ішемії закономірно виникає активація ПОЛ у результаті супровідного стресорного пошкодження, відмічено захисну дію емоксипіну на тотально ішемізований міокард [1, 3, 5].

Емоксипін зменшує частоту виникнення ішемічних і реперфузійних аритмій [24, 25], покращує мікроциркуляцію в міокарді, попереджує розвиток сладж-феномена [2, 8, 9].

На основі сучасних уявлень про те, що кальцієва контрактура реалізується за рахунок входу кальцію з позаклітинного простору через потенціалозалежні кальцієві канали [14, 31, 32], можна допустити, що коронаророзширювальна дія емоксипіну реалізується за рахунок пригнічення кальцієвих механізмів вазоконстрикції [8, 19].

Покращання кровопостачання міокарда під впливом емоксипіну може зумовлюватись поліпшенням реологічних властивостей крові, його антиагрегаційною дією на тромбоцити [27, 28].

У своїх роботах Є.М. Пашин [8, 19] вказує на стабілізуючий вплив внутрішньовенного введення емоксипіну на артеріальний і лівошлуночковий тиск, максимальну швидкість скорочення і розслаблення лівого шлуночка у хворих із локальною ішемією міокарда.

Необхідно вказати, що вплив емоксипіну

на скоротливу здатність серця з локальною ішемією значно відрізняється від дії дибунолу (іонолу): позитивна динаміка лівошлуночкового тиску була більш вираженою при внутрішньовенному введенні емоксипіну, порівняно, із введенням дибунолу.

Можливо, такі зміни є наслідком впливу препарату на кровопостачання інтактного, а також ішемізованого міокарда. Не виключено, що такий ефект зумовлений прямою інотропною дією емоксипіну, на що вказує підвищення скоротливих характеристик ізольованих смужок міокарда і що дозволяє говорити про підсилення під впливом емоксипіну АТФ-азної активності міозину і прискорення динаміки хімічних процесів, які перебігають у контрактильному елементі [21]. Покращання скоротливої здатності кардіоміоцитів під впливом емоксипіну може також зумовлюватись помірним збільшенням вмісту цАМФ [6].

Емоксипін вигідно відрізняється від дибунолу за вираженням сприятливого впливу на вуглеводний обмін ішемізованого міокарда, про що свідчить нижче значення молочної кислоти в крові, яка відтікає від зони ішемії, а також більша тривалість вказаних змін, порівняно з дибунолом [4].

Встановлено, що емоксипін при внутрішньокоронарному введенні збільшує об'ємну швидкість коронарного кровотоку, зменшує сумарний опір коронарного гирла, позитивно впливає на структуру фазного венозного кровотоку, сприяє покращанню кровопостачання як субепікардіальних, так і субендокардіальних шарів міокарда [3, 5, 17].

На основі викладеного можна зробити висновок, що кардіопротекторна активність емоксипіну пов'язана не тільки з наявністю в нього антирадикальних властивостей, але і з позитивним впливом на кровопостачання і метаболізм ішемізованого міокарда.

Потреба кардіології в лікарських формах для парентерального введення і можливість синтезу такої форми для емоксипіну, а також наявність вказаних переваг перед іншими препаратами антиоксидної дії, ставить його в ряд перспективних препаратів фармакотерапії ХСН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Василец Л.А., Мох В.П. Антиаритмическое действие антиоксиданта ОП-6 при развитии ишемических и реперфузионных нарушений ритма изолированного сердца крысы // Бюлл. эксперим. биол. – 1987. – 103, № 5. – С. 593-595.

2. Гарганеева А.А., Тепляков А.Т., Цимбалист С.Э. и др. Влияние антиоксиданта эмоксипина на микроциркуляцию у больных инфарктом миокарда // I съезд кардиологов Казахстана: Тез. докл. – Алма-Ата, 1991. – С. 162.

3. Голиков А.П., Овчинников В.Л., Давыдов Б.В. Влияние эмоксипина на формирование очага некроза, репаративные процессы и перекисное окисление липидов при инфаркте миокарда // I Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. – М., 1992. – С. 155.
4. Голиков А.П., Овчинников В.Л., Лукьянов М.М. и др. Влияние эмоксипина и альфа-токоферола на недостаточность кровообращения и гормональную регуляцию углеводного обмена у больных инфарктом миокарда // Осложнения инфаркта миокарда и их профилактика. – М., 1990. – С. 70-78.
5. Голиков А.П., Овчинников В.Л., Полумисков В.Ю. Антиоксидант эмоксипин: влияние на формирование очага некроза и репаративные процессы при инфаркте миокарда // Кардиол. – 1990. – 30, № 7. – С. 50-53.
6. Дюмаев К.Ю., Смирнова А.Д. Строение и реакционная способность производных 3-оксипиридина при электрофильном замещении // Усп. хим. – 1975. – 11, вып. 10. – С. 1788-1804.
7. Жмуров В.А., Малишевский М.В., Гапон Л.И. и др. Иммуномодулирующий эффект комбинации анаприлина с эмоксипином в лечении больных гипертонической болезнью // I Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. – М., 1992. – С. 160.
8. Клейменов А.Н., Розенфельд М.А., Бурлакова Е.Б. и др. Влияние антиоксиданта ОП-6 на некоторые модальные реакции системы свертывания крови // Вопр. мед. химии. – 1983. – 23, вып. 1. – С. 33-37.
9. Клименко Е.Д., Кобозева Л.П., Мичунская Л.Б. и др. Влияние антиоксиданта из класса 3-оксипиридинов на нарушения в микроциркуляторной системе при экспериментальной дислипотеидемии и ее алиментарной коррекции // Бюлл. эксперим. биол. – 1990. – 109, № 3. – С. 234-37.
10. Малишевский М.В., Жмуров В.А., Гапон Л.И., Кашуба Э.А. Использование антиоксиданта эмоксипина в качестве монотерапии при гипертонической болезни // I Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. – М., 1992. – С. 174.
11. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М. Предупреждение ишемических и реоксигенационных аритмий и фибрилляции сердца с помощью антиоксиданта ионола // Бюлл. эксперим. биол. – 1986. – № 6. – С. 662-664.
12. Меерсон Ф.З., Белкина М.Н. Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца с помощью антиоксидантов // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1986. – № 6. – С. 3-9.
13. Меерсон Ф.З., Трихноева А.М. Предупреждение с помощью γ -оксимасляной кислоты и антиоксиданта ионола нарушений сократительной функции сердечной мышцы, возникающих после эмоционально-болевого стресса // Бюлл. эксперим. биол. – 1980. – № 11. – С. 531-533.
14. Михайлов В.П., Смирнов Л.Д., Курыгин Г.В., Золотов Н.Н. Влияние антиоксиданта эмоксипина на липидный обмен в легких при развитии их отека // Бюлл. эксперим. биол. – 1992. – 113, № 2. – С. 139-141.
15. Мишина Е.В., Филиппенко Н.Г., Пичугин В.В. и др. Фармакокинетика эмоксипина в норме и на моделях экспериментальной патологии // Бюлл. эксперим. биол. – 1990. – 60, № 10. – С. 389-390.
16. Овчинников В.Л. Влияние антиоксиданта эмоксипина на сократительную и пропульсивную функцию сердца у больных острым инфарктом миокарда // Лечение инфаркта миокарда. – М., 1989. – С. 81-87.
17. Овчинников В.Л. Сравнительная оценка влияния антиоксидантов эмоксипина и альфа-токоферола на формирование очага некроза и репаративные процессы при инфаркте миокарда: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. – 123 с.
18. Пашин Е.Н. Коронарное, инотропное и метаболическое действие антиоксидантов эмоксипина и дибунола на ишемизированный миокард: Дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 1990. – 115 с.
19. Пашин Е.Н., Шведова А.А. Влияние синтетического антиоксиданта эмоксипина на тонус коронарных сосудов // Фармакол. и токсикол. – 1989. – 52, № 5. – С. 17-19.
20. Поборский А.Н. Влияние эмоксипина и натрия оксипутирата на митохондриальные процессы в головном мозге крыс при острой циркуляторной гипоксии: Дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1991. – 140 с.
21. Полянский Н.Б., Смирнов Л.Д., Шведова А.А. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов сердца кролика оксипиридинами // Вопр. мед. химии. – 1983. – 29, № 1. – С. 123-127.
22. Полянский Н.Б., Смирнов Л.Д., Шведова А.А. и др. Влияние производных 3-оксипиридина на активность циклического аденозинмонофосфата // Вопр. мед. химии. – 1983. – 29, № 1. – С. 123-127.
23. Применение эмоксипина в лечении инсулинзависимого сахарного диабета / А.А. Нелаева, Э.А. Кашуба, Ю.И. Кардаков, Т.Д. Журавлева. – Тюмень, 1988. – 14 с.
24. Репин А.Н., Максимов И.В., Буймов Г.А. и др. Оценка кардиопротекторного действия эмоксипина при тромболитической реперфузии миокарда // Актуальные вопросы кардиологии. – Томск, 1993. – С. 86-91.
25. Репин А.Н., Марков В.А., Максимов И.В., Лаптев Б.И. Кардиопротекторное действие эмоксипина при тромболитической терапии инфаркта миокарда // Защита миокарда при ишемии и реперфузии. – Омск, 1993. – С. 33-35.
26. Смирнов Л.Д., Кузьмин В.И., Захарова Н.А. Пространственно-затрудненные 3-оксипиридины. Сообщение 2. Синтез и изучение антиокислительных свойств некоторых 2,6-диалкил-3-оксипиридинов и 2,6-диалкил-4-(диалкиламино)метил-3-оксипиридинов // Извещ. АМН СССР. Серия: химия. – 1963. – № 5. – С. 890-893.
27. Столяров В.А., Репин А.Н., Марков В.А. Антиагрегационная активность синтетического анти-

оксиданта эмоксипина // Защита миокарда при ишемии и реперфузии. – Омск, 1993. – С. 33-35.

28. Столяров В.А., Репин А.Н., Марков В.А. Антиагрегационная активность синтетического антиоксиданта эмоксипина // Эксперим. и клин. фармакол. – 1993. – **56**, № 2. – С. 35-36.

29. Храпова Е.В., Федорова Т.Н., Суслина В.Г. и др. Терапевтическая эффективность эмоксипина при хронической цереброваскулярной недостаточности // I Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. – М., 1992. – С. 142.

30. Шведова А.А. Роль процессов перекисного окисления липидов в повреждении мембранных структур сетчатки и использование антиоксидантов как средств химической профилактики: Дисс. ... д-ра. биол. наук. – Томск, 1986. – 303 с.

31. Benedict C.R. Neurohumoral aspects of heart failure // *Cardiol. Clin.* – 1994. – **12**, № 1. – P. 9-23.

32. Mirsalimi S.M., Qureshi F.S., Julian R.J., O'Brien P.J. Myocardial biochemical changes in furazolidone-induced cardiomyopathy // *J. of Compar. Pathol.* – 1990. – **102**, № 2. – P. 139-147.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ЭМОКСИПИНА НА ОРГАНИЗМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Р.О. Сабадышин

РОВЕНСКИЙ БАЗОВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

Резюме

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что эмоксипин способен ингибировать ферментативное и неферментативное перекисное окисление липидов (ПОЛ) в разных органах и тканях, стабилизировать фосфолипидный, жирнокислотный и белковый состав мембран при активации ПОЛ. Кардиопротекторная активность эмоксипина связана не только с имеющимися у него антирадикальными свойствами, но и с положительным влиянием на кровоснабжение и метаболизм ишемизированного миокарда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиоксиданты, эмоксипин, ишемия миокарда, перекисное окисление липидов.

METABOLIC ASPECTS OF EMOXYPIN EFFECT ON THE ORGANISM IN EXPERIMENT AND PRACTICAL TREATMENT OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

R.O.Sabadyshyn

RIVNE BASIC MEDICAL COLLEGE

Summary

Analysis of literary data testifies emoxypin to be able to inhibit fermentative and non-fermentative lipid peroxidation in different organs and tissues, to stabilize phospholipid, fatty-acid and protein membrane composition at activation of lipid peroxidation. Cardioprotive activity of emoxypin is connected not only with presence of antiradical qualities but also with positive effect on blood supply of ischemized myocardium.

KEY WORDS: antioxidant, emoxypin, myocardium ischemia, peroxidation.

Отримано 10.05.2000 р.

ЕЛЕКТРОФОРЕЗ БІЛКІВ МОЛОКА

В.Г. Юкало

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І. ПУЛЮЯ

Запропоновано метод фракціювання й ідентифікації білків молока. Він базується на використанні двох електрофоретичних систем. Електрофорез у лужній системі поліакриламідного гелю в присутності дисоціюючих агентів дозволяє ефективно розділити білки казеїнового комплексу відповідно до Міжнародної класифікації. Білки сироватки молока добре ідентифікуються за допомогою диск-електрофорезу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: казеїни, білки сироватки молока, електрофорез.

ВСТУП. Коров'яче молоко включає дві великі групи білків, що об'єднуються за здатністю розчинятися при слабкокислих значеннях рН. За визначенням Міжнародної комісії з номенклатури білків молока, фосфопротеїди, які осаджуються із знежиреного молока при рН 4,6 і температурі 20 °С, називають казеїнами. Білки, які при цьому залишаються в розчині, належать до білків сироватки молока [7]. Казеїни в молоці представлені чотирма головними фракціями, що відрізняються первинною структурою: α_{s1} -, α_{s2} -, β - і κ -казеїн. Крім того, α_s -казеїни можуть утворювати мінорні компоненти залежно від кількості фосфосеринових залишків.

Білки коров'ячого молока використовують у багатьох процесах медичної і харчової біотехнології, застосовують для підвищення біологічної цінності харчових продуктів, виготовлення деяких спеціальних видів харчування [11]. Продукти протеолізу казеїнів, а також окремі білки сироватки молока, володіють різними видами фізіологічної активності [3, 8].

Широке застосування і велике значення білків молока в харчуванні людини та медичній біотехнології зумовлюють необхідність існування методу, який би дозволяв швидко й ефективно розділяти та ідентифікувати білки казеїнового комплексу, а також сироватки молока. При цьому необхідно враховувати сучасні дані щодо їх фракційного складу і властивостей.

Відомі методи якісного та кількісного аналізу білків молока зводяться до іонообмінної хроматографії на ДЕАЕ-целюлозі, швидкої рідинної хроматографії (FPLC) та електрофорезу на крохмальному або поліакриламідному

© В.Г. Юкало – к.х.н., 2000.

гелі [5, 10]. Хроматографічні методи вимагають великих затрат часу або складного обладнання. Щодо білків молока, то навіть застосування сучасної швидкої рідинної хроматографії білків не дає можливості розділити окремі фракції α_s -казеїнів [6]. Проблеми електрофоретичного аналізу пов'язані з невдалим одночасним розділенням усіх білків молока, довготривалістю процесу або низькою ефективністю розділення мінорних казеїнів [9].

Метою даної роботи є підбір складу електрофоретичних систем і умов проведення електрофорезу для швидкого розділення та ідентифікації білкових фракцій коров'ячого молока.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Загальний казеїн коров'ячого молока виділяли шляхом переосадження збірного свіжого знежиреного молока в ізоелектричній точці (рН – 4,6). При виділенні загального казеїну передбачена інактивація природних протеолітичних ферментів молока шляхом екстракції в оцтовій кислоті при рН 4,0 [2]. Білки сироватки молока виділяли після осадження казеїнів і відділення низькомолекулярних компонентів [9]. Для електрофоретичного аналізу також використовували нативний міцелярний казеїн, який отримували при розшаруванні системи "знежирене молоко – пектин", як описано раніше [11].

Для ідентифікації білків на електрофореграмах застосовували гомогенні фракції α_{s1} - і β - казеїнів, виділені в нашій лабораторії за допомогою іонообмінної хроматографії на ДЕАЕ-целюлозі (DEAE-52, Serva) [2]. Усі препарати молочних білків ліофільно висушували і зберігали при температурі +4 °С.

Концентрацію білків у пробах визначали за поглинанням світла при довжині хвилі 280 нм на спектрофотометрі "СФ-46", використовуючи встановлені раніше коефіцієнти поглинання для різних фракцій молока [6].

Електрофорез білків проводили на пластинках поліакриламідного гелю в апараті Стадієра. Сам апарат, електрофоретичні камери і формери виготовлено в нашій лабораторії. Для електрофорезу в трубках поліакриламідного гелю використовували апарат фірми "Reanal" (Угорщина). Реактиви цієї ж фірми застосовували для приготування компонентів електрофоретичних систем.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Підбір єдиної електрофоретичної системи для аналізу всіх білків молока пов'язаний із значними труднощами. При спробі застосувати електрофоретичну систему з додецилсульфатом натрію було досягнуто низької ефективності розділення ряду білків. Насамперед це стосується близьких за своїми молекулярними масами казеїнів. Мінорні фракції α_s -казеїнів практично не розділяються. При використанні класичної системи для диск-електрофорезу кислих і нейтральних білків окремі білки казеїнового комплексу і сироватки молока мають дуже подібну електрофоретичну рухливість. Крім того, в такій системі можливі артефакти (утворення додаткових фракцій) внаслідок агрегації казеїнів. У системах із використанням однорідного гелю при високій концентрації сечовини білки сироватки молока змінюють електрофоретичну рухливість і маскуються на електрофореграмах численними смугами казеїнових фракцій. На рисунку 2 (2) показано результати спроби одночасного розділення білків казеїнового комплексу і сироватки молока. Аналіз електрофореграм свідчить про можливість використання системи диск-електрофорезу нейтральних і кислих білків для попередньої оцінки складу молочних білків.

Враховуючи сказане, білки молока доцільно аналізувати після їх розділення на казеїни і білки сироватки молока. Для цього ми оса-

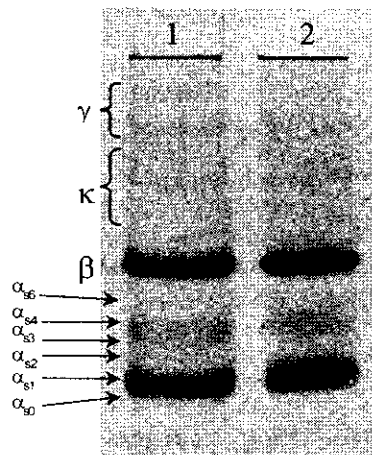


Рис. 1. Електрофореграма загального казеїну (1), казеїну, виділеного за допомогою пектину (2).

джували казеїни при рН 4,6, відмивали дистильованою водою і розчиняли при рН 7,5. Процедуру повторювали 2 рази. Після інактивації протеолітичних ферментів відмитий осад казеїнів розчиняли в буфері для проб відповідної електрофоретичної системи.

Найкращі результати під час розділення білків казеїнового комплексу було отримано при застосуванні лужної електрофоретичної системи однорідного гелю та дисоціюючих агентів (сечовини і β -меркаптоетанолу). На рисунку 1 (1, 2) показано електрофореграми загального казеїну та казеїну, виділеного в системі "знежирене молоко – пектин". Видно характерне розділення білків казеїнового комплексу коров'ячого молока. Добре ідентифікуються мінорні фракції α_{s1} - і α_{s2} -казеїнів, γ -казеїнів.

Відмінності запропонованої системи електрофорезу від описаної раніше стосуються насамперед складу гелю й електродного буфера. Концентрацію акриламіду зменшили до 3,375 %. Концентрацію метиленбісакриламіду вираховували за формулою Річардса. Крім того, в буфери для гелю і проб вводили 2-меркаптоетанол. Електродний буфер готували без сечовини. Повний склад буферів для приготування гелю і проведення електрофорезу такий:

Електродний буфер	Буфер для гелю	Буфер для проб
Трис - 6,09 г Трилон Б - 2,0 г Веронал - 11,0 г	Трис - 0,609 г Трилон Б - 0,2 г Веронал - 1,1 г 2-меркаптоетанол - 0,07 г Сечовина - 54 г	Трис - 30,5 мг Трилон Б - 10,0 мг Веронал - 55 мг 2-меркаптоетанол - 7,0 мг Сечовина - 13,5 г
Довести до 1000 мл водою	Довести до 100 мл водою	Довести до 50 мл водою

Значення рН буферних розчинів не повинно бути меншим 7,9. Електродний буфер перед використанням розводили у 2 рази. Для приготування гелю брали дві об'ємні частини

буфера: одну частину розчину акриламідів і метиленбісакриламідів й одну частину водного розчину персульфату амонію (ініціатор) та тетраетилметилендіаміну (каталізатор). Концентрацію ініціатора і каталізатора підбирали таким чином, щоб полімеризація акриламідів відбувалася протягом 30 хвилин.

Для аналізу загального казеїну 1 мг препарату розчиняли в 0,2 мл буфера для проб і додавали бромфеноловий синій як лідерний барвник. У комірку гелю наносили 5-15 мкл проби під електродний буфер. Густина проби значно перевищує густину електродного буфера, тому немає необхідності використовувати сахарозу або гліцерин. При акуратному внесенні проби формується тонка стартова лінія на дні комірки, що суттєво впливає на якість електрофореграми. Проба в комірці оточена з усіх боків гелем і не дотикається безпосередньо до стінок камери. Така будова комірки можлива при використанні під час полімеризації гелю в камері формера із звуженими на кінці виступами. Камеру для гелю (100×90×3 мм) склеюють із чотирьох скляних деталей за допомогою розплавленого парафіну. Перед внесенням проб проводили префорез при напрузі 100 В протягом 20-30 хвилин.

Вказані особливості запропонованої електрофоретичної системи дозволяють отримати якісні електрофореграми, на яких білки казеїнового комплексу розміщені згідно з Міжнародною класифікацією [7]. Час проведення електрофорезу становить 45-55 хвилин при напрузі 150 В, що в 2-5 разів менше, ніж у описаних раніше системах [4, 6].

Для розділення білків сироватки молока використовували систему диск-електрофорезу, за допомогою якої раніше аналізували білки сироватки крові людини [1]. Препарати білків розчиняли в електродному буфері й додавали сахарозу для збільшення густини проби. Результати аналізу наведено на рисунку 2.

На електрофореграмі видно характерні фракції білків сироватки молока (рис. 2(1)). При аналізі суміші електрофоретична рухливість

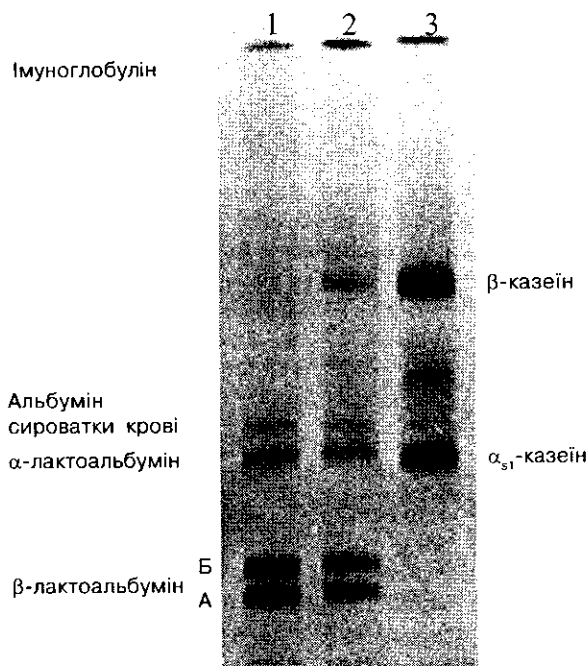


Рис. 2. Електрофореграма білків сироватки молока (1), суміші білків сироватки молока із загальним казеїном (2) і загального казеїну (3).

α_{s1} -казеїну і рухливість α -лактоальбуміну збігаються (рис. 2(2)). Крім того, альбумін сироватки крові за електрофоретичною рухливістю подібний до неідентифікованої мінорної фракції казеїну (рис. 2(3)).

ВИСНОВКИ. 1. Ефективна ідентифікація білків молока неможлива при використанні однієї системи електрофорезу у зв'язку з подібністю значень електрофоретичної рухливості й молекулярної маси окремих фракцій білків казеїнового комплексу і сироватки молока.

2. Швидкого та якісного розділення білків казеїнового комплексу відповідно до Міжнародної класифікації можна досягнути при застосуванні запропонованої в даній роботі лужної системи однорідного гелю. Білки сироватки молока добре ідентифікуються в класичній системі диск-електрофорезу нейтральних і кислих білків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Остерман Л.А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. – М.: Наука, 1985. – 536 с.
2. Юкало В.Г., Луговой Б.Л. Характеристика методів препаративного виділення β -казеїну // Експерим. та клін. фізіол. та біохім. – 1998. – № 3-4. – С. 26-29.
3. Юкало В.Г., Луговой Б.Л. Утворення антигіпертензивних пептидів при модельному протеолізі

β -казеїну // Фізіол. журн. – 2000. – № 3. – С. 78-83.

4. Юкало В.Г. Фракционный состав казеина // Известия вузов: Пищевая технология. – 1992. – № 1. – С. 18-19.

5. Christensen T.M.E., Munksgaard L. Quantitative fractionation of casein by precipitation or ion exchange chromatography // Milchwissenschaft. – 1989. – 44, № 8. – P. 480-484.

6. Davies D.T., Law J.R. Quantitative fractionation of casein mixture by fast protein liquid chromatography // J. Dairy Res. – 1987. – **54**, № 3. – P. 369-376.

7. Eigel W.N., Butler J.E., Ernstrom C.A. et al. Nomenclature of Proteins of cow's milk: Fifth Revision // J. Dairy Sci. – 1984. – **64**, № 8 – P. 1599-1631.

8. Fiat A.M., Miglior-Samour P., Jolles P. et al. Biologically active peptides from milk proteins with emphasis on two examples concerning antithrombotic and immunomodulating activities // J. Dairy Sci. – 1993. – **76**, № 1. – P. 301-310.

9. Ng-Kwai-Hang K.F., Krocke E.M. Rapid separating and quantification of major caseins and whey proteins of bovine milk by polyacrylamide gel electrophoresis // J. Dairy Sci. – 1984. – **67**, № 12. – P. 3052-3056.

10. Ribadeau-Dumas B., Grappin R. Milk protein analysis // Lait. – 1989. – **69**, № 5. – P. 357-416.

11. Tolstoguzov V.B. Some physico-chemical aspects of protein processing in foods. Multi-component gels // Food hydrocolloids. – 1995. – **9**, № 4. – P. 317-332.

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ МОЛОКА

В.Г. Юкало

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. ПУЛЮЯ

Резюме

Предложен метод фракционирования и идентификации белков молока. Он базируется на использовании двух электрофоретических систем. Электрофорез в щелочной системе полиакриламидного геля в присутствии диссоциирующих агентов позволяет эффективно разделить белки казеинового комплекса в соответствии с Международной классификацией. Белки сыворотки молока хорошо идентифицируются с помощью диск-электрофореза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: казеины, белки сыворотки молока, электрофорез.

ELECTROPHORESIS OF MILK PROTEINS

V.H. Yukalo

TERNOPIIL STATE TECHNICAL UNIVERSITY BY I. PULYUI

Summary

Method of fractionation and identification of milk protein has been proposed. The method is based on the usage of two electrophoretic systems. It was shown that basic polyacrylamide gel electrophoretic system with dissociative agents permits to separate effectively casein complex proteins according to International classification. Good identification of milk serum proteins was achieved with the help of disc-electrophoresis.

KEY WORDS: caseins, milk serum proteins, electrophoresis.

Отримано 26.09.2000 р.

ДЛЯ ОТРИМАННЯ ОПЕРАТИВНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ЗВЕРТАЙТЕСЯ ДО НАШОЇ
СТОРІНКИ В ІНТЕРНЕТІ:

[HTTP://WWW.TDMA.SSFT.TERNOPIIL.UA/JOURNALS](http://www.tdma.ssft.ternopil.ua/journals)