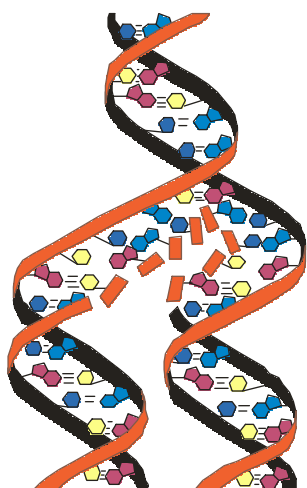


Академія медичних наук України
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Українська Академія наук національного прогресу

МЕДИЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*Academy of Medical Sciences of Ukraine
Ternopil State Medical Academy by I.Ya. Horbachevsky
National Medical University by O.O. Bogomolets
Ukrainian Academy of Sciences of National Progress*

MEDICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

1 TOM 4
2002

- ❖ *Молекулярні механізми розвитку патології*
- ❖ *Біохімія у діагностиці та лікуванні*
- ❖ *Біохімія серцево-судинних хвороб*
- ❖ *Біохімічна гепатологія та нефрологія*
- ❖ *Біохімія ендокринних хвороб*
- ❖ *Патохімія спадкових хвороб*
- ❖ *Патохімія екстремальних станів*
- ❖ *Біохімія в хірургічній клініці*
- ❖ *Нейрохімія та патохімія головного мозку*
- ❖ *Імунохімія*
- ❖ *Біохімія радіаційних уражень*
- ❖ *Біохімічні аспекти моделювання патологічних процесів*
- ❖ *Ксенобіохімія*
- ❖ *Методи біохімічних досліджень*
- ❖ *Історія біохімії*
- ❖ *Проблеми і досвід викладання біологічної та медичної хімії*
- ❖ *Інформація, хроніка, ювілеї*

- ❖ *Molecular Mechanisms of Pathology Development*
- ❖ *Biochemistry in Diagnostics and Treatment*
- ❖ *Biochemistry of Cardiovascular Diseases*
- ❖ *Biochemical Hepatology and Nephrology*
- ❖ *Biochemistry of Endocrinopathy*
- ❖ *Pathochemistry of Hereditary Diseases*
- ❖ *Pathochemistry of Extremal States*
- ❖ *Biochemistry in Surgical Clinics*
- ❖ *Neurochemistry and Pathochemistry of Cerebrum*
- ❖ *Immunochemistry*
- ❖ *Biochemistry of Radiation Injuries*
- ❖ *Biochemical Aspects of Simulation of Pathologic Processes*
- ❖ *Xenobiochemistry*
- ❖ *Methods of Biochemical Investigations*
- ❖ *History of Biochemistry*
- ❖ *Problems and Experience of Biological and Medical Chemistry Teaching*
- ❖ *Information, Chronicle, Jubilees*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 1681-2557

Виходить з 1999 року
Published since 1999

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія KB № 3647
Certificate of state registration: series KB № 3647

Передплатний індекс: 22869
Subscription index: 22869

Відповідно до постанови Президії ВАК України № 1-05/7 від 09.06.1999 р. журнал "Медична хімія" внесений до переліку фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата медичних, фармацевтичних і біологічних наук.

Журнал "Медична хімія" акредитований науково-видавничою радою Президії АМН України (лист № 02-17/1341 від 25.10.2001 р.).

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:
Журнал "Медична хімія"
Видавництво "Укрмедкнига"
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль
УКРАЇНА

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:
Journal "Medical Chemistry"
Publishing House "Ukrmedknyga"
Maidan Voli, 1
46001, Ternopil
UKRAINE

Tel.: (0352) 22-97-29
(0352) 25-47-84

Fax: (0352) 22-41-83
E-mail: korda@tdma.edu.te.ua
<http://tdma.edu.te.ua>

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Медична хімія" посилання на журнал обов'язкове.

© Науковий журнал "Медична хімія"
© Scientific Journal "Medical Chemistry"

Зміст

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Запорожан В.М., Гоженко А.І., Долوماتов С.І., Москаленко Т.Я., Якименко Л.В., Амбросійчук О.В.* (Одеса) МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЖІНОК ЗА ЕКСКРЕЦІЄЮ АНТИПІРИНУ В УМОВАХ ВОДНО-СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ 5
- Попова Л.Д., Жуков В.І.* (Харків) ВПЛИВ НІКОТИНАМІДУ НА ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ 9
- Олійник С.А.* (Київ) КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ УФІБРАТУ З КОМПОНЕНТАМИ БІОМЕМБРАН, ІНШИМИ БІОЛІГАНДАМИ, СОЛЯМИ МЕТАЛІВ ТА ДЕЯКИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ 13
- Кліщ І.М., Корда М.М., Бойчук А.В.* (Тернопіль) ВИКОРИСТАННЯ ХОЛІНФОСФАТИДНИХ ЛІПОСОМ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ, УРАЖЕНИХ ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ 17
- Негрич Т.І.* (Львів) ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛІКОЛІПІДНОЇ ФРАКЦІЇ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ 21
- Бульса М.Г.* (Щецин, Польща) ВПЛИВ КУРІННЯ ТЮТЮНУ, АЛКОГОЛЮ ТА ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ МАТКИ БЕЗ ПРИДАТКІВ У ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ 26
- Юкало В.Г.* (Тернопіль) ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОТЕОЛІЗУ α_{S1} -КАЗЕЇНУ ЛАКТОКОКАМИ З МЕТОЮ ОДЕРЖАННЯ ФІЗІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ ПЕПТИДІВ 33
- Шукурллаєв К.Ш.* (Ургенч, Узбекистан) ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИ-ЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ N-(М-ІОД-БЕНЗОІЛ)-N-МЕТІОНІЛ ТІОСЕЧОВИНИ 37
- Зупанець І.А., Бездітко Н.В.* (Харків) ВПЛИВ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПРОНИКНИХ ТРАВМАХ РОГІВКИ 42
- Гонський Я.І., Кубант Р.М., Корда М.М., Шуліга О.В.* (Тернопіль) КОРЕКЦІЯ УНІТІОЛОМ ПОРУШЕНЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ТА ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧУВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ 46

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Білозоров О.П.* (Харків) АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ПРОЦЕСИНГУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ IN VITRO 50

Contents

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Zaporozhan V.M., Gozhenko A.I., Dolomatov S.I., Moskalenko T.Ya., Yakymenko L.V., Ambrosiychuk O.V.* (Odesa) THE DIAGNOSTIC METHOD OF FETOPLACENTIC INSUFFICIENCY IN WOMEN BY ANTIPIRIN EXCRETION IN AQUEOUS-ELECTROLYTIC LOADING CONDITIONS 5
- Popova L.D., Zhukov V.I.* (Kharkiv) THE INFLUENCE OF NICOTINAMIDE ON THE CATECHOLAMINE CONTENTS IN BRAIN OF RATS WITH DIFFERENT SEIZURE SUSCEPTIBILITY 9
- Oliynyk S.A.* (Kyiv) COMPLEX-MAKING OF UFIBRAT WITH BIOMEMBRANE COMPONENTS, OTHER BIOLIGANDS, METAL SALTS AND SOME DRUGS 13
- Klishch I.M., Korda M.M., Boychuk A.V.* (Ternopil) APPLICATION OF PHOSPHATIDYLCHOLINE LIPOSOMES FOR CORRECTION OF LIVER MITOCHONDRIA FUNCTIONAL DISTURBANCES IN RATS OF DIFFERENT AGE, INTOXICATED BY TETRACHLORMETHANE 17
- Nehrych T.I.* (Lviv) THE DIAGNOSTIC ROLE OF GLICOLIPID FRACTION INVESTIGATION IN BLOOD SERUM IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS 21
- Bulsa M.H.* (Schecin, Poland) SMOKING, ALCOHOL AND PHYSICAL TRAINING INFLUENCE ON LIPID METABOLISM AFTER HYSTERECTOMY WITHOUT APPENDAGES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE 26
- Yukalo V.H.* (Ternopil) INTENSIFICATION OF PROTEOLYSIS OF α_{S1} -CASEIN BY LACTOCOCCI WITH THE AIM OF OBTAINING PHYSIOLOGIC-ACTIVE PEPTIDES 33
- Shukurllayev K.Sh.* (Urgench, Uzbekistan) EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF N-(M-IODBENZOIL)-N-METHIONIL OF THIOUREA 37
- Zupanetz I.A., Bezdetko N.V.* (Kharkiv) INFLUENCE OF LOCAL APPLICATION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM AT EXPERIMENTAL PENETRATING TRAUMAS OF THE CORNEA 42
- Honsky Ya.I., Kubant R.M., Korda M.M., Shuliga O.V.* (Ternopil) UNITHIOL CORRECTION OF THE FREE RADICAL AND MITOCHONDRIAL OXIDATION PROCESSES IN RATS WITH THE TOXIC LIVER INJURY 46

BRIEF REPORTS

- Bilozorov O.P.* (Kharkiv) ANALYSIS OF SOME INDICES OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES PROCESSING IN VITRO 50

<i>Яковлева Л.В., Горбань Є.М., Сахарова Т.С.</i> (Харків) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕЛАГОТАНІН-ВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ДЕЯКІ ЛАНКИ АТЕРОГЕНЕЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ У КРОЛІВ	53	<i>Yakovleva L.V., Gorban E.N., Sakharova T.S.</i> (Kharkiv) INVESTIGATION OF ELLAGOTANNIN-CONTAINING DRUGS INFLUENCE ON SOME LINKS OF ATHEROGENESIS AT EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS IN RABBITS
<i>Луценко Р.В.</i> (Полтава) ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДНОЇ ДІЇ ПІРАЦЕТАМУ В ДОСЛІДАХ IN VITRO	56	<i>Lutsenko R.V.</i> (Poltava) PECULIARITIES OF PIRACETAM ANTIOXIDANT EFFECT IN EXPERIMENTS IN VITRO
<i>Галникіна С.О.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ ЕСТРОГЕЛЮ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ІЗ ПОСТКАСТРАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ	59	<i>Galnykina S.O.</i> (Ternopil) INFLUENCE OF ESTROGEL ON LIPOPEROXYDATION AND ANTYOXIDANT PROTECT SYSTEM ON LABORATORY ANIMALS WITH SURGERY MENOPAUSE
<i>Гіріна О.М., Пилипчак О.М., Брюзгіна Т.С.</i> (Київ) ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЖИРНОКИСЛОТНИХ СПЕКТРІВ У ХВОРИХ НА ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ	62	<i>Hyrina O.M., Pylypchak O.M., Brusgina T.S.</i> (Kyiv) VARIABILITY OF THE FATTY ACIDS SPECTRUM IN PATIENTS WITH CARDIOSCLEROSIS AFTER MIOCARDIAL INFARCTION
<i>Герасимова О.О., Яковлева Л.В.</i> (Харків) КОРЕКЦІЯ МЕМБРАННИХ ПОРУШЕНЬ, ВИКЛИКАНИХ ТЕТРАЦИКЛИНОМ, ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО РОСЛИННОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПІФЛАМІНУ	65	<i>Gerasymova O.O., Yakovlieva L.V.</i> (Kharkiv) CORRECTION OF THE MEMBRANE DISORDERS CAUSED BY TETRACYCLINE BY MEANS OF NEW PHYTOHEPATOPROTECTOR PIFLAMIN
<i>Чепель П.В., Панасенко О.І., Буряк В.П., Книш Є.Г., Гайдаш В.І.</i> (Запоріжжя) 1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-5-ТІОЦЕТОВІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЕФІРИ ЯК БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ	68	<i>Chepel P.V., Panasenko O.I., Buriak V.P., Knysh Ye.H., Gaidash V.I.</i> (Zaporizhzhia) 1,2,4-TRIAZOLIL-5-THIOACETIC ACIDS AND THEIR AETHERS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS
<i>Хміль С.В., Петрух Л.І., Кравець Т.В.</i> (Тернопіль, Львів, Рівне) КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ЖІНОК З ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ФЛУРЕНІЗИДУ	71	<i>Khmil S.V., Petruh L.I., Kravets T.V.</i> (Ternopil, Lviv, Rivne) CORRECTION OF DISTURBANCES OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN WOMEN WITH RISK FACTORS OF SEPTIC COMPLICATIONS AFTER CAESARIAN SECTION OPERATION BY MEANS OF FLURENIZID
<i>Дівоча В.А., Михальчук В.М.</i> (Одеса) ТРИПСИНОПОДІБНІ ПРОТЕАЗИ КРОВІ ЛЮДИНИ – ОСНОВА ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ	74	<i>Divocha V.A., Mykhalchuk V.M.</i> (Odesa) TRYPSIN-SIMILAR PROTEASES OF HUMAN BLOOD ARE BASIS FOR OBTAINING OF ANTIVIRAL REMEDIES
<i>Горішна О.В.</i> (Полтава) КОМПЛЕКСНА ЕКОЛОГІЧНА ТА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТГЕМОГЛОБІНЕМІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА НІТРАТНОЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ	77	<i>Gorishna O.V.</i> (Poltava) COMPLEX ECOLOGICAL AND MEDICO-BIOLOGICAL CORRECTION OF METHHEMOGLOBINEMIA IN CHILDREN WHO LIVE ON THE NITRATE-POLLUTED TERRITORIES
<i>Христич Т.М.</i> (Чернівці) ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ГЕРІАТРИЧНИХ ХВОРИХ: ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ	80	<i>Khrystych T.M.</i> (Chernivtsi) CHRONIC PANCREATITIS IN GERIATRIC PATIENTS: PECULIARITIES OF LIPIDS PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM STATE
ОГЛЯДИ		REVIEWS
<i>Швед А.М.</i> (Тернопіль) БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ РЕТИНОПАТІЙ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ВОБЕНЗИМОМ І МОЕКСИПРИЛОМ	83	<i>Shved A.M.</i> (Ternopil) BIOCHEMICAL MECHANISMS IN DEVELOPMENT OF DIABETIC RETHYNOPATHIES AND THEIR CORRECTION BY WOBENZYM AND MOEXYPRIL
<i>Луговий Б.Л.</i> (Тернопіль) БІЛКИ СИРОВАТКИ МОЛОКА ЯК ПОПЕРЕДНИКИ ЛАКТОКІНІНІВ	89	<i>Luhovy B.L.</i> (Ternopil) THE MILK WHEY PROTEINS AS PRECURSORS OF LACTOKININS

МЕТОД ДІАГНОСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЖІНОК ЗА ЕКСКРЕЦІЄЮ АНТИПІРИНУ В УМОВАХ ВОДНО-СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ

**В.М. Запорожан, А.І. Гоженко, С.І. Долوماتов, Т.Я. Москаленко,
Л.В. Якименко, О.В. Амбросійчук**
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Метою досліджень була розробка ефективного тесту ранньої діагностики фетоплацентарної недостатності, який базується на визначенні ниркового кліренсу антипірину. Нами аналізувався нирковий кліренс антипірину в здорових невагітних жінок, у вагітних за умов фізіологічного перебігу вагітності та у вагітних із фетоплацентарною недостатністю. Метод ранньої діагностики фетоплацентарної недостатності в жінок полягав у визначенні величини ниркової екскреції нетрансформованого антипірину при 0,5 % водно-сольовому навантаженні. На підставі зіставлення міжгрупових відмінностей концентрації антипірину в пробах слини і ниркової екскреції антипірину ми дійшли висновку про те, що виникнення фетоплацентарної недостатності супроводжується прискоренням кліренсу антипірину з організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кліренс антипірину, вагітні жінки, фетоплацентарна недостатність, нирки.

ВСТУП. Стан вагітності в жінок супроводжується суттєвою перебудовою багатьох біохімічних процесів в організмі. Зокрема, під час вагітності відбуваються закономірні зміни активності цитохром-Р-450-залежної монооксигеназної системи [6]. Монооксигенази гепатоцитів та нефроцитів є важливим елементом механізму, що забезпечує біотрансформацію органічних сполук ендogenous та екзогенного походження [4]. Досить поширеним методом непрямого визначення активності монооксигеназ *in vivo* є антипіриновий тест, який визнають цілком надійним показником стану названих ферментних систем у вагітних жінок і перспективним тест-маркером кінетики багатьох фармакологічних препаратів під час вагітності [2]. З іншого боку, ускладнення перебігу вагітності внаслідок виникнення фетоплацентарної недостатності (ФПН) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Зважаючи на тісний взаємозв'язок монооксигеназних систем із метаболізмом стероїдних гормонів [4], а також на важливу роль статевих гормонів у забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності, нами було

висунуто припущення про наявність певних порушень адаптації монооксигеназних систем, яка забезпечує оптимальне функціонування фетоплацентарного комплексу.

Мета роботи – розробка доступного ефективного методу, який дозволяє в стандартизованих умовах проводити ранню діагностику фетоплацентарної недостатності за нирковою екскрецією антипірину.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Нами було проведено обстеження 29 жінок у 2 і 3 триместрах вагітності. У 15 жінок ускладнень вагітності не спостерігалось (1-а група), у 14 зареєстровано симптоми фетоплацентарної недостатності (2-а група). До групи порівняння ввійшли 15 жінок віком від 20 до 35 років, які не мали хронічних соматичних захворювань. Вагітні 2-ї групи за віком розподілялись таким чином: від 18 до 20 років – 1 жінка, від 21 до 25 років – 6 жінок, від 26 до 30 років – 5 жінок, понад 31 рік – 2 жінки.

Різноманітні дитячі інфекції були у 12 жінок, із них на кір хворіли 8 вагітних, на скарлатину – 11, на вітряну віспу – 12, на епідемічний паротит – 3. Не хворіли 2 вагітні. З перенесених захворювань дорослого віку спостерігались: грип – у 12 жінок, часті ангіни – у 3. Екстрагенітальна патологія були в 10 вагітних, а саме:

© В.М. Запорожан – акад. АМН України, д.м.н., проф., А.І. Гоженко – д.м.н., проф., С.І. Долوماتов, Т.Я. Москаленко – к.м.н., Л.В. Якименко, О.В. Амбросійчук, 2002.

епідемічний зуб I ступеня – у 3 жінок, вегетосудинна дистонія за кардинальним типом – у 2, пролапс мітрального клапана I ступеня – у 1, міопія середнього ступеня та ангіопатія сітківки – у 2. Виконано холецистектомію та операцію на яєчниках 1 вагітній.

При аналізі менструальної функції виявлено, що з 11 років менархе було в 1 вагітної, з 12 років – у 3, з 13 років – у 8, з 14 років – у 2. Порушення менструальної функції спостерігалось у 5 жінок: гіперполіменорея – у 2 та дисменорея – у 3.

Із загальної кількості вагітних, яких обстежували, 5 жінок завагітніли вперше. Теперішня вагітність є другою у 9 осіб, медичні аборти до 12 тижнів спостерігались у 5 вагітних, мимовільні аборти до 12 тижнів – у 2, пізній мимовільний аборт у 25-26 тижнів – в анемнезі однієї вагітної.

Перебіг вагітності прослідковано у 14 жінок 2-ї групи. Найбільш частими ускладненнями цієї групи є: анемія вагітних I ступеня – 7 жінок, анемія II ступеня – 2 жінки, загроза переривання в ранній термін – 7 жінок, з них істміко-цервікальна недостатність спостерігалась у 6 вагітних, загроза переривання в пізній термін – у 6. Ранній гестоз був у 5 вагітних, прееклампсія легкого ступеня – у 3, фетоплацентарна недостатність – у 14. Імунізація за АВ(0) спостерігалась у 2 жінок, 4 вагітні мали 0(1) групу крові, резус-негативна належність крові без наявності антитіл була у 3-х вагітних.

Як свідчать дані УЗД, фетоплацентарну недостатність діагностовано в 6 вагітних, порушення матково-плацентарного кровотоку, за даними Dopler, було у 2 вагітних, гіпертрофія і гіпотрофія плаценти – в 6, наявність ехонегативних включень – у 1. Народили у строк 8 жінок, із них кесарів розтин було проведено 3-м вагітним через великий плід.

Дослідження проводили амбулаторно: в 7.00 натще збирали нічну сечу і зразки слини. Разову дозу антипірину (10 мг на 1 кг маси тіла) пацієнтки запивали 2-3 ковтками води, полоскали ротову порожнину. В 8.00 випивали

0,25 % розчин хлориду натрію з розрахунку 0,5 % від маси тіла і впродовж години знаходилися в сидячому положенні. Через 60 хвилин жінки активно спорожняли сечовий міхур і збирали другу порцію слини. Наступні проби слини збирали з інтервалом в 1 годину протягом 3 годин (усього 5 проб слини від кожної пацієнтки).

Концентрацію антипірину в слині й сечі визначали фотометричним методом за реакцією з нітритом натрію [1] на спектрофотометрі СФ-46 ($\lambda=350$ нм). Концентрацію антипірину в слині прирівнювали до концентрації речовини в позаклітинній рідині [5], екскрецію антипірину із сечею розраховували на підставі даних про його вміст у сечі та величину діурезу за 1 годину за умов водно-сольового навантаження.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента за загальноновизнаним методом

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблиці 1 наведено дані про залежність вмісту антипірину в слині від часу. Результати досліджень показують, що існує певна міжгрупова специфіка щодо абсолютних величин концентрації даної речовини та динаміки її змін від часу: максимального значення концентрація антипірину в слині вагітних жінок досягала в пробах, що були зібрані через 3 години після прийняття препарату. При цьому в групі здорових вагітних концентрація антипірину перевищувала аналогічний показник у вагітних з ФПН на 44 %. Максимальну концентрацію антипірину в слині невагітних жінок зареєстровано через 2 години після прийняття препарату. Її величина була на рівні групи здорових вагітних жінок і на 39 % більшою, ніж у вагітних жінок із симптомами ФПН. Слід відзначити, що концентрація антипірину в усіх пробах слини здорових вагітних жінок була більш високою, порівняно з аналогічними показниками групи вагітних із ФПН, а також із вмістом антипірину в слині невагітних жінок у пробах слини на 3, 4 і 5 год після приймання препарату.

Таблиця 1 – **Динаміка вмісту антипірину в слині невагітних, здорових вагітних і вагітних із ФПН ($M \pm m$)**

Групи пацієнтів	Концентрація антипірину в слині після приймання препарату, мкг на 1 мл			
	через 2 год	через 3 год	через 4 год	через 5 год
Невагітні жінки, n=14	12,45±0,59	11,31±0,47	9,92±0,47	8,62±0,54
Здорові вагітні, n=16	12,72±0,87 $p_2 < 0,01$	13,48±0,44 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	12,42±0,53 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	12,18±0,37 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$
Вагітні з ФПН, n=15	8,99±0,65	9,64±0,63	9,88±0,59	8,18±0,64

Примітка. n – кількість пацієнтів у групі;

p_1 – показник достовірності відмінностей, порівняно з невагітними жінками;

p_2 – показник достовірності відмінностей, порівняно із вагітними з ФПН.

Таблиця 2 – Показники ниркової екскреції антипірину за умов водно-сольового навантаження через 2 години після прийняття препарату ($M \pm m$)

Групи пацієнтів	Екскреція антипірину, мг за 1 год	Величина діурезу через 1 годину після водно-сольового навантаження, мг за 1 год
Невагітні жінки, n=14	2,99±0,39	141±19
Здорові вагітні, n=16	1,39±0,12 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,05$	85±15 $p_1 < 0,05, p_2 < 0,05$
Вагітні з ФПН, n=15	2,95±0,25	131±11

Примітка. n – кількість пацієнтів у групі;

p_1 – показник достовірності відмінностей, порівняно з невагітними жінками;

p_2 – показник достовірності відмінностей, порівняно з вагітними з ФПН.

Визначення концентрації антипірину в сечі, яку збирали після водно-сольового навантаження, показали, що ниркова екскреція антипірину у вагітних з діагнозом ФПН та невагітних жінок була приблизно однаковою й у 2,2 рази більшою, ніж у здорових вагітних. Величини діурезу за умов водно-сольового навантаження мали аналогічну динаміку: більш високі показники в групах невагітних жінок і вагітних із ФПН – 134 і 141 мл за 1 год відповідно проти 85 мл за 1 год в здорових вагітних.

Дані літератури свідчать про те, що основним місцем метаболічних перетворень антипірину є монооксигеназні системи гепатоцитів. Внаслідок біотрансформації препарату утворюються, головним чином, дві речовини – 3-гідроксиметил-антипірин і 4-гідрокси-антипірин, на долю яких припадає приблизно 70 % кінцевих продуктів метаболізму антипірину. Проте в нормі 2-5 % препарату уникає біотрансформації й екскретується в незмінному стані [3]. Фотометрично антипірин визначається у формі 4-нітрозозоантипірину, який утворюється в кислому середовищі під час реакції з нітридом натрію [1], а його концентрація в рідких середовищах організму є непрямим індикатором загальної кількості води. Отже, можна припустити, що на кліренс речовини, крім біотрансформації монооксигеназними системами, може вплинути стан водовидільної функції нирок (Л.Б. Заводник, 1989). Однак зіставлення концентрації речовини в пробах слини з показниками діурезу за умов водно-сольового навантаження не підтверджують такого припущення. На тлі приблизно однакових значень діурезу в групі невагітних жінок і вагітних із ФПН ми відзначаємо суттєві

розбіжності показників концентрації антипірину в пробах слини. У літературі є повідомлення про те, що порушення функціонального стану печінки можуть призводити до зростання ниркової екскреції нетрансформованих маркерів функціонального стану гепатоцитів [7]. Зокрема, кількість антипірину, що екскретується через нирки в незмінному вигляді, в людини може залежати від рівня метаболічних процесів у організмі й показників активності фенobarбітал-індукованого цитохрому P-450 [3].

ВИСНОВОК. Результати порівняльного аналізу вмісту антипірину в пробах слини здорових вагітних і невагітних жінок збігаються з даними літератури про те, що в другій половині терміну вагітності відбувається фізіологічне зниження потужності цитохрому P-450-залежних монооксигеназних систем. Нами вперше показано, що виникнення фетоплацентарної недостатності супроводжується прискоренням кліренсу антипірину з організму. Ми пропонуємо метод ранньої діагностики фетоплацентарної недостатності в жінок, який полягає у визначенні величини ниркової екскреції нетрансформованого антипірину за умов 0,5 % водно-сольового навантаження. Цей метод є простим, результати досліджень характеризуються надійним відтворенням, умови його застосування забезпечують стандартність виконання, він не потребує тривалих спостережень і вплив артефактів на результати досліджень є мінімальним. За нашими даними, припустимою величиною ниркової екскреції антипірину слід вважати до 2 мг за 60 хвилин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В.С. Биохимическая фотометрия. – М.: АН СССР, 1957. – С. 676-677.
2. Асымбекова Г.У. Проспективное изучение фармакокинетики антипирина при беременности // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 2. – С. 19-22.

3. Заводник Л.Б., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма // Фармакол. и токсикол. – 1989. – 52, № 3. – С. 95-101.

4. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.

5. Неделькина С.В., Дианова И.И., Субботина Р.С., Салганик Р.И. Непрямой метод определения активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, и его применение в

клинике // Вопр. мед. хим. – 1977. – 23, № 6. – С. 844-847.

6. Новиков В.Д., Горбачев Е.М. Беременность и токсиканты. – Новосибирск: СО Наука, 1986. – 160 с.

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

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН ПО ЭКСКРЕЦИИ АНТИПИРИНА В УСЛОВИЯХ ВОДНО-СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

**В.Н. Запорожан, А.И. Гоженко, С.И. Доломатов,
Т.Я. Москаленко, Л.В. Якименко, Е.В. Амбросийчук**
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Целью исследований являлась разработка эффективного теста ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности, основанного на определении почечного клиренса антипирина. Нами анализировался почечный клиренс антипирина у здоровых небеременных женщин, у беременных в условиях физиологического течения беременности и у беременных с фетоплацентарной недостаточностью. В статье описан метод ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности у женщин, который заключается в определении величины почечной экскреции нетрансформированного антипирина при 0,5 % водно-солевой нагрузке. На основании сопоставления межгрупповых отличий концентрации антипирина в пробах слюны и почечной экскреции антипирина мы сделали вывод о том, что возникновение фетоплацентарной недостаточности сопровождается ускорением клиренса антипирина из организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиренс антипирина, беременные женщины, фетоплацентарная недостаточность, почки.

THE DIAGNOSTIC METHOD OF FETOPLACENTIC INSUFFICIENCY IN WOMEN BY ANTIPIRIN EXCRETION IN AQUEOUS-ELECTROLYTIC LOADING CONDITIONS

**V.M. Zaporozhan, A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov,
T.Ya. Moskalenko, L.V. Yakymenko, O.V. Ambrosiychuk**
ODESA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The purpose of the work was to elaborate the effective test of early diagnostic of fetoplacentic insufficiency based on the renal antipirin clearance determination. We analysed renal antipirin clearance of healthy non-pregnant women, of pregnant women in the conditions of physiologic course of pregnancy and of pregnant women with fetoplacentic insufficiency. We offered the method of early diagnostic of fetoplacentic insufficiency which consists in the determination of the size of renal excretion of non-transformed antipirin at 0,5 % aqueous-electrolytic loading conditions. On the basis of comparison of intergroup differences of antipirin in the saliva tests and renal antipirin excretion, authors made the conclusion that the fetoplacentic insufficiency origin is being accompanied by the fastening of antipirin clearance from the organism.

KEY WORDS: antipirin clearance, pregnancy, fetoplacentic insufficiency, kidneys.

Отримано 29.10.2001 р.

Адреса для листування: А.І. Гоженко, кафедра загальної та клінічної патфізіології, Одеський державний медичний університет, пров. Валіховський, 2, Одеса, 65026, Україна.

ВПЛИВ НІКОТИНАМІДУ НА ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ

Л.Д. Попова, В.І. Жуков

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Вивчено вплив нікотинаміду на вміст катехоламінів у головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності. У головному мозку тварин з високою судомною готовністю виявлено зниження вмісту норадреналіну та збільшення коефіцієнта співвідношення дофаміну до норадреналіну. Нікотинамід підвищував концентрацію катехоламінів у головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності, повністю усуваючи різницю між групами як у вмісті досліджуваних показників, так і в співвідношенні дофаміну до норадреналіну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **нікотинамід, катехоламіни, дофамін, норадреналін, судомна готовність.**

ВСТУП. Нікотинамід належить важлива роль у регуляції епілептогенезу в мозку та підтриманні діяльності антиепілептичної системи. Ці ефекти нікотинаміду можуть здійснюватись завдяки різним механізмам. Зокрема, нікотинамід може специфічно зв'язуватись з бензодіазепіновими рецепторами, пригнічуючи епілептиформну активність шляхом активації ГАМК-ергічного апарату та гальмівного контролю ГАМК [2, 3].

Є дані літератури про вплив нікотинаміду на активність триптофанпіролази печінки [7, 8], ферменту, що лімітує кінуреніновий шлях обміну триптофану. У зв'язку з посиленням кінуренінового шляху [5] та підвищенням активності триптофанпіролази печінки [7] у щурів з високою судомною готовністю, проти-епілептична дія нікотинаміду може частково реалізуватись саме через цю систему.

Оскільки нікотинамід є попередником НАД та НАДФ, а вони, у свою чергу, – коферментами ферментних систем метаболізму багатьох нейротрансмітерів, у тому числі катехоламінів, метою нашого дослідження було вивчення впливу нікотинаміду на вміст норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) та їх попередника тирозину в головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на 30 щурах лінії Вістар, тестованих за чутливістю до аудіогенного подразника [1]. Використовували звуковий подразник (дзвінок) © Л.Д. Попова – к.б.н., В.І. Жуков – д.м.н., проф., 2002.

силою 96 дБ. Тривалість дії звуку – 120 с. Із загальної популяції щурів було відібрано 2 групи: з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. Тварин використовували в експерименті через 2 тижні після тестування. Частина щурів з різним рівнем судомної готовності протягом 2-х тижнів утримувалась на раціоні, що містив 75 мг нікотинаміду на 1 кг маси тіла на добу. Вибрана доза нікотинаміду була в 4-7 разів меншою, порівняно з дозою, що вводилась іншими авторами [3], й узгоджувалась з фізіологічним рівнем НАД в організмі щурів.

Після декапітації у тварин препарували головний мозок. Досліджували такі відділи головного мозку: кору великих півкуль, гіпоталамус, мозочок та стовбур мозку. Вміст тирозину, НА та ДА визначали за методом [10]. Розділення проводили на КМЦ типу СМ-52 фірми "Whatman Biochemical" (Англія). КМЦ-колонку врівноважували 0,01 М фосфатним буфером (рН=6,2) та наносили нейтралізований тканинний екстракт у кількості 1-4 мл. Елюцію тирозину проводили при кімнатній температурі 15 мл 0,01 М фосфатного буфера (рН=6,2), елюцію НА та ДА – 15 мл 0,03 М фосфатного буфера рН=6,2).

Спектрофлуориметричне визначення біогенних амінів та їх попередника здійснювали на спектрофлуориметрі МПФ-4А фірми "Хітачі". Рівень тирозину визначали за власною люмінесценцією (довжина хвилі збудження – 285 нм, довжина хвилі люмінесценції – 315 нм). Вміст НА та ДА вивчали після окиснення кате-

холамінів [12]. Хвилі збудження та люмінесценції склали для НА 395/485, для ДА – 330/375 нм.

Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За результатами дослідження, щури з різним рівнем судомної готовності практично не відрізнялись за вмістом тирозину в усіх досліджуваних відділах мозку, за винятком кори великих півкуль, де вміст цієї амінокислоти у тварин групи В вищий, порівняно з групою Н (табл. 1).

При цьому в щурів з високою судомною готовністю спостерігалось суттєве зниження вмісту НА в усіх досліджуваних відділах, за винятком стовбура (табл. 2), що узгоджується з численними даними літератури про те, що підвищена судомна готовність у генетично схильних до епілепсії щурів частково пов'язана з дефіцитом норадренергічної трансмісії у центральній нервовій системі [14, 15].

Різницю у вмісті ДА у щурів груп Н та В виявлено тільки в гіпоталамусі. У тварин з високою судомною готовністю рівень ДА нижчий порівняно з групою Н (табл. 3).

Розрахунок коефіцієнта співвідношення між вмістом ДА та НА (табл. 4) свідчить про відносно переважання ДА над НА у щурів групи В в усіх досліджуваних структурах, за винятком гіпоталамуса. Ці результати добре узгоджуються зі здатністю ДА знижувати поріг виникнення розрядів післядії у відповідь на

електричну стимуляцію мигдалеподібного комплексу [6]. Проте є багато літературних даних, що свідчать про протилежні ефекти різних типів дофамінових рецепторів у регуляції судомної готовності. Так, агоністи D1-дофамінових рецепторів індукують судомі, а агоністи D2-дофамінових рецепторів, навпаки, запобігають розвитку судом [9, 11].

Нікотинамід виявляв суттєвий вплив на систему катехоламінів у тварин як з низькою, так і з високою судомною готовністю. У щурів групи Н він підвищував вміст як катехоламінів, так і амінокислоти-попередника в усіх досліджуваних структурах (табл. 1, 2, 3). У тварин групи В вміст НА зростав у всіх структурах, ДА – в усіх структурах, за винятком кори великих півкуль, тирозину – в корі великих півкуль та гіпоталамусі.

Вплив нікотинамиду на рівень тирозину в корі великих півкуль та гіпоталамусі щурів з високою судомною готовністю можна пояснити підвищенням надходження цієї амінокислоти в мозок. Раніше нами було показано, що нікотинамід гальмує активність триптофанпіролази печінки [7] і, внаслідок цього, знижує концентрацію кінуреніну в крові [4]. Кінуренін, як відомо, використовує для переходу через гематоенцефалічний бар'єр транспортний білок для нейтральних амінокислот [13]. У зв'язку з цим, зниження концентрації кінуреніну в крові підвищує доступність нейтральних амінокислот, у тому числі тирозину, для мозку. Причиною зростання вмісту тирозину в головному мозку щурів з низьким рівнем

Таблиця 1 – Вплив нікотинамиду на вміст тирозину у відділах головного мозку щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями судомної готовності, нмоль/г тканини (M±m)

Відділи мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Кора великих півкуль	0,98±0,08	1,32±0,06*	2,34±0,32***	2,09±0,09***
Гіпоталамус	2,59±0,16	2,83±0,24	5,62±0,56***	5,65±0,67**
Мозочок	1,72±0,16	2,16±0,19	3,25±0,40**	3,26±0,53
Стовбур	1,80±0,21	2,27±0,17	3,52±0,53*	3,74±0,57*

Примітка. * – p<0,05 – достовірність різниці між групами Н та В;
 · – p<0,05, ·· – P<0,01, ··· – P<0,001 – достовірність різниці між контрольною та дослідною групами.

Таблиця 2 – Вплив нікотинамиду на вміст норадреналіну у відділах головного мозку щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями судомної готовності, нмоль/г тканини (M±m)

Відділи мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Кора великих півкуль	3,94±0,55	1,40±0,24**	6,87±0,30***	7,05±0,28***
Гіпоталамус	5,89±0,84	3,48±0,62*	16,17±0,63***	17,12±0,60***
Мозочок	4,58±0,56	2,09±0,26**	8,58±0,38***	9,77±0,87***
Стовбур	3,58±0,61	2,12±0,34	13,81±0,27***	13,26±0,45***

Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01 – достовірність різниці між групами Н та В;
 ··· – p<0,001 – достовірність різниці між контрольною та дослідною групами.

Таблиця 3 – Вплив нікотинаміду на вміст дофаміну у відділах головного мозку щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями судомної готовності, нмоль/г тканини (M±m)

Відділи мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Кора великих півкуль	1,14±0,15	1,24±0,24	2,63±0,45*	2,37±0,47
Гіпоталамус	11,41±0,39	6,72±0,90*	26,22±1,71***	25,89±0,99***
Мозочок	2,24±0,40	1,72±0,16	6,36±0,33***	6,62±0,12***
Стовбур	1,98±0,20	1,49±0,24	6,45±0,17***	5,73±0,30***

Примітка. * – p<0,05 – достовірність різниці між групами Н та В;

· – p<0,05, *** – p<0,001 – достовірність різниці між контрольною та дослідною групами.

Таблиця 4 – Вплив нікотинаміду на співвідношення ДА/НА у відділах головного мозку щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями судомної готовності

Відділи мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Кора великих півкуль	0,30	0,89	0,39	0,34
Гіпоталамус	1,94	1,93	1,62	1,51
Мозочок	0,49	0,82	0,74	0,68
Стовбур	0,55	0,70	0,44	0,43

судомної готовності може бути або посилення реакції гідроксилування фенолаланіну, або зменшення потреб у перетворенні тирозину.

Підвищення рівня катехоламінів (НА та ДА) у головному мозку обох груп під впливом нікотинаміду може бути пов'язане як із посиленням їх синтезу, так і зі зменшенням їх використання. Вплив нікотинаміду на синтез катехоламінів можливий через нікотинамідні коферменти, що входять до складу деяких ферментів обміну катехоламінів. Зменшення утилізації катехоламінів можливе у зв'язку зі збільшенням

вмісту серотоніну [4] та посиленням нікотинамідом ГАМК-ергічної трансмісії [2, 3].

ВИСНОВОК. Нікотинамід підвищує концентрацію катехоламінів (НА та ДА) й амінокислоти-попередника в головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності, повністю усуваючи різницю між групами як у вмісті досліджуваних показників, так і в співвідношенні ДА до НА. Можливо, ці ефекти нікотинаміду реалізуються через вплив на доступність тирозину для мозку, процеси синтезу та утилізації катехоламінів.

ЛІТЕРАТУРА

- Захария Б.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. – К.: Здоров'я, 1974. – 200 с.
- Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский А.С. и др. Дальнейшее изучение противозипептических свойств никотинамида // Бюл. эксперим. биол. – 1981. – **81**, № 1. – С. 42–45.
- Крыжановский Г.Н., Шандра А.А. Применение никотинамида и пиридоксаль-5-фосфата для купирования экспериментальной эпилепсии // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. – 1981. – **81**, № 6. – С. 801-809.
- Попова Л.Д. Особенности обмена триптофана у животных с высокой и низкой аудиогенной судорожной готовностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1986. – 16 с.
- Попова Л.Д., Сергієнко М.Г., Шамрай В.Г. Співвідношення кінуренинового і серотонінового шляхів метаболізму триптофану у щурів з різним рівнем аудиогенного збудження // Доп. АН УРСР. Серія Біологія. – 1986. – № 4. – С. 77–79.
- Сергиенко Н.Г., Грищенко Г.А., Логинова Г.А. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. – К.: Наукова думка, 1992. – 148 с.
- Сергиенко Н.Г., Попова Л.Д. Активность триптофанпирролазы и особенности ее регуляции у крыс с высокой аудиогенной возбудимостью // Физиол. журн. УССР. – 1985. – **31**, № 6. – С. 730-733.
- Badawy A.-B., Evans M. The regulation of the rat liver tryptophan pyrrolase activity by reduced nicotinamide-adenin-dinucleotide (phosphate). Experiments with glucose and nicotinamide // Biochem. J. – 1978. – **156**, № 2. – P. 381-391.
- Barone D., Palma V., de Bartolomeis A. et al. Dopaminergic regulation of epileptic activity // Neurochem. Int. – 1992. – № 20. – P. 245-249.
- Endo J., Ogura J. Separation of biogenic amines in rat brain on a phosphorylated cellulose column // Europ. J. Pharmacol. – 1973. – **21**. – P. 293-298.
- George B., Kulkarni S.K. Dopaminergic modulation of lithium/pilocarpine induced status

epilepticus in rats // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 1997. – **19**, № 7. – P. 481-486.

12. Schlupt M., Liichtensteiger W., Langemann H. A fluorimetric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenaline and dopamine in milligram amounts of brain tissue // Biochem. Pharmacol. – 1998. – **23**. – P. 2437-2446.

13. Speciale C., Schwarcz R. Uptake of kinurenine into rat brain slices // J. Neurochem. – 1990. – **57**, № 1. – P. 156-164.

14. Van Q.S., Dailly J.W., Steenbergen J.L., Jobe P.C. Anticonvulsant effect of enhancement of noradrenergic transmission in the superior colliculus in genetically epilepsy – prone rats (GEPRs); a microinjection study // Brain Res. – 1998. – **780**, № 2. – P. 199-209.

15. Yourick D.L., La Placa M.C., Meyerhoff J.L. Norepinephrine-stimulated phosphatidyl inositol metabolism in genetically epilepsy-prone and kindled rats // Brain Res. – 1991. – **651**, № 1-2. – P. 315-318.

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНАМИДА НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

Л.Д. Попова, В.И. Жуков

ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Изучено влияние никотинамида на содержание катехоламинов в головном мозге животных с разным уровнем судорожной готовности. В головном мозге крыс с высокой судорожной готовностью обнаружено снижение содержания норадреналина и увеличение коэффициента соотношения между дофамином и норадреналином. Никотинамид повышал концентрацию катехоламинов в головном мозге крыс с разным уровнем судорожной готовности, полностью устраняя разницу между группами как в содержании исследуемых параметров, так и в соотношении дофамина и норадреналина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **никотинамид, катехоламины, дофамин, норадреналин, судорожная готовность.**

THE INFLUENCE OF NICOTINAMIDE ON THE CATECHOLAMINE CONTENTS IN BRAIN OF RATS WITH DIFFERENT SEIZURE SUSCEPTIBILITY

L.D. Popova, V.I. Zhukov

KHARKIV STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The influence of nicotinamide on the catecholamine contents in brain of rats with different seizure susceptibility was studied. The decrease of norepinephrine content and the increase of coefficient between dopamine and norepinephrine was found in brain of rats with high seizure susceptibility. Nicotinamide increased catecholamine concentrations in brain of rats with different seizure susceptibility, completely eliminating the differences between the groups both in the content of investigated parameters and in the ratio between dopamine and norepinephrine.

KEY WORDS: **nicotinamide, catecholamines, dopamine, norepinephrine, seizure susceptibility.**

Отримано 13.12.2001 р.

Адреса для листування: Л.Д. Попова, вул. Іллінська, 57, кв. 97, Харків, 61093, Україна.

КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ УФІБРАТУ З КОМПОНЕНТАМИ БІОМЕМБРАН, ІНШИМИ БІОЛІГАНДАМИ, СОЛЯМИ МЕТАЛІВ ТА ДЕЯКИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

С.А. Олійник

МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНИ, КИЇВ

Досліджували комплексоутворення нового вітчизняного протиатеросклеротичного препарату уфібрату з амінокислотами, компонентами біомембран, солями металів та лікарськими засобами суфаном, рутином, рубоміцину гідрохлоридом, цисплатином та тіопентал-натрієм. Встановлено, що взаємодія уфібрату з усіма досліджуваними речовинами характеризується низькими значеннями $K_{ст}$ утворених комплексів (<100 л/моль), що дозволяє зробити висновок про відсутність суттєвої ролі комплексоутворення в реалізації фармакологічних ефектів уфібрату.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: комплексоутворення, уфібрат.

ВСТУП. Новий протиатеросклеротичний засіб із групи фібратів уфібрат (ундециловий ефір парахлорфеноксізомаляної кислоти) має гіполіпідемічні, антиоксидні, гепатопротекторні властивості [2, 4, 5, 6], але первинний механізм протекторної дії препарату остаточно не з'ясовано. Реалізація цього механізму відбувається на рівні біомембран. Відомо, що проникність біомембран значною мірою пов'язана з її плінністю, ступенем окиснення мембранних ліпідів [1].

Метою роботи стало вивчення комплексоутворення уфібрату з різними лігандами – компонентами біомембран та модуляторами проникності іонних каналів (лецитином, холестеролом, амінокислотами, арахідоноювою кислотою, аденіловими нуклеотидами, нікотинамідом, нікотинамідними коферментами, внутрішньоклітинними месенджерами, компонентами антиоксидної системи, солями металів ІА та ІІА груп, перехідних і важких металів), а також з лікарськими засобами (суфаном, рутином, рубоміцину гідрохлоридом, цисплатином та тіопентал-натрієм).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Кількісні показники комплексоутворення – константу стійкості комплексу ($K_{ст}$) та зміну екстинкції речовин при комплексоутворенні ($\Delta E = E_{комп} - E_{уф} - E_{ліг}$) визначали методом спектрофотометричного титрування на спектрофотометрі "SPECORD M-40". Про утворення комплексу при змішу-

ванні двох речовин свідчило відхилення значення оптичної густини від правила аддитивності: $\Delta D = D_{експ} - D_{уф} - D_{ліг}$.

Експеримент проводили із спиртовим розчином за методом [3]. Аналітична довжина хвилі ($\lambda_{ан}$) відповідала довгохвильовому максимуму поглинання світла розчином уфібрату (280 нм). Концентрація уфібрату була сталою: $C_{уф} = (7-8) \cdot 10^{-4}$ моль/л. А концентрацію ліганду змінювали від $0,5 \cdot 10^{-4}$ до $10 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Для кожної пари речовин проводили п'ять вимірів оптичної густини ΔD при різних співвідношеннях початкових концентрацій $C_{уф}$ і $C_{ліг}$.

Розрахунки показників $K_{ст}$ і ΔE проводили методом Розе-Дрего [7] в модифікації [3], де графічне розв'язання кількох рівнянь замінили більш точним аналітичним. Для цього основне рівняння [7], яке зв'язує між собою всі параметри експерименту

$$1/K_{ст} = C_{преп} \cdot C_{ліг} \cdot \Delta E / \Delta D - (C_{преп} + C_{ліг}) + \Delta D / \Delta E$$

було розв'язано відносно показника ΔD :

$$\Delta D = 0,5 \cdot (C_{преп} + C_{ліг} + 1/K_{ст} - \sqrt{(C_{преп} + C_{ліг} + 1/K_{ст})^2 - 4 \cdot C_{преп} \cdot C_{ліг}}) \cdot \Delta E.$$

Подальші розрахунки показників $K_{ст}$ і ΔE проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми "STATGRAPHICS". За п'ятьма експериментальними даними $C_{преп}$, $C_{ліг}$ і ΔD програма підбирала оптимальні значення $K_{ст}$ та ΔE за методом найменших квадратів. Хоча стандартна похибка при визначенні справжньої $K_{ст}$ відносно велика, маємо змогу досить точно отримати відносну $K_{ст}$ для різних

© С.А. Олійник – к.б.н., 2002.

пар сполук, вивчених в одних експериментальних умовах. Крім показників K_{ct} і ΔE , в таблиці 1 наведено третій інтегральний показник – $K_{ct} \cdot \Delta E$ (константа стійкості, помножена на значення зміни екстинкції), який більш об'єктивно характеризує слабкі комплекси.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Кількісні характеристики параметрів комплексоутворення уфібрату з досліджуваними лігандами, ранжировані в порядку зростання величини K_{ct} , наведено в таблиці 1. Для порівняння всі ліганди поділено на три групи: амінокислоти, інші органічні речовини та солі металів.

У цілому взаємодія уфібрату з усіма досліджуваними речовинами характеризується невисокими значеннями K_{ct} (<100 л/моль).

Як видно з таблиці 1, уфібрат утворює найслабші комплекси з амінокислотами, які мають великі насичені вуглеводневі замісники (ізолейцин, валін і лізин, $K_{ct} < 10$ л/моль), і відносно найсильніші комплекси – з амінокислотами, що містять електронодонорні й полярні замісники (аспарагін, глутамінова кислота, цистеїн і тирозин, $K_{ct} > 20$ л/моль). Інші ароматичні амінокислоти – фенілаланін і триптофан, на відміну від тирозину, характеризуються значно нижчими значеннями K_{ct} . Проте відмінності у значеннях K_{ct} комплексів уфібрату з різними амінокислотами є незначними, а самі значення – дуже низькими. Цей факт свідчить про те, що індивідуальні властивості кожної окремої амінокислоти не сильно впливають на їх взаємодію з уфібратом, а самі реакції комплексоутворення амінокислот з уфібратом не відіграють значної ролі в механізмі впливу останнього.

На відміну від амінокислот, комплексоутворення уфібрату з іншими органічними речовинами дещо більшою мірою залежить від

природи конкретного ліганду. Найсильніші комплекси з уфібратом утворюють високополярні ароматичні сполуки (суфан, рубоміцину гідрохлорид, тіопентал-натрій, рутин, $K_{ct} > 28$ л/моль) та сполуки, які містять фосфорильні групи (сAMP, сGMP, AMP, ADP, ATP, $K_{ct} > 25$ л/моль). Полярні, але неароматичні сполуки (арахідонова та янтарна кислоти, сечовина) характеризуються дуже низькими значеннями K_{ct} (<5 л/моль). Холестерол, який не має полярних груп і ароматичних замісників, усе ж таки утворює відносно міцний комплекс з уфібратом ($K_{ct} = 27$ л/моль), імовірно, за рахунок специфіки своєї хімічної структури – 4 сконденсованих насичених цикли з одним етиленовим зв'язком. Лецитин, який має довгі лінійні насичені вуглеводневі ланцюги, на відміну від холестеролу, утворює досить слабкий комплекс з уфібратом ($K_{ct} = 12$ л/моль). Можливо, це зумовлено тим, що їх взаємодія відбувається не за участю ароматичної групи уфібрату, за якою вимірюють ступінь комплексоутворення, а за рахунок взаємодії двох жирноаліфатичних ланцюгів обох речовин. Загалом же, як і у випадку комплексоутворення уфібрату з амінокислотами, низькі значення K_{ct} комплексів уфібрату з різними органічними речовинами не дають підстав для припущень щодо суттєвого значення комплексоутворення цих речовин з уфібратом у реалізації фармакологічної дії останнього.

Що стосується солей металів, то найактивніше взаємодіють з уфібратом солі заліза, особливо Fe^{2+} ($K_{ct} = 44$ л/моль). Найслабші комплекси уфібрат утворює із солями металів IA, IIA та IIIA груп, а також кадмію і міді ($K_{ct} < 15$ моль/л). Таким чином, спостерігається деяка селективність комплексоутворення уфібрату із солями різних металів. Проте, як і у випадку з амінокислотами та іншими органічними речо-

Таблиця 1 – Комплексоутворення уфібрату з досліджуваними лігандами

Досліджувані ліганди	K_{ct} , л/моль	ΔE , л/моль·см	$K_{ct} \cdot \Delta E$, л ² /моль ² ·см
Амінокислоти			
Ізолейцин	7	-899	-6293
Валін	9	-2658	-23922
Лізин	10	-2508	-25080
Аспарагінова кислота	11	1080	11880
Глутамін	11	2550	28050
Лейцин	11	-2942	-32362
Триптофан	11	1930	21230
Фенілаланін	11	-3962	-43582
Метіонін	12	-1335	-16020
Аспарагін	22	-2557	-56254
Глутамінова кислота	22	-2464	-54208
Цистеїн	24	-2668	-64032
Тирозин	31	3513	108903

Досліджувані ліганди	$K_{ст}$, л/моль	ΔE , л/моль·см	$K_{ст} \cdot \Delta E$, л ² /моль ² ·см
Інші органічні речовини			
Арахідонова кислота	2	-319	-638
Сечовина	4	-458	-1832
Янтарна кислота	5	-916	-4580
Глутатон відновлений	6	809	4854
Аскорбінова кислота	9	1010	9090
Нікотинова кислота	9	-896	-8064
Аденин	10	-4353	-43530
Нікотинамід	11	-1189	-13079
Аденозін	12	3157	37884
Лецитин	12	-1286	-15432
NADP	14	-1353	-18942
Цисплатин	14	1720	24080
cAMP	25	2619	65475
cGMP	26	2849	74074
Інозін	26	-2873	-74698
Холестерин	27	-2865	-77355
Суфан	28	2975	83300
Рубоміцину гідрохлорид	29	3219	93351
AMP	29	-2891	-83839
ADP	33	-3221	-106293
ATP	36	3567	128412
Тіопентал-натрій	36	5525	198900
NADH	39	-3836	-149604
Рутин	46	4754	218684
Солі металів			
LiBr	2	845	1690
NaCl	2	-640	-1280
KCl	3	-449	-1347
BeCl ₂	3	-887	-2661
BaCl ₂	6	609	3654
SrCl ₂	7	-1006	-7042
CdCl ₂	9	986	8874
MgCl ₂	10	-3100	-31000
RbNO ₃	11	-1590	-17490
AlCl ₃	11	-2254	-24794
CuSO ₄	12	1962	23544
CsH ₂ PO ₄	13	1371	17823
TiCl ₃	14	-1627	-22778
NaH ₂ AsO ₄	17	-2902	-49334
CaCl ₂	23	-2698	-62054
ZnSO ₄	29	-3002	-87058
Hg(NO ₃) ₂	29	2934	85086
Pb(Ac) ₂	32	-3828	-122496
FeCl ₃	33	-3311	-109263
FeSO ₄	44	-4577	-201388

винами, низькі значення $K_{ст}$ комплексів катіонів металів з уфібратом не передбачають значної ролі реакцій комплексоутворення в механізмі дії уфібрату.

ВИСНОВКИ. 1. Взаємодія уфібрату з усіма досліджуваними речовинами характеризується невисокими значеннями $K_{ст}$ утворених комплексів (<100 л/моль).

2. Комплексоутворення уфібрату з компонентами біомембран, іншими біолігандами, солями металів та деякими лікарськими засобами не відіграє суттєвої ролі в реалізації фармакологічних ефектів уфібрату.

Автор висловлює подяку кандидату хімічних наук В.М. Бобкову за методичну допомогу у проведенні експериментів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – Москва: Наука, 1972. – 259 с.
2. Гаврилюк С.О., Олійник С.А., Назар П.С. Клінічне дослідження фармакологічної ефективності та безпечності уфібрата в порівнянні з ліпантілом-200М // Укр. наук.-мед. молодіжн. журн. – 1999. – № 1-2. – С. 24-28.
3. Загородный М.И., Бобков В.Н., Чекман И.С. Взаимодействие аймалина с компонентами биомембраны // Дальневосточн. мед. журн. – 1997. – № 4. – С. 36-40.
4. Картиш А.П., Горбань Є.М., Чекман І.С. та ін. Новий вітчизняний гіполіпопротейдемичний засіб «Уфібрат» // Фармац. журн. – 1999. – № 4. – С. 102-106.
5. Оринчак М.А., Олійник С.А., Туманов В.А. та ін. Клініко-експериментальне дослідження гіполіпідемічної активності уфібрата // Вісн. пробл. біол. і мед. – 1998. – № 24. – С. 46-51.
6. Сахарчук І., Дудка П., Олійник С. та ін. Експериментально-клінічне обґрунтування ефективності уфібрата при гіперліпопротеїнемії // Галицький лік. вісн. – 1999. – 6, № 1. – С. 67-69.
7. Rose N.J., Drego R.S. Molecular addition compounds of iodine. 1. An absolute method for the spectroscopic determination of equilibrium constants // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – 81. – P. 6138-6141.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ УФИБРАТА С КОМПОНЕНТАМИ БИОМЕМБРАН, ДРУГИМИ БИОЛИГАНДАМИ, СОЛЯМИ МЕТАЛЛОВ И НЕКОТОРЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

С.А. Олейник

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ УКРАИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ, КИЕВ

Резюме

Исследовали комплексобразование нового отечественного противоатеросклеротического препарата уфibrата с аминокислотами, компонентами биомембран, солями металлов и лекарственными средствами суфаном, рутином, рубомицина гидрохлоридом, цисплатином и тиопентал-натрием. Установлено, что взаимодействие уфibrата со всеми исследуемыми веществами характеризуется низкими значениями $K_{ст}$ образуемых комплексов (<100 л/моль), что позволяет сделать вывод об отсутствии существенной роли комплексобразования в реализации фармакологических эффектов уфibrата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **комплексобразование, уфibrат.**

COMPLEX-MAKING OF UFIBRAT WITH BIOMEMBRANE COMPONENTS, OTHER BIOLIGANDS, METAL SALTS AND SOME DRUGS

S.A. Oliynyk

MEDICAL INSTITUTE OF UKRAINIAN ASSOCIATION OF FOLK MEDICINE, KYIV

Summary

The complex-making of new Ukrainian antiatherosclerotic drug ufibrat with aminoacids, biomembrane components, metal salts and such drugs as sufan, rutine, rubomycine hydrochloride, cysplatine and thiopentale-sodium is studied. It is established, that interaction of ufibrat with all these substances is characterized by low indices of K_{st} (<100 l/mol). It can be supposed, that complex-making has no any importance in realization of pharmacological action of ufibrat.

KEY WORDS: **complex-making, ufibrat.**

Отримано 01.08.2001 р.

Адреса для листування: С.А. Олійник, вул. О. Ольжича, 18А, кв. 127, Київ, 04086, Україна.

ВИКОРИСТАННЯ ХОЛІНФОСФАТИДНИХ ЛІПОСОМ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ, УРАЖЕНИХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

І.М. Кліщ, М.М. Корда, А.В. Бойчук

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На моделі токсичного ураження печінки тетрахлорметаном досліджували процеси поглинання кисню і спряження дихання й окисного фосфорилування в мітохондріях печінки щурів різних вікових категорій. Показано, що найбільш виражені зміни функціонального стану мітохондрій під впливом тетрахлорметану відбувались у 18-24 і 3-місячних тварин. Щури 8-10-місячного віку були більш стійкими до дії отрути. Застосування холінфосфатидних ліпосом з інкорпорованими карнітину хлоридом, бурштиною кислотою і цитохромом С позитивно впливало на досліджувані показники.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка, тетрахлорметан, мітохондрії, ліпосоми.

ВСТУП. Мітохондрії відіграють значну роль у забезпеченні життєдіяльності клітини. Порухення функціональної активності мітохондрій гепатоцитів можуть виникати внаслідок впливу гіпоксії, дефіциту вітамінів, мікроелементів, дії інфекційних агентів [2, 5]. Існують також вікові особливості функціонування мітохондрій та перебігу енергетичних процесів, що може відобразитися на ступені ушкодження цих органел [3, 5]. Останнім часом різко зросла частота токсичних уражень печінки, що пов'язано з хімізацією промислового виробництва та побуту, неконтрольованим використанням гепатотоксичних лікарських засобів [2]. Пригнічення функції мітохондрій за цих умов відіграє значну роль у патогенезі пошкоджуючого впливу ксенобіотиків на печінку.

Метою нашої роботи було вивчення впливу холінфосфатидних ліпосом з інкорпорованими карнітину хлоридом, бурштиною кислотою та цитохромом С на показники поглинання кисню та окиснювального фосфорилування мітохондрій печінки щурів різного віку, уражених тетрахлорметаном.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти провели на нелінійних щурах-самцях. У досліді використовували тварин таких вікових періодів: статевонезрілі, молоді (3-міс., маса – 70-100 г), статевозрілі, дорослі (8-10-міс., маса – 180-220 г) та старі (18-24-міс., маса – 300 г і більше). Піддослідних щурів поділили на 3

групи: I – інтактні; II – контрольні (уражені тетрахлорметаном); III – ліковані (тетрахлорметан+ліпосоми). Тетрахлорметан тваринам дослідних груп вводили в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла внутрішньочеревно у вигляді 50 % олійного розчину. Інтактні щури отримували ідентичний об'єм рослинної олії. Бішарові ліпосоми отримували за методом [1], що передбачає ультразвукову обробку (44 кГц, 20-30 мкА) протягом 3 хв яєчного холінфосфатиду і холестеролу (мольне співвідношення 9:2) в розчині Хенкса з розведеними у ньому карнітину хлоридом (10 мг/100 мг ліпідів ліпосом), бурштиною кислотою (6 мг/100 мг ліпідів) та цитохромом С (0,11 мг/100 мг ліпідів). Отримані бішарові ліпосоми в закритій пробірці швидко заморожували в рідкому азоті (-195 °С) і відразу ж поміщали пробірку у водяну баню (20-25 °С). Розморожену суміш знову заморожували і цю процедуру повторювали 3 рази. Після останнього заморожування суміш розморожували за кімнатної температури. Ліпосоми вводили внутрішньочеревно з розрахунку 100 мг ліпідів/кг [4]. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом через 24 год після введення тетрахлорметану.

У виділених шляхом диференційного центрифугування мітохондріях печінки полярографічним методом визначали швидкість дихання та окиснювального фосфорилування на полярографі РА-2 (Чехія) з використанням відкритого платинового електрода [4]. На отриманих полярограмах розраховували такі показники: V_2 – дихання в присутності екзо-

© І.М. Кліщ – к.м.н., М.М. Корда – д.м.н., А.В. Бойчук – д.м.н., 2002.

генного субстрату (сукцинат, 6 мМ); V_3 – до суспензії мітохондрій, крім сукцинату, додано акцептор фосфату (АДФ, 200 мкМ); V_4 – в системі вичерпується акцептор фосфату, але концентрація субстрату залишається високою; $V_{\text{днф}}$ – швидкість дихання в присутності роз'єднувача (2,4-ДНФ, 50 мкМ). Розраховували також дихальний контроль за Чансом ($\text{ДК} = V_3/V_4$) та показник співвідношення V_2/V_4 , який дозволяє оцінити здатність мітохондріальних мембран утримувати енергетичний потенціал.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені нами дослідження вказують на те, що інтенсивність енергетичних процесів у печінці здорових тварин різних вікових груп не однакова (табл. 1). Мітохондрії печінки молодих щурів інтенсивніше, ніж дорослих та старих, поглинали кисень у станах V_2, V_3, V_4 , проте введення в середовище інкубації ДНФ найбільш інтенсивно стимулювало дихання в дорослих тварин. У цій віковій групі найвищим був також показник дихального контролю за Чансом, що свідчить про більші потенційні можливості дихального ланцюга дорослих тварин.

Введення тетрахлорметану призводило до значних змін показників поглинання кисню та окиснювального фосфорилування мітохондрій печінки тварин усіх вікових груп, проте спостерігались і певні особливості. У відсотковому відношенні пригнічення поглинання кисню в метаболічних станах V_2, V_3, V_4 мітохондріями

тварин II групи було нижчим, ніж I та III. Якщо взяти до уваги те, що в дорослих щурів недовірним було зниження коефіцієнта V_2/V_4 , який вказує на здатність внутрішньої мітохондріальної мембрани утримувати енергетичний потенціал, то можна припустити, що в дорослих тварин введення тетрахлорметану призводить до функціональних порушень дихального ланцюга, тоді як у молодих та старих виникають деструктивні зміни мембран і порушення структури дихального ланцюга.

Застосування ліпосом, навантажених карнітину хлоридом, бурштиною кислотою та цитохромом С мало значну нормалізуючу дію на показники дихання та окиснювального фосфорилування мітохондрій печінки тварин, уражених тетрахлорметаном (табл. 1; рис. 1). Найбільш виражений позитивний ефект спостерігався у групах молодих та старих щурів, тобто тих, які зазнавали найбільших порушень. Так, у молодих тварин показник V_2 , порівняно з контрольною групою, зріс на 59, V_3 – на 47, V_4 – на 18, $V_{\text{днф}}$ – на 17 %. Достовірно підвищились також дихальний контроль за Чансом та співвідношення V_2/V_4 . Аналогічна тенденція спостерігалась також у старих щурів. Поглинання кисню в метаболічних станах V_2, V_3 , та V_4 зросло в даній віковій групі відповідно на 59, 58 та 13 %, а в присутності ДНФ – на 10 %. На 40 % підвищився показник дихального контролю за Чансом, а співвідношення V_2/V_4 зросло на 41 %.

Таблиця 1 – Показники інтенсивності поглинання кисню та спряження дихання і фосфорилування мітохондрій печінки щурів різних вікових груп з токсичним ураженням тетрахлорметаном та корекцією ліпосомами ($M \pm m$; $n=6$)

Вік	Показник	Група тварин		
		Інтактні	Уражені тетрахлорметаном	Тетрахлорметан+ліпосоми
3-міс.	V_2	48,4±3,6	24,4±2,9*	38,8±3,2**
	V_3	99,6±5,3	53,8±5,3*	85,7±6,2**
	V_4	37,5±4,2	28,2±1,8	33,2±1,9
	$V_{\text{днф}}$	158,6±11,0	126,3±6,9*	148,5±8,3
	ДК	2,67±0,20	1,92±0,17*	2,58±0,18**
	V_2/V_4	1,29±0,06	0,86±0,07*	1,17±0,08**
8-10-міс.	V_2	41,8±2,1	28,9±2,6*	38,1±2,2**
	V_3	97,3±4,0	60,7±4,7*	86,9±3,4**
	V_4	36,2±3,0	30,8±2,9	34,7±2,5
	$V_{\text{днф}}$	161,7±12,9	130,5±6,8	147,7±7,2
	ДК	2,70±0,21	1,80±0,19*	2,51±0,24**
	V_2/V_4	1,15±0,07	0,93±0,08	1,09±0,05
18-24-міс.	V_2	37,4±2,8	18,3±1,9*	29,2±2,1**
	V_3	85,3±3,9	43,3±4,8*	68,4±3,2**
	V_4	33,2±2,2	26,9±2,0*	30,5±1,8
	$V_{\text{днф}}$	142,8±10,2	110,2±5,4*	129,6±6,1**
	ДК	2,51±0,12	1,60±0,14*	2,24±0,16**
	V_2/V_4	1,12±0,08	0,68±0,08*	0,96±0,09**

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з інтактними тваринами; ** – зміни достовірні, порівняно з нелікованими тваринами.

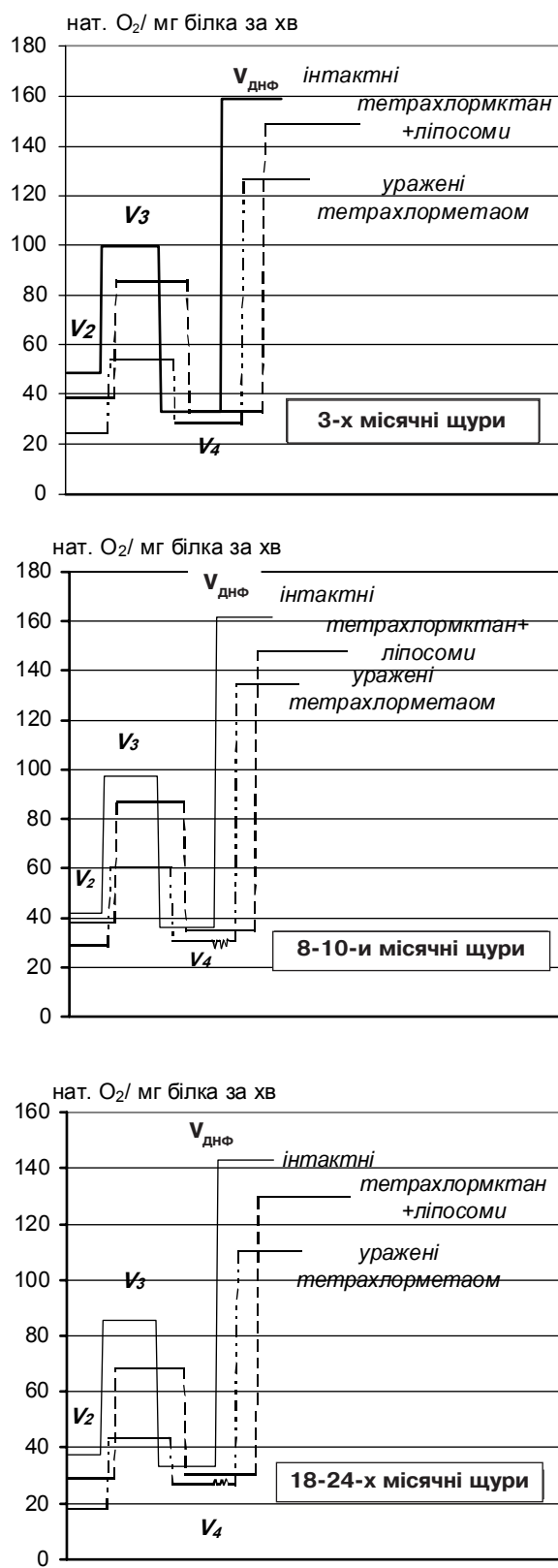


Рис. 1. Показники інтенсивності поглинання кисню мітохондріями печінки щурів з токсичним ураженням тетрахлорметаном та корекцією ліпосомами, з інкапсульованими карнітину хлоридом, бурштиновою кислотою та цитохромом С.

Аналізуючи отримані результати, можна стверджувати, що холінфосфатидні ліпосоми з інкорпорованими в них карнітину хлоридом, бурштиновою кислотою та цитохромом С значною мірою нормалізують порушені введенням тетрахлорметану показники дихання та окиснювального фосфорилування у тварин різних вікових категорій. Це зумовлено, з одного боку, здатністю ліпосомального холінфосфатиду нормалізувати фосфоліпідний склад плазматичних та субклітинних, у тому числі мітохондріальних, мембран гепатоцитів, на що вказує ряд дослідників [4]. Крім цього, карнітину хлорид, виконуючи функцію переносника ацильних залишків, активує окиснення жирних кислот, що супроводжується підвищенням концентрації ацетил-КоА – субстрату, який включається в окиснення у циклі трикарбонових кислот. Інтенсивність цього процесу лімітується оксалоацетатом, нестача якого спрямовує ацетил-КоА в бік утворення ацетоацетил-КоА. Оксалоацетат, як відомо, утворюється внаслідок окиснення малату в циклі трикарбонових кислот, а також в анаплеротичних реакціях (трансамінування амінокислот, карбоксилювання пірувату тощо). Однак за умови токсичного ураження печінки ці процеси значно пригнічуються [2, 5]. Введення бурштинової кислоти в даному випадку має подвійний позитивний ефект: з одного боку – сприяє нормалізації концентрації оксалоацетату, а з іншого – стимулює сукцинат-коензим Q-редуктазний комплекс дихального ланцюга мітохондрій, що забезпечує надходження на убіхінон відновлювальних еквівалентів бурштинової кислоти. Це має важливе адаптивне значення, оскільки під дією ряду токсичних агентів, у тому числі тетрахлорметану [5], ушкодження ферментного комплексу НАДН-коензим Q-редуктази спостерігається значно частіше, позаяк він розміщений на внутрішній мітохондріальній мембрані, яка є дуже чутливою до впливу ушкоджуючих факторів. Крім цього, бурштинова кислота підвищує стійкість мембран гепатоцитів до дії радикальних продуктів, покращує антитоксичну функцію печінки [3]. Введення в ліпосоми цитохрому С має на меті стимулювати комплекс III дихального ланцюга – коензим Q-цитохром С-редуктазу, яка забезпечує транспорт електронів з відновленого коензиму Q на цитохром С [7].

ВИСНОВКИ. 1. Введення тетрахлорметану по-різному впливає на процеси дихання та окиснювального фосфорилування в мітохондріях печінки щурів різних вікових груп: найбільш виражені зміни спостерігаються у

старих та статевонезрілих тварин, дорослі щури більш стійкі до дії отрути.

2. Використання холинфосфатидних ліпосом, навантажених карнітину хлоридом, бурштиною кислотою та цитохромом С, значною

мірою нормалізує активність окиснювальних процесів у мітохондріях тварин усіх вікових груп, причому найбільше нормалізуються ті показники, які зазнавали найбільшого пригнічення за умови введення тетрахлорметану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будкер В.Г., Вахрушева Т.Е., Киселева Е.В., Христюлова Н.Б. Получение липосом с лекарственными препаратами // Хим. фарм. журн. – 1987. – № 3. – С. 347-351.

2. Губский Ю.И. Коррекция химических поражений печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.

3. Каминский Ю.Г., Косенко Е.А., Кондрашова М.Н. Обмен адениннуклеотидов в печени старой крысы при голодании и введении солей янтарной кислоты // Биохимия. – 1982. – 47, вып. 4. – С. 654-659.

4. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснополский Ю.М., Швец В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вopr. мед. химии. – 1999. – 45, № 1. – С. 3-12.

5. Кондрашова М.Н., Мохова Е.Н., Роттенберг Ю.С. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Под ред. Г.М. Франка. – М.: Наука. – 1973. – 221 с.

6. Коваленко А.Л., Белякова Н.В. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы // Фармация. – 2000. – № 5-6. – С. 40-43.

7. Полевик И.В. Нейропротекторные эффекты комбинированного применения танакана, рибоксина и цитохрома С при моделировании мозговых сосудистых расстройств // II з'їзд фармакологів України: тези доп., Дніпропетровськ, 3-5 жовтня 2001 р. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 198.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОЛИНФОСФАТИДНЫХ ЛИПОСОМ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ПОРАЖЕННЫХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

И.Н. Клищ, М.М. Корда, А.В. Бойчук

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

На модели токсического поражения печени тетрахлорметаном исследовались процессы поглощения кислорода и сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени крыс различных возрастных категорий. Показано, что наиболее выраженные изменения функционального состояния митохондрий под влиянием тетрахлорметана наблюдались у 18-24 и 3-месячных животных. Крысы 8-10-месячного возраста оказались более устойчивыми к действию яда. Применение холинфосфатидных липосом с инкорпорированными карнитина хлоридом, янтарной кислотой и цитохромом положительно влияло на исследуемые показатели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень, тетрахлорметан, митохондрии, липосомы.

APPLICATION OF PHOSPHATIDYLCHOLINE LIPOSOMES FOR CORRECTION OF LIVER MITOCHONDRIA FUNCTIONAL DISTURBANCES IN RATS OF DIFFERENT AGE, INTOXICATED BY TETRACHLORMETHANE

I.M. Klishch, M.M. Korda, A.V. Boychuk

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The processes of oxygen absorption and linking of respiration with oxidative phosphorylation in liver mitochondria of different-aged rats were investigated on the model of toxic liver damage by tetrachlormethane. The most expressed changes of mitochondria functional state were shown to occur in 18-24 and 3-months old animals. 8-10 months old rats were found to be more resistant to the poison effect. Application of phosphatidylcholine liposomes with incorporated carnitine chloride, succinate and cytochrome C positively effected on the observed indices.

KEY WORDS: liver, tetrachlormethane, mitochondria, liposomes.

Отримано 9.01.2002 р.

Адреса для листування: І.М. Клищ, кафедра фармакології, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛІКОЛІПІДНОЇ ФРАКЦІЇ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Т.І. Негрич

ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Виявлення специфічних маркерів демієлінізації в найбільш простому і доступному матеріалі для досліджень – периферичній крові – дозволяє моніторувати розсіяний склероз (РС) і може бути надійним специфічним тестом для оцінки даного захворювання. Ми визначали загальний вміст білка, вільних сіалових кислот, глікопротеїнів і сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, в сироватці крові хворих на РС залежно від форми і перебігу захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розсіяний склероз, сіалові кислоти, глікопротеїни, діагностика.

ВСТУП. Велика кількість наукових лабораторій у всьому світі займається пошуком маркерів патологічного процесу при РС. Гематологічні зміни, наявність яких підтверджена у хворих на РС, мають неоднакове походження. Частина з них, імовірно, є виявом гуморальних та клітинних реакцій, інші – наслідком біохімічних розладів. Процес демієлінізації захоплює тканини центральної нервової системи і має своє віддзеркалення в біохімічних параметрах як цереброспінальної рідини, так і сироватки крові [1]. Деструкція мієліну, яка лежить в основі демієлінізації, призводить до того, що в сироватці крові відбувається захисна реакція гострої фази. Результатом її є підвищення рівня глікопротеїнів і, зокрема, сіалових кислот [3]. Як відомо, глікопротеїни, в тому числі гангліозид GM3, становлять більшість у структурі білків гострої фази. Глікопротеїни покривають поверхню клітинних мембран шаром, товщина якого залежить від багатьох факторів, зокрема від типу клітин, а також їх фізіологічного стану [2, 5]. Сіалові кислоти є також характерною складовою гангліозидів, чим і зумовлюється їх важлива роль у дослідженнях захворювань центральної нервової системи [7].

Метою дослідження було визначити в сироватці крові хворих на РС зміни концентрації загального білка, глікопротеїнів, вільних сіалових кислот та сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, залежно від форми і перебігу захворювання.

© Т.І. Негрич – к.м.н., 2001.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сироватку крові досліджували в 111 хворих на РС, серед них було 69 жінок (62,2 %) і 42 чоловіків (37,8 %) віком від 12 до 63 років (середній вік – (37,8±10,0) років). До контрольної групи ввійшло 57 практично здорових осіб – 22 жінки (середній вік – (31,95±9,99) років) і 35 чоловіків (середній вік – (30,31±7,26) років). У сироватці крові кожного хворого визначали такі показники:

- TP – концентрацію загального білка;
- TSA – концентрацію сіалових кислот;
- LSA – концентрацію сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами;
- GLI – концентрацію глікопротеїнів.

У сироватці крові хворих концентрацію загального білка визначали за методом O. Lowry et al. [4], глікопротеїнів – за P.J. Winzler [7], сіалових кислот – тіобарбітуровим методом за L. Warrena [6], сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, – за методом Katopidis et al., який базується на розділенні субстанції між водною і органічною фазами. Отримані результати піддавали описовому і порівняльному статистичному аналізу. В описових статистичних методах проводили загальну описову статистичну характеристику даних показників у групах хворих, поділених залежно від форми і перебігу РС. Вираховували середні значення та їх стандартні відхилення, варіабельність та межі досліджуваних показників асиметрії та ексцесу. Ці значення були підставою для проведення порівняльного

аналізу, при якому шукали взаємозв'язки між вимірними величинами. Використовували тест F. Snedecora і вираховували достовірність P. Усі біохімічні дослідження було виконано на кафедрі клінічної аналітики Люблінської медичної академії (Польща) під керівництвом професора Я. Сольського.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблиці 1 наведено дані щодо зміни концентрації досліджуваних біохімічних показників у сироватці крові хворих на РС, поділених залежно від форми захворювання.

Як видно з таблиці 1, середні величини концентрації загального білка в сироватці крові обстежених з різними формами РС не відрізнялися одна від одної і від значень у осіб контрольної групи.

Загальні рівні сіалових кислот та сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, в сироватці крові хворих на РС є найвищими при змішаній формі патологічного процесу (69,3491 мг/дл та 28,5771 мг/дл відповідно), а найнижчими – при церебральній (63,5513 мг/дл для TSA) та спінальній (24,1200 мг/дл для LSA) формах.

Середнє значення концентрації глікопротеїнів найнижче при церебральній формі захворювання (115,318 мг/дл), більше – при змішаній (118,459 мг/дл) і найвище – при спінальній (124,540 мг/дл).

Отже, значення показників вільних сіалових кислот та сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, є найвищими при змішаній, а глікопротеїнів –

при спінальній формі РС, які вважаються найтяжчими клінічними формами даного захворювання. Змішана форма вимагає тривалішого часу перебігу патологічного процесу при РС, що, у свою чергу, призводить до більш виражених та стійких біохімічних змін у хворому організмі на різних рівнях, а багатоглищевість ураження спинного мозку, з огляду на його велику довжину, спричиняє появу великої кількості різноманітних симптомів. Тобто, чим тяжча форма РС, тим пропорційно вищі значення зазначених біохімічних параметрів сироватки крові, які свідчать про посилену активацію процесів гострої фази в міру наростання патологічної неврологічної симптоматики, характерної для РС.

Порівняння концентрацій досліджуваних біохімічних показників у здорових осіб та у хворих на РС, поділених на три підгрупи залежно від форми захворювання, представлено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, статистично достовірної різниці, порівняно з контрольною групою, спостерігається лише щодо значення концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами в сироватці крові хворих на РС ($P=0,0451$). Виявлено статистично достовірну різницю між значеннями середньої концентрації LSA в сироватці крові хворих на РС із спінальною формою, порівняно з хворими із змішаною формою РС. В осіб, хворих на РС із спінальною формою патологічного процесу, даний показник на 4,46 % нижчий, ніж у хворих із змішаною формою. Отже, чим складніша

Таблиця 1 – Концентрації загального білка, вільних сіалових кислот, сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, і глікопротеїнів у сироватці крові хворих на РС залежно від форми захворювання

Форми захворювання	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні відхилення (M±T)	Варіабельність	Межі досліджуваного показника	Асиметрія	Ексцес
TP, г/дл (норма – (7,43±0,43) г/дл)					
Спінальна	7,1919±0,2880	0,0829	6,79-7,72	0,6239	-0,9051
Церебральна	7,0680±0,2977	0,0886	6,82-7,96	3,5602	4,3738
Змішана	7,1860±0,2744	0,0753	6,75-7,9	1,7425	-0,9497
TSA, мг/дл (норма – (50,26±10,97) мг/дл)					
Спінальна	64,9044±12,4991	156,227	46,46-85,50	0,3878	-0,9006
Церебральна	63,5513±16,7185	279,510	45,17-105,77	2,7139	2,0916
Змішана	69,3491±24,2734	589,198	36,21-158,19	6,8679	8,1206
LSA, мг/дл (норма – (18,43±6,86) мг/дл)					
Спінальна	24,1200±7,3589	54,1533	13,07-36,38	0,1056	-0,6039
Церебральна	27,1467±5,1734	26,7645	17,00-35,81	-0,8353	0,0457
Змішана	28,5771±6,4215	41,2360	17,05-44,90	1,6098	-0,3942
GLI, мг/дл (норма – (71,43±22,38) мг/дл)					
Спінальна	124,540±43,058	1853,990	78,57-233,81	2,2854	1,3714
Церебральна	115,3180±42,7967	1831,560	50,95-194,29	0,2550	-0,6362
Змішана	118,4590±31,2881	978,943	61,67-217,14	2,4874	1,6969

Таблиця 2 – Порівняння середньої концентрації загального білка, сіалових кислот, сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, та глікопротеїнів у сироватці крові хворих на РС, поділених на групи залежно від форми захворювання, й осіб контрольної групи

Аналіз варіабельності		
Досліджувана величина	Коефіцієнт F	Достовірність P
TP	1,16	0,3183
TSA	0,60	0,5517
LSA	3,20	0,0451
GLI	0,29	0,7493
Тест Kruskala-Wallis		
Досліджувана величина	Значення величини	Достовірність P
TP	4,40	0,1106
TSA	1,18	0,5548
LSA	4,37	0,1123
GLI	0,09	0,9544

форма РС, тим середня концентрація даного показника є вищою.

У таблиці 3 представлено дані про залежність між досліджуваними біохімічними показниками в сироватці крові хворих на РС та перебігом захворювання.

Як бачимо з даної таблиці, середні значення концентрації загального білка в сироватці крові хворих на РС із різними типами перебігу практично не відрізняються одне від одного та від норми.

Концентрація сіалових кислот у сироватці кро-

Таблиця 3 – Концентрації загального білка, сіалових кислот, сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, та глікопротеїнів у сироватці крові хворих на РС з різним перебігом захворювання

Перебіг захворювання	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні відхилення (M±t)	Варіабельність	Межі досліджуваного показника	Асиметрія	Ексцес
TP, г/дл (норма – (7,43±0,43) г/дл)					
Ремітивно-рецидивний	7,2185±0,2580	0,0666	6,88-7,83	1,1001	-0,9241
Первинно-прогресуючий	7,1550±0,2582	0,0667	6,79-7,65	1,0617	-1,1219
Вторинно-прогресуючий	7,1524±0,3100	0,0961	6,75-7,96	2,5708	0,5431
Дебют	7,0200±0,3285	0,1079	6,77-7,49	1,2310	0,8320
TSA, мг/дл (норма – (50,26±10,97) мг/дл)					
Ремітивно-рецидивний	64,1661±19,1077	365,102	36,21-123,71	3,7874	3,8541
Первинно-прогресуючий	70,9669±21,7782	474,289	49,57-156,89	5,7117	9,8497
Вторинно-прогресуючий	68,4287±23,9602	574,090	38,36-158,19	5,8132	8,1191
Дебют	70,8175±25,5230	651,423	46,55-93,98	-0,0161	-2,3213
LSA, мг/дл (норма – (18,43±6,86) мг/дл)					
Ремітивно-рецидивний	23,7003±4,1997	17,6377	17,00-32,97	1,0728	0,2556
Первинно-прогресуючий	28,2885±6,4617	41,7533	13,64-38,65	-1,8107	0,3995
Вторинно-прогресуючий	30,6005±5,9455	35,3491	20,46-43,20	0,8337	-0,7302
Дебют	28,2725±13,1873	173,9040	13,07-44,90	0,2504	0,3373
GLI, мг/дл (норма – (71,43±22,38) мг/дл)					
Ремітивно-рецидивний	116,7090±34,3910	1182,740	50,95-217,14	1,2553	1,1224
Первинно-прогресуючий	127,3630±38,8751	1511,280	78,57-233,81	2,6140	1,2965
Вторинно-прогресуючий	115,0440±30,0592	903,556	53,81-194,29	0,8931	0,3521
Дебют	120,0000±57,9142	3354,060	66,43-191,43	0,4416	-1,0273

ві обстежених найнижча при реміттивно-рецидивному типі перебігу (64,1661 мг/дл), зростає при вторинно-прогресуючому (68,4287 мг/дл) і є ще вищою та практично однаковою у хворих із первинно-прогресуючим типом перебігу та дебютом РС (70,9669 та 70,8175 мг/дл).

Дуже цікаву закономірність виявили при аналізі середніх значень концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, в сироватці крові хворих на РС. Найнижчі значення даного показника були у хворих із реміттивно-рецидивним типом РС (23,7003 мг/дл), значно вищі – при дебюті (28,2725 мг/дл) та первинно-прогресуючому (28,2885 мг/дл) типі перебігу, де вони майже однакові, й найвищі – при вторинно-прогресуючому типі патологічного процесу (30,6005 мг/дл).

Середні значення концентрації глікопротеїнів у сироватці крові обстежених нами пацієнтів були найнижчими і практично однаковими при реміттивно-рецидивному та вторинно-прогресуючому РС (116,709 і 115,044 мг/дл відповідно). Даний показник зростає при дебюті захворювання (120,0 мг/дл) і був найвищим при первинно-прогресуючому типі перебігу (127,363 мг/дл).

Отже, проводячи загальний аналіз досліджуваних біохімічних показників у даній підгрупі хворих, поділених залежно від перебігу РС, можна відзначити певні особливості. Найнижчі значення мали абсолютно всі показники при реміттивно-рецидивному типі перебігу РС, який вважають найбільш легким, порівняно з іншими, і курабельним. Максимальні значення величин при злоякісному первинно-прогресуючому або дуже тяжкому вторинно-прогресуючому типі РС можна пояснити підвищенням захисних реакцій організму в міру ускладнення перебігу патологічного процесу. Максимальні

значення рівнів глікопротеїнів у сироватці крові хворих у дебюті РС віддзеркалюють початок реакції гострої фази, метою якої є розпізнавання, знерухомилення та усунення пошкоджуючого етіологічного фактора РС. Тоді як при реміттивно-рецидивному типі перебігу вона перебігає більш м'яко і з менш вираженими змінами своїх факторів (у нас – глікопротеїнів та сіалових кислот).

Порівняльний аналіз отриманих результатів досліджень контрольної групи і групи хворих на РС, виявив закономірності, які наведено в таблиці 4.

Як видно з цієї таблиці, дуже висока статистично достовірною різниця ($p=0,0001$) спостерігається між значеннями середньої концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, та контрольною групою. Усі інші показники були наближеними до значень контролю.

Статистично достовірною була різниця між значеннями середньої концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, LSA в сироватці крові хворих з реміттивно-рецидивним та з первиннопрогресуючим перебігом РС, де отримані значення в першому випадку були на 4,59 % нижчими від значень у другому випадку. Ще більша різниця спостерігалася (на 6,9 %) між хворими з реміттивно-рецидивним та вторинно-прогресуючим типами перебігу РС. Тобто, чим складніший та тяжчий перебіг РС, тим вищі значення досліджуваних нами біохімічних параметрів сироватки крові.

ВИСНОВКИ. 1. Визначення концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, в сироватці крові хворих на розсіяний склероз може бути новим біохімічним діагностичним тестом для оцінки форми та перебігу даного захворювання.

Таблиця 4 – Порівняння середньої концентрації загального білка, сіалових кислот, сіалових кислот, зв'язаних з ліпідами, та глікопротеїнів у сироватці крові хворих на РС, поділених на групи залежно від перебігу захворювання, й осіб контрольної групи

Аналіз варіабельності		
Досліджувана величина	Коефіцієнт F	Достовірність P
TP	0,78	0,5080
TSA	0,52	0,6712
LSA	8,07	0,0001
GLI	0,70	0,5525
Тест Kruskala-Wallis		
Досліджувана величина	Значення величини	Достовірність P
TP	3,69	0,2972
TSA	2,94	0,4008
LSA	22,49	0,0010
GLI	0,82	0,8444
PSA	1,35	0,7175

2. Чим складніша форма патологічного процесу при РС, тим вищі значення концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, в сироватці крові хворих.

3. Важчий тип перебігу розсіяного склерозу характеризується вищими значеннями концентрації сіалових кислот, зв'язаних із ліпідами, в сироватці крові хворих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Compston D.A.S. The dissemination of multiple sclerosis // Coll. Phys. Lond. – 1990. – **24**. – P. 207-218.

2. Grieg R., Jones M. Mechanizm of intercellular adhesion // Bio-Systems. – 1977. – **9**. – P. 43-55.

3. Katzenellenbogen-Mejbaum W., Kaniak J., Jeleniewska-Kaniakowa Z. et al. Wartosc diagnostyczna oznaczania glicoproteidow i seromukoidu w wzw // Pamietnic IV Yjaydu Naukowego Polsk. Tow. Epidem. I Lek. Ch. Yak. – Biatzstok, 1966. – P. 20-21.

4. Lowry O., Rosebrough A., Farr A., Randall R. Protein measurments with Folin Phenol reagent // Biol. Chem. – 1951. – **193**. – P. 265-275.

5. Roseman S. Studies on the biosynthesis of sialic acid. Sialoglycoproteins and gangliosides // Univ. Mich. Med. Cent. J. – 1968. – **34**. – P. 252-257.

6. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids // Biol. Chem. – 1959. – **264**. – P. 1971-1975.

7. Wintzler R.J. Glicoproteins of plasma. Chemistry and biology of mukopolisacharides. – London, 1958. – P. 201-204.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИКОЛИПИДНОЙ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Т.И. Негрич

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

Выявление специфических маркеров демиелинизации в наиболее простом и доступном материале для исследований – периферической крови – позволяет осуществлять мониторинг рассеянного склероза (РС) и может быть надежным специфическим тестом данного заболевания. Мы определяли концентрацию общего белка, сиаловых кислот, гликопротеинов и сиаловых кислот, связанных с липидами, в сыворотке крови больных РС в зависимости от формы и течения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **рассеянный склероз, сиаловые кислоты, гликопротеины, диагностика.**

THE DIAGNOSTIC ROLE OF GLICOLIPID FRACTION INVESTIGATION IN BLOOD SERUM IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

T.I. Nehrych

LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

A complex etiopathogenetic process at MS is reflected in numerous biochemical changes observed in particular cells, tissues and body fluids. Ones are the reflection of destructive and inflammatory changes, which take place at the given disease. The present paper is dedicated to study of changes of total protein concentration, glicoproteins and sialic acids in blood serum of patients with MS depending on a form and disease course.

KEY WORDS: **multiple sclerosis, sialic acids, glicoproteins, diagnosis.**

Отримано 02.10.2001 р.

Адреса для листування: Т.І. Негрич, вул. Донцова, 11/2, Львів, 79008, Україна.

ВПЛИВ КУРІННЯ ТЮТЮНУ, АЛКОГОЛЮ ТА ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ МАТКИ БЕЗ ПРИДАТКІВ У ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ

М.Г. Бульса

ЩЕЦИНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛЬЩА

Дослідження провели на групі жінок дітородного віку, яким було видалено матку без придатків. За ними спостерігали протягом 12 міс, визначаючи перед операцією та через 3, 6 і 12 міс після оперативного втручання рівні холестеролу HDL, LDL і тригліцеридів. Було виявлено, що куріння негативно впливає на рівень ліпідів після видалення матки без яєчників, тоді як вживання алкоголю в невеликій кількості й помірні фізичні навантаження – позитивно.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: видалення матки без придатків, ліпіди, серцево-судинна система.

ВСТУП. Захворювання серцево-судинної системи на сьогодні становлять найбільш важливу медичну і соціальну проблему. Вважається, що куріння тютюну є важливою причиною ураження серцево-судинної системи у жінок. Понад 50 % випадків інфаркту міокарда у жінок середнього віку пов'язано з курінням. Встановлено, що ця шкідлива звичка збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда у 2-4 рази [1]. Проте загроза появи серцево-судинних хвороб значно зменшується вже через кілька місяців після припинення куріння, а через 3-5 років є такою ж, як у осіб, які ніколи не курили [5]. Фізично активні жінки мають майже на 50 % менший ризик виникнення коронарного захворювання, ніж ті, які ведуть пасивний спосіб життя [5].

Метою роботи було дати відповідь на запитання: чи куріння тютюну, вживання алкоголю та фізична активність у жінок дітородного віку після видалення матки без придатків впливають на рівень загального холестеролу, HDL, LDL і тригліцеридів?

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на групі жінок дітородного віку (n=38), яким було видалено матку без придатків з огляду на CIN III. Вікові межі коливалися від 29 до 38 років.

Досліджувану групу жінок поділили на підгрупи, беручи до уваги: А – куріння тютюну (20 – викурюють від 10 до 20 цигарок на день протягом багатьох років, 18 – не курять), В –

© М.Г. Бульса – PhD, 2002.

вживання алкоголю (15 – вживають щодня приблизно 150-200 мл алкоголю у вигляді сухого червоного вина, 23 – не вживають), а також С – фізичну активність (17 – займаються спортом, 21 – не займаються спортом).

Кров для дослідження брали за однакових умов.

Перед операцією, через 3, 6 і 12 місяців після оперативного втручання у жінок визначали рівень загального холестеролу, HDL, LDL і тригліцеридів.

Прийняли такі норми: для холестеролу – від 140 до 200 мг %, для HDL – від 45 до 75 мг %, для LDL – від 65 до 130 мг %, для тригліцеридів – від 40 до 140 мг %.

Результати опрацьовували статистично за допомогою тесту Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. До оперативного втручання найвищі рівні концентрації холестеролу виявлено у групі жінок, які курили і не займалися спортом. Найнижчі показники спостерігалися у групі жінок, які не курили і займалися спортом. У групах жінок, які вживали та не вживали алкоголь, рівні холестеролу були майже однаковими. У всіх досліджуваних групах через рік виявлено нижчі рівні холестеролу, ніж перед операцією. Найвищі рівні холестеролу стосовно всіх періодів спостереження виявлено через 3 міс після операції, причому це спостерігали у групах жінок, які курили і вживали алкоголь. Зміни в рівнях холестеролу між 3-м місяцем після операції та наступними періодами проведення досліджен-

ня були статистично достовірними ($p < 0,001$). Усі результати дослідження наведено в таблицях 1-6.

Як і у випадку з холестеролом, найбільш несприятливі концентрації HDL перед операцією спостерігались у групах жінок, які палять

і не займаються спортом. Найнижчі рівні HDL виявлено через 3 місяці після операції у всіх досліджуваних жінок, причому найменшими ці показники були у групі пацієток, які курять. Концентрація HDL з часом не змінювалася. Результати наведено в таблицях 7-12.

Таблиця 1 – Концентрація холестеролу після видалення матки без придатків у жінок групи А, які курять, мг %

Час спостереження	$x \pm SD$	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	192,45±29,78			
Через 3 місяці після операції	232,90±44,93	$p < 0,001$		
Через 6 місяців після операції	192,80±28,10	NS	$p < 0,001$	
Через 1 рік після операції	183,00±21,92	NS	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Примітка. Тут і надалі: $x \pm SD$ – середня величина \pm стандартні відхилення;
 p-(1) – рівень достовірності різниці між передопераційним станом та наступними періодами спостереження;
 p-(2) – рівень достовірності різниці між станом через 3 місяці після операції та наступними періодами спостереження;
 p-(3) – рівень достовірності різниці між станом через 6 місяців після операції та наступними періодами спостереження.
 NS – відсутність статистичної різниці.

Таблиця 2 – Концентрація холестеролу після видалення матки без придатків у жінок групи А, які не курять, мг %

Час спостереження	$x \pm SD$	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	156,05±25,78			
Через 3 місяці після операції	193,33±40,67	$p < 0,001$		
Через 6 місяців після операції	155,66±24,88	NS	$p < 0,001$	
Через 1 рік після операції	149,44±24,70	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Таблиця 3 – Концентрація холестеролу після видалення матки без придатків у жінок групи В, які регулярно вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	$x \pm SD$	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	179,53±33,99			
Через 3 місяці після операції	231,33±52,05	$p < 0,001$		
Через 6 місяців після операції	182,06±34,52	NS	$p < 0,001$	
Через 1 рік після операції	172,93±29,63	NS	$p < 0,001$	$p < 0,05$

Таблиця 4 – Концентрація холестеролу після видалення матки без придатків у жінок групи В, які не вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	$x \pm SD$	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	172,39±33,06			
Через 3 місяці після операції	202,95±40,48	$p < 0,001$		
Через 6 місяців після операції	170,73±30,77	NS	$p < 0,001$	
Через 1 рік після операції	163,30±27,82	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Таблиця 5 – Концентрація холестеролу після видалення матки без придатків у жінок групи С, які займаються спортом, мг %

Час спостереження	$x \pm SD$	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	163,00±21,74			
Через 3 місяці після операції	199,05±36,60	$p < 0,001$		
Через 6 місяців після операції	166,82±29,54	NS	$p < 0,001$	
Через 1 рік після операції	159,24±31,53	NS	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Таблиця 6 – Концентрація холестеролу після видалення матки без придатків у жінок групи С, які не займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	189,09±37,78			
Через 3 місяці після операції	226,38±51,40	p<0,001		
Через 6 місяців після операції	182,00±33,58	NS	p<0,001	
Через 1 рік після операції	173,42±24,88	p<0,05	p<0,001	p<0,05

Таблиця 7 – Концентрація HDL після видалення матки без придатків у жінок групи А, які курять, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	49,15±11,08			
Через 3 місяці після операції	42,85±4,91	P<0,001		
Через 6 місяців після операції	45,90±6,09	P<0,05	p<0,05	
Через 1 рік після операції	49,25±7,44	NS	p<0,001	p<0,05

Таблиця 8 – Концентрація HDL після видалення матки без придатків у жінок групи А, які не курять, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	64,44±8,65			
Через 3 місяці після операції	57,66±7,02	p<0,001		
Через 6 місяців після операції	56,55±7,62	p<0,001	NS	
Через 1 рік після операції	58,16±6,39	p<0,01	NS	NS

Таблиця 9 – Концентрація HDL після видалення матки без придатків у жінок групи В, які вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	56,46±12,97			
Через 3 місяці після операції	51,80±10,55	p<0,05		
Через 6 місяців після операції	52,66±10,99	p<0,05	NS	
Через 1 рік після операції	55,06±9,85	NS	NS	NS

Таблиця 10 – Концентрація HDL після видалення матки без придатків у жінок групи В, які не вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	56,34±12,55			
Через 3 місяці після операції	48,60±8,85	p<0,001		
Через 6 місяців після операції	49,82±6,75	p<0,001	NS	
Через 1 рік після операції	52,43±6,99	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Таблиця 11 – Концентрація HDL після видалення матки без придатків у жінок групи С, які займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	60,11±8,59			
Через 3 місяці після операції	53,11±7,90	p<0,001		
Через 6 місяців після операції	52,82±7,01	p<0,001	NS	
Через 1 рік після операції	55,35±7,65	p<0,05	NS	NS

Таблиця 12 – Концентрація HDL після видалення матки без придатків у жінок групи С, які не займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	53,38±14,52			
Через 3 місяці після операції	47,23±10,12	p<0,01		
Через 6 місяців після операції	49,42±9,67	p<0,05	p<0,05	
Через 1 рік після операції	51,95±8,52	NS	p<0,01	NS

Такі спостереження проводили і Garrison R.J., Kannel W.B., Feinleib M. et al [3]. Вони стверджували, що рівень концентрації HDL у жінок, які не курять, є вищим. Разом із тим, автори зауважили, що після припинення куріння рівень HDL через кілька місяців відповідав такому в жінок, які не курять. Пасивне куріння також зменшує рівень HDL. Це виявлено в дітей, які живуть з особами, що курять. Рівень HDL у них був на 3,8 мг % нижчим, ніж у дітей, які не дихали тютюновим димом [6].

Встановлено, що алкоголь зменшує кількість фібриногену і гальмує агрегацію тромбоцитів, протидіючи розвиткові склерозу [4]. Доведено, що в осіб, які в помірній кількості вживають алкоголь, рідко діагностують захворювання системи кровообігу. За помірну кількість взято 2-3 л пива або 2-3 келихи вина. Натомість ті особи, які не вживають алкоголю або вживають його у великій кількості хворіють на серцево-судинні захворювання значно частіше.

Перед операцією рівень LDL був найвищим у групі жінок, які курять, а також у групі жінок, які не займаються спортом. Виявлено, що рівні концентрації LDL в усіх досліджуваних групах були дещо підвищеними через рік після операції, стосовно даних до операції. Ця різниця була ста-

тистично достовірною. Найнижчі рівні LDL спостерігалися в групі жінок, які займаються спортом, і в тих, які не курять. Результати представлені в таблицях 13-18.

Перед операцією рівні тригліцеридів були найвищими в групі жінок, які курять в групі жінок, які вживають алкоголь. Найнижчий їх рівень спостерігався в групі жінок, які не курять. Через рік після операції найвищу концентрацію тригліцеридів відмітили в групі жінок, які курять і не вживають алкоголь, найнижчу – в жінок, які не курять і вживають алкоголь. Слід зауважити, що концентрація тригліцеридів в групі жінок, які не вживають алкоголь була більшою перед лікуванням, ніж через 3 місяці після операції. Ця різниця була статистично достовірною (табл. 19-24).

Отже, у ході наших досліджень виявлено, що в жінок, які курять тютюн, рівень HDL був значно нижчим, порівняно з жінками, які не курять у кожен післяопераційний період. Найнижчі рівні спостерігалися через 3 місяці після операції. Спостерігалися також вищі рівні повного холестеролу, LDL, тригліцеридів у жінок, які курять у конкретні періоди, порівняно з жінками, які не курять. Досліджувані жінки в середньому щодня викурювали від 10 до 20 цигарок, які, на їх думку, були хорошої якості й легкими.

Таблиця 13 – Концентрація LDL після видалення матки без додатків у жінок групи А, які курять, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	101,60±30,23			
Через 3 місяці після операції	110,60±33,92	p<0,01		
Через 6 місяців після операції	105,20±28,24	NS	NS	
Через 1 рік після операції	106,6±24,63	NS	NS	NS

Таблиця 14 – Концентрація LDL після видалення матки без додатків у жінок групи А, які не курять, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	90,38±31,02			
Через 3 місяці після операції	91,05±30,12	NS		
Через 6 місяців після операції	91,00±26,72	NS	NS	
Через 1 рік після операції	92,94±26,31	NS	NS	NS

Таблиця 15 – Концентрація LDL після видалення матки без додатків у жінок групи В, які вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	96,86±31,80			
Через 3 місяці після операції	96,53±39,30	NS		
Через 6 місяців після операції	96,20±31,43	NS	NS	
Через 1 рік після операції	99,53±26,10	NS	NS	NS

Таблиця 16 – Концентрація LDL після видалення матки без придатків у жінок групи В, які не вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	95,91±30,70			
Через 3 місяці після операції	104,47±29,16	p<0,01		
Через 6 місяців після операції	99,95±26,32	NS	p<0,05	
Через 1 рік після операції	100,52±26,56	NS	NS	NS

Таблиця 17 – Концентрація LDL після видалення матки без придатків у жінок групи С, які займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	89,52±25,69			
Через 3 місяці після операції	91,88±24,33	NS		
Через 6 місяців після операції	88,70±21,34	NS	NS	
Через 1 рік після операції	95,17±23,21	NS	NS	p<0,05

Таблиця 18 – Концентрація LDL після видалення матки без придатків у жінок групи С, які не займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	101,76±33,87			
Через 3 місяці після операції	109,00±37,87	NS		
Через 6 місяців після операції	106,38±30,80	NS	NS	
Через 1 рік після операції	104,14±28,00	NS	NS	NS

У жінок різних вікових груп, які займаються спортом, виявлено достатньо високу концентрацію HDL. Разом із тим, існують повідомлення про вплив інтенсивності фізичного навантаження на рівень ліпідів. Тривале фізичне навантаження не призводить до істотного збільшення рівня HDL [2]. Виявлено, що позитивні зміни концентрації HDL забезпечуються

вправами лише певної інтенсивності й частоти, при цьому не слід переходити розумні межі. У ході наших досліджень виявлено кращі показники обміну жирів у жінок, які займаються спортом. Фізичні навантаження були помірними і в основному зводилися до регулярного плавання, коротких, але інтенсивних піших чи велосипедних прогулянок.

Таблиця 19 – Концентрація тригліцеридів після видалення матки без придатків у жінок групи А, які курять, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	123,45±23,01			
Через 3 місяці після операції	129,00±21,49	NS		
Через 6 місяців після операції	133,95±22,66	NS	NS	
Через 1 рік після операції	136,70±24,59	p<0,05	p<0,05	NS

Таблиця 20 – Концентрація тригліцеридів після видалення матки без придатків у жінок групи А, які не курять, мг %

Час спостереження	x ± SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	106,94±21,01			
Через 3 місяці після операції	116,83±22,22	p<0,01		
Через 6 місяців після операції	111,27±20,77	NS	p<0,05	
Через 1 рік після операції	105,33±23,41	NS	p<0,01	p<0,05

Таблиця 21 – Концентрація тригліцеридів після видалення матки без придатків у жінок групи В, які вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	123,20±26,76			
Через 3 місяці після операції	125,06±26,04	NS		
Через 6 місяців після операції	120,40±26,87	NS	p<0,05	
Через 1 рік після операції	116,73±27,32	NS	p<0,01	NS

Таблиця 22 – Концентрація тригліцеридів після видалення матки без придатків у жінок групи В, які не вживають алкоголь, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	110,69±19,89			
Через 3 місяці після операції	122,04±20,23	p<0,001		
Через 6 місяців після операції	125,04±23,01	p<0,001	NS	
Через 1 рік після операції	125,17±29,41	p<0,001	NS	NS

Таблиця 23 – Концентрація тригліцеридів після видалення матки без придатків у жінок групи С, які займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	110,46±21,45			
Через 3 місяці після операції	116,05±20,08	p<0,05		
Через 6 місяців після операції	118,29±22,43	p<0,05	NS	
Через 1 рік після операції	118,05±25,67	NS	NS	NS

Таблиця 24 – Концентрація тригліцеридів після видалення матки без придатків у жінок групи С, які не займаються спортом, мг %

Час спостереження	x±SD	p-(1)	p-(2)	p-(3)
Перед операцією	119,66±24,52			
Через 3 місяці після операції	129,04±22,95	p<0,01		
Через 6 місяців після операції	127,19±25,65	p<0,05	NS	
Через 1 рік після операції	124,90±30,93	NS	NS	NS

За результатами наших досліджень, через 3 міс після операції в жінок групи В параметри жирового обміну змінювалися, проте з часом нормалізувалися. Тожі ж результати отримали Bruschi F., Meschia M., Soma M. et al., які виявили, що в жінок, яким матку з придатками видалено в період менопаузи, через 3 місяці після операції спостерігалися негативні зміни в обміні жирів. Не змінювався лише рівень тригліцеридів [1].

Результати наших досліджень дозволяють стверджувати, що загалом параметри жирового обміну перед видаленням матки без придатків були подібними до тих, які виявили через рік після операції. Це стосується рівня загального холестеролу, HDL, LDL, тригліцеридів. Причиною цього явища, очевидно, є постопераційна стабілізація гормоносекреції яєчниками. Це вказує на те, що збереження функції яєчників навіть при екстирпації матки

є попередженням захворювань серцево-судинної системи.

ВИСНОВКИ. 1. У жінок дітородного віку після видалення матки без яєчників куріння тютюну має негативний вплив на рівень ліпідів.

2. Вживання у невеликій кількості алкоголю, як і помірне фізичне навантаження, позитивно впливають на метаболізм ліпідів.

3. Особливої уваги потребують перші 3 місяці після видалення матки без придатків, оскільки в цей період збільшується ризик виникнення захворювань серцево-судинної системи, спричинених негативними змінами концентрації ліпідів.

4. Повернення рівнів ліпідів до передопераційної норми через рік після оперативного втручання може бути результатом стабілізації функції залишених яєчників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bruschi F., Meschia M., Soma M. et al. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy // *Obstetr. Gynecol.* – 1996. – **88**. – P. 950-954.
2. Cauley J.A., Kriska A.M., LaPorte R.E. et al. A two year randomized exercise trial in older women:

effects on HDL cholesterol // *Atheroscler.* – 1987. – **66**. – P. 247-258.

3. Garrison R.J., Kannel W.B., Feinleib M. et al. Cigarette smoking and HDL cholesterol // *Atheroscler.* – 1978. – **30**. – P. 17-25.

4. Langer R.D., Criqui M.H., Reed D.M. Lipopro-

teins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease // *Circulat.* – 1992. – **85**. – P. 910-915.

5. Mosca L., Manson J.E., Sutherland S.E. et al. A statement for healthcare professionals from the

American Heart Association // *Circulat.* – 1997. – **96**. – P. 2468-2482.

6. Moskowitz W.B., Mosteller M., Schieken R.M. et al. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children // *Circulat.* – 1990. – **81**. – P. 586-592.

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ ТАБАКА, АЛКОГОЛЯ И ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ МАТКИ БЕЗ ПРИДАТКОВ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

М.Г. Бульса

ЩЕЦИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛЬША

Резюме

Исследования провели на группе женщин детородного возраста, которым была удалена матка без придатков. За ними наблюдали в течение 12 месяцев, определяя перед операцией, через 3, 6 и 12 месяцев после операционного вмешательства уровни холестерина, HDL, LDL и триглицеридов. Было обнаружено, что курение отрицательно влияет на уровень липидов после удаления матки без яичников, тогда как алкоголь в небольших количествах и умеренные физические нагрузки – положительно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: удаление матки без придатков, липиды, сердечно-сосудистая система

SMOKING, ALCOHOL AND PHYSICAL TRAINING INFLUENCE ON LIPID METABOLISM AFTER HYSTERECTOMY WITHOUT APPENDAGES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

M.H. Balsa

SCHECIN STATE MEDICAL ACADEMY, POLAND

Summary

Researches were hold on the group of reproductive age women after hysterectomy without appendiges. Women were observed during 12 months. Before operation and 3, 6 and 12 months after operation the levels of cholesterol, HDL, LDL and triacylglycerols were measured. Smoking was established to have negative influence on lipid level after hysterectomy without appendages. Using of alcohol in little amount and moderate physical training had positive influence on lipid level.

KEY WORDS: hysterectomy without appendages, lipids, cardiovascular system.

Отримано 16.01.2002 р.

Адреса для листування: М.Г.Бульса, вул. 5 Липня, 32А/11, Щецин, Польща.

ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОТЕОЛІЗУ α_{s1} -КАЗЕЇНУ ЛАКТОКОКАМИ З МЕТОЮ ОДЕРЖАННЯ ФІЗІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ ПЕПТИДІВ

В.Г. Юкало

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І. ПУЛЮЯ

Протеоліз α_{s1} -казеїну проводили з біомасою лактококів, які вирощували в молочному живильному середовищі в присутності β -гліцерофосфату натрію. Як субстрати використовували α_{s1} - і загальний казеїни, виділені із знежиреного молока з максимальним збереженням нативної структури. Запропоновані в роботі умови протеолізу дозволяють отримати до 0,5 мг/мл продуктів розпаду α_{s1} -казеїну протягом 48 год.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: α_{s1} -казеїн, протеоліз, пептиди.

ВСТУП. Протеолітична система лактококів включає понад десяток протеаз, що відрізняються своїми властивостями та специфічністю дії на казеїни молока. За локалізацією в клітинах лактококів протеази поділяють на приклітинні, мембранні та внутрішньоклітинні [10]. Протеолітичні ферменти приклітинної та мембранної локалізації здатні розщеплювати білки казеїнового комплексу до великої кількості коротких пептидів. Так, показано, що тільки одна приклітинна протеаза *Lactococcus lactis ssp. lactis* спроможна розщеплювати β -казеїн з утворенням більше 100 різних пептидів [6]. Проте, незважаючи на велику різноманітність продуктів протеолізу, їх загальна кількість при рості лактококів у молоці незначна [9].

Пептиди, утворені при протеолізі казеїнів, зокрема головного компонента казеїнового комплексу – α_{s1} -казеїну, можуть володіти різними видами фізіологічної активності [2, 7]. Для виявлення таких пептидів серед продуктів протеолізу казеїну ферментами лактококів необхідно активізувати протеолітичні процеси без порушення протеолітичних систем лактококів.

Метою даної роботи було активувати протеоліз α_{s1} -казеїну ферментами лактококів в умовах збереження нативного складу і специфічності їх протеолітичних систем.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Виділення загального казеїну та α_{s1} -казеїнів проводили із знежиреного молока корів, гомозиготних за α_{s1} -CN В-8Р. Загальний казеїн одержували

© В.Г. Юкало – к.б.н., 2002.

шляхом переосадження в ізоелектричній точці з одночасною інактивацією природних протеаз, як описано в роботі [3].

Для іонообмінної хроматографії α_{s1} -казеїну використовували хроматографічну систему з колонкою (2×30 см) фірми "Reanal" (Угорщина) та ДЕАЕ-целюлозу (ДЕАЕ-52, Serva). Умови проведення іонообмінної хроматографії аналогічні до описаних раніше при виділенні β -казеїну [3].

Склад загального казеїну та гомогенність β -казеїну аналізували за методом електрофорезу на вертикальних пластинках поліакриламідного гелю. При цьому використовували лужну буферну систему гелю (рН-7,9), що включала 0,025 М тріс, 0,027 М діетилбарбітурат, 0,003 М трилон Б і 4,5 М сечовину. Електрофоретичні буфери та гелі одержували з реактивів фірми "Reanal". Електрофореграми фіксували і забарвлювали загальноприйнятими методами з допомогою 7 % оцтової кислоти та 1 % розчину амідочорного 10 Б.

Концентрацію білків у препаратах загального та α_{s1} -казеїнів визначали на спектрофотометрі СФ-46 за поглинанням при 280 нм. Для розрахунку концентрації використовували такі коефіцієнти поглинання: ($D_{1\text{см}}^{1\%}$): 10,0 для α_{s1} -казеїну; 4,6 для β -казеїну та 8,2 – для препаратів загального казеїну [5].

Протеоліз загального та індивідуальних казеїнів визначали за модифікованим методом Гула після осадження нерозчинних білків трихлороцтовою кислотою [1].

У роботі використовували 7 штамів лактококів *Lactococcus lactis ssp. lactis*, які куль-

тивуються на кафедрі харчової біотехнології і хімії Тернопільського державного технічного університету ім. І. Пулюя. Кількість мікроорганізмів визначали турбідиметрично за методом Томаса-Тернера [8].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У проведених роботах протеолітичні властивості молочнокислих бактерій часто вивчалися при їх рості у знежиреному молоці [8, 9]. При цьому, як правило, досягалась дуже низька концентрація продуктів протеолізу. Крім того, частина пептидів і амінокислот, які утворились внаслідок протеолізу, використовувалась бактеріями для свого росту, що створювало додаткові труднощі при інтерпретації отриманих результатів. Так, для окремих штамів лактококів було показано, що концентрація пептидів і амінокислот на перших етапах їх росту у знежиреному молоці достовірно зменшується, порівняно з їх концентрацією до внесення лактококів [9]. Проблеми виникають також при відділенні клітин бактерій або продуктів протеолізу у зв'язку із закисненням середовища і коагуляцією казеїнів.

Ряд авторів для вивчення протеолітичної активності лактококів нарощували їх біомасу на штучних живильних середовищах з подальшою інкубацією з казеїнами [9]. Проте відомо, що розвиток лактококів на таких середовищах може призвести до суттєвих змін у складі й активності окремих ферментів їх протеолітичних систем [4]. Таким чином, одержані результати не будуть відображати реальні протеолітичні процеси.

Отже, для інтенсифікації протеолізу казеїнів і отримання значної кількості продуктів протеолізу, які можуть утворитися при рості лактококів у молоці, пропонується передбачити таке:

1. Інкубацію казеїнів при проведенні протеолізу необхідно проводити з очищеною від компонентів середовища біомасою лактококів, що вирощувались на природному живильному середовищі.

2. Протеоліз потрібно проводити з використанням високих концентрацій лактококів в умовах стабілізації їх росту (відсутність лактози, антисептик).

3. Як субстрати застосовувати загальний казеїн та індивідуальні гомогенні фракції казеїну, виділені в "м'яких" умовах з максимальним збереженням їх нативної структури. У зв'язку з цим, у даній роботі лактококи (7 штамів) *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* вирощували у знежиреному молоці в присутності 0,073 М β -гліцерофосфату натрію, як було описано нами раніше [2]. Використання β -гліцеро-

фосфату натрію дозволяє досягнути високих концентрацій клітин бактерій без закиснення середовища і коагуляції казеїнів. Далі лактококи осаджували центрифугуванням (7000 г, 10 хв) і відмивали від білків середовища в умовах, що забезпечують збереження складу протеолітичних ферментів, у тому числі приклітинних протеїназ [8].

Як субстрати при дослідженні протеолітичної дії ферментів лактококів використовувалися загальний та β -казеїни, виділені в "м'яких" умовах, як описано раніше [2], та α_{s1} -казеїн. Гомогенний α_{s1} -казеїн отримано із препарату ліофілізованого загального казеїну, який двічі переосаджували з 3,3 М розчину сечовини в ізоелектричній точці α_{s1} -казеїну. Препарат збагаченого α_{s1} -казеїну далі двічі переосаджували з 1 М сечовини при pH-4,6. Доочищення α_{s1} -казеїну проводили на колонці з ДЕАЕ-целюлозою, зрівноваженою хроматографічним буфером (0,01 М імідазол, 3,3 М сечовина, pH-7,0) в градієнті іонної сили. На електрофореграмі (рис. 1) показано білковий склад застосованих у роботі загального та α_{s1} -казеїнів.

Використана схема виділення казеїнових субстратів зводить до мінімуму пошкодження структури білків казеїнового комплексу та забезпечує високий ступінь їх гомогенності.

При створенні інкубаційного середовища для протеолізу застосовували 1 % розчини загального казеїну, а також α_{s1} - і β -казеїнів в 0,1 М фосфатному буфері (pH-7,0). Біомасу

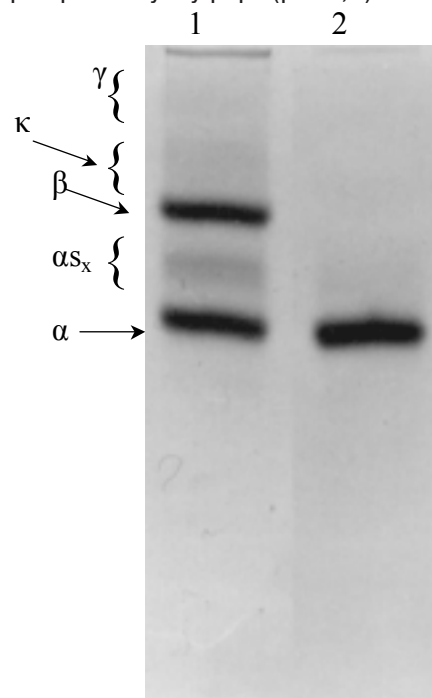


Рис. 1. Електрофореграма препаратів загального казеїну (1) та α_{s1} -казеїну (2).

лактококів у інкубаційному середовищі доводили до концентрації 10^{10} клітин/мл і додавали антисептик. Протеоліз проводили при температурі $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 48 год.

В описаних умовах не відбувалися закислення середовища і коагуляція казеїнів. На різних етапах протеолізу з інкубаційного середовища відбирали проби, з яких лактококи осаджувалися центрифугуванням (7000 g , 10 хв). У пробах визначали продукти протеолізу після осадження білків трихлороцтовою кислотою. На рисунку 2 показано динаміку зміни концентрації ТХО-розчинних продуктів протеолізу

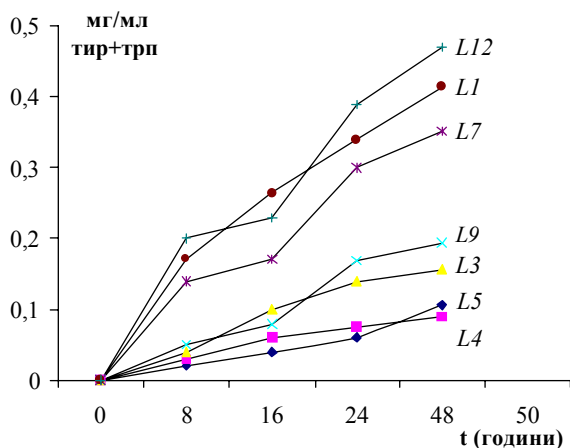


Рис. 2. Концентрація продуктів протеолізу на різних етапах інкубації α_{s1} -казеїну з штамми лактококів.

Слід відзначити, що в умовах використаного в роботі інкубаційного середовища досягається значно вища концентрація продуктів протеолізу ($0,5\text{ мг тир/мл}$), порівняно з ростом цього ж штаму лактококів у знежиреному молоці. Серед індивідуальних ка-

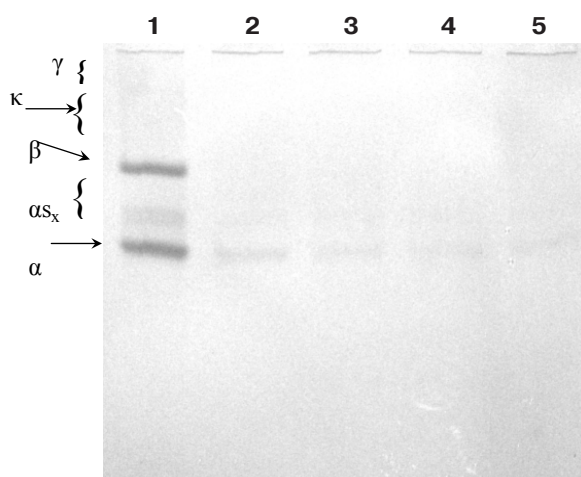


Рис. 4. Електрофореграма загального казеїну (1) та зразків інкубаційного середовища після протеолізу α_{s1} -казеїну лактококами (штам L_{12}) протягом 6 год (2), 8 годин (3), 24 години (4) та 48 годин (5).

α_{s1} -казеїну при інкубації з різними штамми лактококів.

Використані в роботі штами суттєво відрізняються за протеолітичною активністю відносно α_{s1} -казеїну. Найвищу активність проявили штами L_1 , L_{12} , L_7 . Для порівняння активності штамів відносно до різних казеїнів, а також при рості в стерилізованому знежиреному молоці, проводили інкубацію активного штаму L_{12} із загальним, β - й α_{s1} -казеїнами і при інокуляції знежиреного молока в аналогічних умовах. Результати визначення продуктів протеолізу показано на рисунку 3.

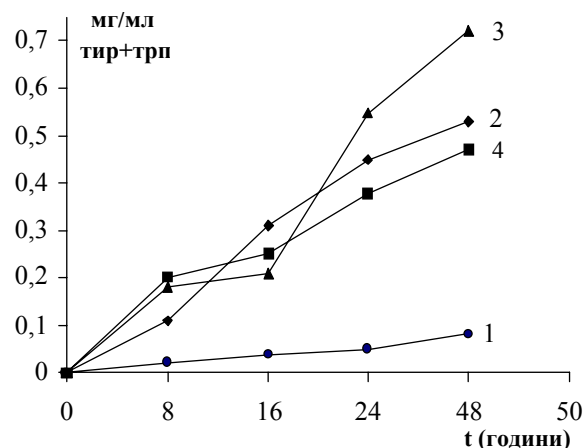


Рис. 3. Концентрація продуктів протеолізу на різних етапах інкубації лактококів штаму L_{12} із загальним казеїном (2), α_{s1} -казеїном (4), β -казеїном (3) та при рості в стерилізованому знежиреному молоці (1).

зеїнів α_{s1} -казеїн менш чутливий до протеолітичних ферментів лактококів, ніж β - та загальний казеїни.

У процесі протеолізу α_{s1} -казеїну лактококами штаму L_{12} відбирали проби для електрофоретичного аналізу. Результати електрофореми інкубаційного середовища на різних етапах протеолізу показано на рисунку 4.

На електрофореграмі видно поступове зменшення інтенсивності смуги, що відповідає α_{s1} -казеїну. Із збільшенням часу інкубації з'являються розмиті смуги продуктів протеолізу α_{s1} -казеїну з різною електрофоретичною рухливістю. Відсутність чітких смуг серед продуктів протеолізу свідчить про широкую специфічність ферментів протеолітичної системи лактококів.

ВИСНОВКИ. Запропонований у роботі спосіб проведення протеолізу α_{s1} -казеїну лактококами дозволяє інтенсифікувати процес і отримати значну кількість продуктів розщеплення α_{s1} -казеїну в умовах, які максимально відображають процеси протеолізу при розвитку лактококів у молоці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Залашко М.В., Образцова Н.В., Савинко Е.И. Исследование протеолитической активности молочнокислых бактерий // Физиол. и биохим. микроорганизмов. – Минск: Наука и техника. – 1970. – С. 121-128.
2. Юкало В.Г., Луговий Б.Л. Характеристика методів препаративного виділення β -казеїну // Експерим. та клін. фізіол. та біохім. – 1998. – № 3-4. – С. 26-29.
3. Юкало В.Г., Луговий Б.Л. Утворення антигіпертензивних пептидів при модельному протеолізі β -казеїну // Физиол. журн. – 2000. – № 3. – С. 78-83.
4. Cliffe A.J., Law B.A. Discontinuous polyacrylamide gel electrophoresis of cell wall proteinase from variants of *Streptococcus lactis* // J. of Appl. Bacteriol. – 1985. – V. 58. – № 3. – P. 245-250.
5. 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.
6. Juillard V., Laan H., Kunji E.R.S., Jeronimus-Strating C.M., Bruins A.P., Konings W.N. The extracellular PI-type proteinase of *Lactococcus lactis* hydrolyzes β -casein into more than one hundred different oligopeptides // J. of Bacteriol. – 1995. – V. 177. – № 12. – P. 3472-3478.
7. Maubois J.L., Leonil J. Peptides du lait a activite biologique // Lait. – 1989. – V. 69. – № 4. – P. 245-269.
8. Thomas T.D., Turner K.W. Preparation of skim milk to allow harvesting of starter cells from milk cultures // New Zealand J. of Dairy Sci. and Technol. – 1977. – V. 12. – P. 15-21.
9. Thomas T.D., Mills O.E. Proteolytic enzymes of starter bacteria // Neth. Milk and Dairy J. – 1981. – V. 35. – P. 255-273.
10. Thomas T.D., Pritchard G. Proteolytic enzymes in dairy starter cultures // FEMS Microbiol. Rev. – 1987. – V. 46. – P. 245-268.

ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОТЕОЛІЗА α_{s1} -КАЗЕІНА ЛАКТОКОККАМИ С ЦЕЛЮ ПОЛУЧЕННЯ ФІЗИОЛОГІЧЕСКИ АКТИВНИХ ПЕПТИДОВ

В.Г. Юкало

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. ПУЛЮЯ

Резюме

Протеолиз α_{s1} -казеїна проводили с биомассой лактококков, которые выращивали в молочной питательной среде в присутствии β -глицерофосфата натрия. В качестве субстратов использовали α_{s1} -казеин и казеины, выделенные из обезжиренного молока с максимальным сохранением нативной структуры. Предложенные в работе условия протеолиза позволяют получить до 0,5 мг/мл продуктов распада α_{s1} -казеїна в течении 48 часов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: α_{s1} -казеин, протеолиз, пептиды.

ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОТЕОЛІЗА α_{s1} -КАЗЕІНА ЛАКТОКОККАМИ З ЦЕЛЮ ОТРИМАННЯ ФІЗИОЛОГІЧЕСКИ АКТИВНИХ ПЕПТИДІВ

V.H. Yukalo

TERNOPIL STATE TECHNICAL UNIVERSITY BY I. PULUY

Summary

Proteolysis of α_{s1} -casein was carried with lactococci biomass, which has been growing in the milk nutritive medium with sodium β -glycerophosphate. As a substrats were used α_{s1} -casein and common casein, which were obtained from skim milk with the maximal keeping of their structure.

Condition of proteolysis, proposed in this work permit to receive to 0,5 mg/ml casein proteolysis products during 48 hours.

KEY WORDS: α_{s1} -casein, proteolysis, peptides.

Отримано 28.01.2002 р.

Адреса для листування: В.Г. Юкало, кафедра харчової біотехнології і хімії, Тернопільський державний технічний університет ім. І. Пулюя, вул. Руська, 56, Тернопіль, 46001, Україна.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ N-(M-ЙОДБЕНЗОІЛ)-N-МЕТІОНІЛ ТІОСЕЧОВИНИ

К.Ш. Шукурллаєв

УРГЕНЧСЬКИЙ ФІЛІАЛ ПЕРШОГО ТАШКЕНТСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО ІНСТИТУТУ, УЗБЕКИСТАН

На 342 білих щурах, 36 білих мишах і 24 кроликах на відомих моделях артритів, викликаних карагеніном, формаліном, серотоніном, гістаміном і простагландином, вивчено протизапальні властивості нової похідної тіосечовини. Протизапальну активність препарату визначали за різницею об'єму лапок (за допомогою водяного плетизмометра) до початку експерименту та в момент максимального розвитку набряку залежно від характеру флогогенного агента.

Для одночасного вивчення впливу препарату на ексудативні й проліферативні процеси використано методику Сельє. Встановлено, що N-(M-йодбензоіл)-N-метіоніл тіосечовина (шифр БИК-15) пригнічує ексудативні й проліферативні фази запалення й у цьому відношенні перевершує бутадіон та індометацин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: запалення, похідні тіосечовини, протизапальна дія.

ВСТУП. Як відомо, із запаленням пов'язано багато захворювань, для профілактики і лікування яких широко використовують протизапальні засоби. Варто відмітити, що при застосуванні існуючих протизапальних засобів не завжди виявляється виражений терапевтичний ефект, досить часто спостерігаються побічні явища і важкі ускладнення (виразки і кровотечі в шлунково-кишковому тракті, агранулоцитоз, анафілактична реакція тощо.) [2, 3, 4, 7, 9, 12, 14].

У зв'язку з цим, пошук і вивчення нових високоактивних та малотоксичних протизапальних препаратів є дуже актуальним завданням фармакології.

Співробітниками кафедр фармакології, біоорганічної хімії Першого Ташкентського державного медичного інституту та кафедри нормальної фізіології Ургенчського філіалу того ж інституту проводяться комплексні дослідження щодо цілеспрямованого пошуку, вивчення і впровадження в практичну медицину нових протизапальних засобів серед похідних тіосечовини. Дані дослідження є частиною цього комплексного плану.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчали протизапальну активність нової похідної тіосечовини. Ця речовина являє собою порошок, погано розчинний у воді. Тому її застосовували у вигляді суспензії на 3 % крохмальному клейстері.

Дослідження проводили на 342 білих щурах масою 140-250 г, 36 білих мишах масою 18-24 г і 24 кроликах масою 1800-4000 г.

Суспензію препарату вводили через рот за допомогою металевого зонда. Як еталон для порівняння результатів дослідження було використано відомі протизапальні засоби бутадіон та індометацин. За літературними даними [11], при пероральному застосуванні 100 мг/кг бутадіону, 10 мг/кг індометацину виявляють виражений ефект у щурів.

Протизапальну дію нової сполуки вивчали на широко відомих моделях артритів, викликаних карагеніном (2 %), формаліном (1 %), серотоніном (0,01 %), гістаміном (0,1 %) і простагландином (0,1 %), які вводили в дозі 0,1-0,3 мл у тильну поверхню апоневрозу гомілковостопного суглоба щурів.

Протизапальну активність препарату визначали за різницею об'єму лапок контрольних і піддослідних тварин. Досліджувану речовину вводили всередину за 72, 48, 24 і 2 години до введення карагеніну в дозах 25, 50 і 100 мг/кг. У щурів об'єм лапок вимірювали залежно від характеру флогогенного агента. Так, при карагеніновому запаленні об'єм лапок щурів вимірювали перед введенням цього агента, а потім через 1, 2, 4, 6, 8 і 24 години після ін'єкції і по одному разу на добу до повернення до вихідного рівня.

Вплив препарату на ексудативну фазу запалення вивчали на моделі асептичного

перитоніту, викликаного введенням розчину нітрату срібла в черевну порожнину. Досліджуваний препарат вводили всередину в дозах 25, 50 і 100 мг/кг за 72, 48, 24 і 2 години до введення нітрату срібла. Протизапальну активність препарату оцінювали за різницею кількості ексудату в контрольних і піддослідних тварин. Для одночасної оцінки впливу досліджуваного препарату на ексудативні й проліферативні процеси ми використовували методику Selye [13]. Препарат щодня вводили всередину в дозах 25, 50 і 100 мг/кг протягом 7 днів один раз на добу. На 8-й день гранульозний мішок відсепаровували, відсмоктували ексудат шприцом, зважували масу гранульозного мішка у вологому стані, потім висушували при температурі 70 °С до постійної маси і знову зважували (в сухому стані).

З метою з'ясування деяких данок механізму протизапальної дії в спеціальних серіях експериментів вивчали вплив препарату на запалення в адреналектомованих тварин [5], проникність судин [8], активність ферменту гіалуронідази [6] і кінінової системи крові [10].

Гостру токсичність препарату вивчали на білих мишах і щурах при пероральному введенні.

Результати досліджень піддавалися статистичній обробці за методом Стьюдента і Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені досліді (на щурах) дозволили встановити, що досліджувана речовина проявляє протиза-

пальну дію, яка полягає в пригніченні карагенінового запалення.

Встановлено, що в щурів контрольної групи середній приріст об'єму лапок через 4 год після введення карагеніну дорівнював 102,8 %, а в піддослідних тварин, які одержували БИК-15 у дозах 25, 50 і 100 мг/кг, – 74,2, 49,2 і 28,3 %.

В аналогічних умовах під впливом бутадіону й індометацину середній приріст об'єму лапок становив 75,3 і 52,8 % відповідно. Отже, протизапальна активність препарату БИК-15 у дозах 25, 50 і 100 мг/кг дорівнювала, відповідно, 27,4, 52,0 і 71,8 %. При цьому протизапальний ефект бутадіону та індометацину складав 26,7 і 48,6 % відповідно (табл. 1).

Приблизно такі ж дані було отримано при вивченні впливу БИК-15 на перебіг асептичних артритів, викликаних формаліном, серотоніном, гістаміном і простагландином (E₂) (табл. 2). Отже, БИК-15 у цьому відношенні сильніший від бутадіону й індометацину.

При вивченні впливу препарату на перебіг асептичного перитоніту в щурів було відзначено, що БИК-15 володіє вираженою протиексудативною активністю, перевершуючи в цьому відношенні у 2 рази бутадіон та індометацин.

Одночасне вивчення впливу БИК-15 на ексудативні й проліферативні процеси показали, що препарат значно зменшує кількість ексудату в гранульозному мішку. Так, під впливом БИК-15 у дозах 25, 50 і 100 мг/кг кількість ексудату зменшувалася до

Таблиця 1 – Вплив БИК-15, бутадіону та індометацину на об'єм лапок при карагеніновому запаленні в щурів

Препарат	Кількість тварин у групі	Доза, мг/кг	Середній об'єм лапок щурів, мл		Середній приріст об'єму лапок відносно вихідного		Протизапальний ефект, %	P
			в нормі	через 4 год після введення карагеніну	мл	%		
Контроль	6	–	0,69	1,40	0,710±0,019	102,8	0	–
БИК-15	6	25	0,71	1,24	0,530±0,016	74,2	27,4	<0,001
БИК-15	6	50	0,71	1,06	0,350±0,024	49,2	52,0	<0,001
БИК-15	6	100	0,69	0,89	0,200±0,034	28,3	71,8	<0,001
Бутадіон	6	100	0,69	1,21	0,520±0,019	75,3	26,7	<0,001
Індометацин	6	10	0,70	1,07	0,370±0,008	52,8	48,6	<0,001

Таблиця 2 – Вплив БИК-15, бутадіону та індометацину на запалення, викликане різними флогогенними агентами (при p<0,05)

Препарат	Доза, мг/кг	Протизапальний ефект, %			
		формаліну	гістаміну	серотоніну	простагландину
Контроль	–	0	0	0	0
БИК-15	25	25,2	23,2	24,9	24,4
БИК-15	50	52,1	41,2	40,6	48,0
БИК-15	100	71,3	56,4	52,7	53,4
Бутадіон	100	28,3	27,6	27,1	26,0
Індометацин	10	46,8	40,9	43,8	41,1

(1,300±0,025), (0,870±0,014) і (0,660±0,011) мл відповідно.

Бутадіон та індометацин мали менш виражені ефекти (кількість ексудату складала (1,150±0,015) і (0,990±0,034) мл відповідно).

БИК-15 істотно пригнічує і проліферативні процеси. Якщо в контрольних тварин середня маса гранульозного мішка у вологому стані дорівнює (3,520±0,021) г, то під впливом 25, 50 і 100 мг/кг препарату цей показник складав (2,870±0,018), (2,050±0,021) і (1,870±0,018) г відповідно. Отже, БИК-15 зменшує приріст маси гранульозного мішка у вологому стані в дозах 25, 50 і 100 мг/кг на 79,9, 57,2 і 52,1 %. У тих же умовах під впливом бутадіону й індометацину відзначалися менш виражені ефекти (середня маса гранульозного мішка у вологому стані дорівнювала (2,630±0,026) і (2,300±0,022) г відповідно). Звідси випливає, що антипроліферативна активність даних препаратів складає 26,8 і 36,0 %. БИК-15 значно зменшує також масу сухого гранульозного мішка (табл. 3).

Таким чином, БИК-15 впливає на обидві фази запалення й у цьому відношенні активніший від бутадіону й індометацину (табл. 3).

З літератури [1, 7] відомо, що механізм дії нестероїдних протизапальних засобів дуже складний і до сьогодні остаточно не з'ясований. Передбачається, що ці речовини виявляють антагонізм стосовно "медіаторів запалення", пригнічують активність гіалуронідази і міграцію лейкоцитів, знижують проникність судин, мембран лізосом, імунні реакції, а також впливають на гіпофізарно-адреналову систему і ряд інших факторів.

Результати проведених досліджень щодо з'ясування можливого механізму протизапальної дії БИК-15 показали, що препарат у дозі 100 мг/кг виявляє неоднакову активність у інтактних (71,3 %, $p < 0,001$) і адреналектомованих (44,4 %, $p < 0,001$) тварин. Разом із тим, в аналогічних умовах протизапальна активність бутадіону (100 мг/кг) була при-

близно однакова як у інтактних (28,4 %, $p < 0,001$), так і в адреналектомованих (24,9 %, $p < 0,001$) тварин. Отже, протизапальна дія БИК-15 значною мірою зумовлена його впливом на кору надниркових залоз, чим він істотно відрізняється від бутадіону.

Вивчення впливу БИК-15 на проникність судин показало, що в контрольній серії дослідів при нанесенні ксилолу через 5 хв після внутрішньовенного введення кроликам трипанового синього (барвної речовини) проміжок часу між нанесенням ксилолу і появою синього забарвлення становив (4,18±0,11) хв, через 30 і 60 хв після введення фарби забарвлення з'явилося в середньому через (5,14±0,09) і (7,54±0,12) хв відповідно. Введення БИК-15 значно збільшувало час появи забарвлення. У тварин, які одержували БИК-15 у дозах 50 і 100 мг/кг, через 5 хв після введення трипанового синього забарвлення спостерігалось в середньому через (8,00±0,26) і (9,37±0,17) хв відповідно, через 30 хв – плями з'являлися через (9,32±0,15) і (11,64±0,45) хв, а через 60 хв після введення фарби проміжок часу між нанесенням ксилолу і появою синього забарвлення дорівнював (11,48±0,10) і (13,75±0,19) хв. В аналогічних умовах під впливом бутадіону через 5 хв після введення барвника появу синього забарвлення вдалося помітити через (7,38±0,04) хв, через 30 хв цей показник становив (9,27±0,16) хв, через 60 хв – (10,9±0,17) хв (табл. 4).

Таким чином, БИК-15 значно пригнічує проникність капілярів шкіри під впливом флогогенного подразника й у цьому відношенні активнішим від бутадіону.

БИК-15 зменшує також вплив кініну на судинну проникність. У контрольних кроликів вихід барвника з капілярів і поява синього забарвлення на шкірі спостерігалися при внутрішньошкірному введенні щурам кінінвмісної сироватки у співвідношенні 1:50000. Під впливом БИК-15 у дозах 50 і 100 мг/кг забарвлення з'являлося, відповідно в розведеннях 1:240 і

Таблиця 3 – Вплив БИК-15, бутадіону та індометацину на проліферативну фазу запалення (за Сельє) в щурів при пероральному введенні

Препарат	Кількість тварин у групі	Доза, мг/кг	Вага грануляційної тканини в вологому стані		Антипроліферативний ефект, %	P	Вага грануляційної тканини у вологому стані		Антипроліферативний ефект, %	P
			г	%			г	%		
Контроль	6	•	3,52±0,021	100,0	0	г	2,070 ±0,018	100,0	0	•
БИК-15	6	25	2,870±0,018	79,9	20,1	<0,001	1,690±0,016	81,8	18,2	<0,001
БИК-15	6	50	2,050±0,021	57,2	42,8	<0,001	1,30±0,01	62,9	37,1	<0,001
БИК-15	6	100	1,870±0,018	52,1	47,9	<0,001	1,211±0,014	58,4	41,6	<0,001
Бутадіон	6	100	2,630±0,026	73,2	26,8	<0,001	1,58±0,038	75,3	24,7	<0,001
Індометацин	6	10	2,300±0,027	64,0	36,0	<0,001	1,29±0,012	63,3	37,7	<0,001

Таблиця 4 – Вплив БИК-15 і бутадіону на проникність капілярів (на час появи “синьої плями”) у кроликів при пероральному введенні

Препарат	Кількість тварин у групі	Доза, мг/кг	Час появи “синьої плями” після внутрішньовенного введення через:					
			5 хвилин	P	30 хвилин	P	60 хвилин	P
Контроль	6	•	4,18±0,11	•	5,14±0,09	•	7,54±0,12	•
БИК-15	6	50	8,00±0,26	<0,001	9,32±0,15	<0,001	11,48±0,10	<0,001
БИК-15	6	100	9,37±0,17	<0,001	11,64±0,45	<0,001	13,75±0,19	<0,001
Бутадіон	6	100	7,38±0,04	<0,001	9,27±0,16	<0,001	10,90±0,17	<0,001

1:120. У тих же умовах на тлі бутадіону й індометацину забарвлення на шкірі з'являється при розведенні сироватки 1:320 і 1:180 відповідно. Отже, за здатністю пригнічувати активність кінінової системи крові БИК-15 сильніший від бутадіону та індометацину. На підставі цих і вищенаведених даних, які показують, що БИК-15 різко пригнічує інтенсивність розвитку гістамінового, серотонінового і простагландинового запалення, можна припустити, що препарат проявляє виразний антагонізм щодо медіаторів запалення.

Поряд із цим БИК-15 виражено пригнічував активність ферменту гіалуронідази. Про це свідчить те, що при внутрішньошкірному введенні контрольній тварині розчину трипанового синього з гіалуронідазою (лідазою) фарба поширювалася на (308,80±7,68) мм² площі шкіри, а під впливом БИК-15 у дозах 50 і 100 мг/кг площа поширення фарби складала (197,50±6,56) і (138,30±8,29) мм². Бутадіон та індометацин зменшували площу плями до (215,00±16,55) і (181,30±6,37) мм². Отже, БИК-15 за антигіалуронідазною активністю сильніший від бутадіону й індометацину.

Таким чином, результати вищенаведених досліджень дозволили стверджувати, що досліджуваний препарат має досить складний механізм протизапальної дії.

Вивчення гострої токсичності БИК-15 показало, що дана сполука виявляє дуже низьку токсичність. Так, при її пероральному введенні у дозі до 2000 мг/кг загибель мишей і щурів не спостерігалася. Отже, її ЛД₅₀ перебуває за межами вищевказаної дози. Згідно з даними

літератури [11], при пероральному введенні препарату мишам ЛД₅₀ для бутадіону становить 430, індометацину – 47 і вольтарену – 370 мг/кг. Зіставлення отриманих даних показує, що БИК-15 менш токсичний, ніж бутадіон, у 4,6 раза, індометацин – у 42,5 раза і вольтарен – у 5,4 раза.

Таким чином, аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що нова похідна тіосечовини є малотоксичним і високоактивним протизапальним засобом, що володіє великою широтою терапевтичного впливу. Як потенційний протизапальний препарат БИК-15 викликає практичний інтерес.

ВИСНОВКИ. 1. N-(М-йодбензоїл)-N-метіоніл тіосечовина за здатністю пригнічувати артрити, викликані різними агентами (формаліном, серотоніном, гістаміном, карагеніном і простагландином), перевершує бутадіон у середньому в 2-3 рази, а індометацин – у 1,5 раза.

2. БИК-15 за впливом на ексудативну і проліферативну фази запалення має перевагу над бутадіоном та індометацином.

3. Механізм протизапальної дії БИК-15 зумовлений його впливом на кору надниркової залози, антагонізмом до медіаторів запалення, гальмуванням активності ферменту гіалуронідази, зниженням судинної проникності й активності кінінової системи крові.

4. БИК-15 має дуже низьку токсичність і велику широту протизапальної дії. За цим показником він значно переважає бутадіон та індометацин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александрова О.Л. Влияние аспирина и вольтарена на состояние микроциркуляции, трансапикалярного обмена и гемоагуляции у больных ревматизмом // Казан. мед. журн. – 1998. – С. 343-345.

2. Астахова А.В. Побочные реакции, вызываемые нестероидными противовоспалительными средствами: Обзор // Безопасн. лек. – 1998. – № 2. – С. 3-8.

3. Астахова А.Э. Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения: Обзор // Безопасн. лек. – 1997. – № 4. – С. 4-9.

4. Ивашкин В.Т. Патогенез гастропатии, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. – 1994. – № 1. – С. 11-14.

5. Кабак Я.М. Практикум по эндокринологии. – М.: Медицина, 1945. – С. 146-152.

6. Матисус И.Ш. Изучение влияния препаратов на активность гиалуронидазы животных // Фармакол. и токсикол. – М., 1950. – **13**, № 1. – С. 9-12.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. – 13-е изд. – Ташкент: Абу Али ибн Сина, 1998. – **1-2**. – С. 11-14.

8. Монахова К.Н. Методика количественного изучения реактивности капилляров кожи к действию воспалительных агентов // Материалы по патогенезу воспаления и патологии сосудистой системы: Тр. Тадж. мед. инст. – Душанбе, 1954. – **13**, вып. 1. – С. 27-32.

9. Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом противовоспалительных препаратов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. – 1994. – № 1. – С. 7-10.

10. Пасхина Г.С., Ярова Г.А., Лауфер Л.Л. Содержание и активность основных компонентов

кининовой системы в сыворотке крови больных ревматизмом // Вопр. мед. хим. – 1970. – **16**, № 2. – С. 152-160.

11. Сигидин Я.А., Шварц Г.Л., Арзамасцев А.Л., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.

12. Kutara J.H., Nogawa A.N. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking // J. Clin. Gastroenterol. – 1997. – **24**, № 1. – P. 12-17.

13. Selye H. The stress of Life. – Proc. Soc. Exp. Biol. (N. J.). – 1953. – **82**. – P. 328-335.

14. Zuckennan M.J., Hernandez J.A., Marwah R.K. et al. Prevalence of upper gastrointestinal lesions in patients taking chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – **92**, № 2. – P. 363-364.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ N-(М-ЙОДБЕНЗОИЛ)-N-МЕТИОНИЛ ТИОМОЧЕВИНЫ

К.Ш. Шукурллаев

УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ ПЕРВОГО ТАШКЕНТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА, УЗБЕКИСТАН

Резюме

На 342 белых крысах, 36 белых мышах и 24 кроликах на широко известных моделях артритов, вызванных каррагенином, формалином, серотонином, гистамином и простагландином, изучено противовоспалительные свойства нового производного тиомочевина. Противовоспалительную активность препарата определяли по разности объема лапок онкометрически (с помощью водяного плетизмометра) до начала опыта и в момент максимального развития отека в зависимости от характера флогогенного агента.

Для одновременного изучения влияния препарата на экссудативные и пролиферативные процессы использовано методика Селье. Установлено, что N-(М-йодбензоил)-N-метионил тиомочевина (шифр БИК-15) подавляет экссудативные и пролиферативные фазы воспаления и в этом отношении превосходит бутадион и индометацин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **воспаление, производное тиомочевина, противовоспалительное действие**

EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF N-(M-IODBENZOIL)-N-METHIONIL OF THIOUREA

K.Sh. Shukurllayev

URGENCH BRANCH OF THE FIRST TASHKENT STATE MEDICAL INSTITUTE, UZBEKISTAN

Summary

Antiinflammatory properties of new thiourea derivative on 342 white rats, 36 white mice and 24 rabbits on well-known models of arthritis caused by karagenum, formalinum, serotoninum, histaminum and prostaglandinum have been investigated. Antiinflammatory activity of preparations was defined on a difference of paws volume prior to the beginning of experiment and at the moment of the maximal oedema development depending on character of flogogenic agent.

For simultaneous study of preparation influence on exsudative and proliferative processes the technique Selle was used. N-(M-iodbenzoil)-N-methionil thiourea (the code BIK-15) was established to suppress exsudative and proliferative phase of an inflammation and in this respect it surpasses butadionum and indometacinum.

KEY WORDS: **inflammation, thiourea derivative, antiinflammation action.**

Отримано 9.01.2002 р.

Адреса для листування: К.Ш. Шукурллаев, ул. Навої, 85, кв. 15, Ургенч, Хорезмська обл., 740000, Республіка Узбекистан.

ВПЛИВ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПРОНИКНИХ ТРАВМАХ РОГІВКИ

І.А. Зупанець, Н.В. Бездітко

НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

Наведено результати експериментального вивчення впливу інстиляцій 20 % розчину глюкозаміну гідрохлориду на показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидної системи в крові й тканинах ока при проникних пораненнях рогівки. Показано, що при проникних пораненнях ока значно зростає активність процесів ПОЛ у рогівці, що супроводжується компенсаторним підвищенням активності антиоксидної системи. Інтенсивність процесів ПОЛ відповідає ступеню клінічних проявів запального процесу. Глюкозаміну гідрохлорид впливає на порушену фізіологічну рівновагу між рівнем процесів пероксидації ліпідів і активністю антиоксидної системи тканин ока.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: глюкозамін, протизапальні препарати, запалення, перекисне окиснення ліпідів, офтальмологія.

ВСТУП. Порушення антиоксидної системи захисту організму відіграє значну роль у патогенезі різних офтальмологічних патологій, включаючи запальні, метаболічні захворювання очей, опіки і травми рогівки, а також хірургічні втручання [4, 8]. Тому антиоксидну терапію широко використовують в офтальмологічній практиці [10, 11, 12].

У Національній фармацевтичній академії України протягом кількох років проводяться дослідження, присвячені створенню протизапальних препаратів на основі аміноцукру глюкозаміну і його похідних. На різних моделях патології органа зору встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид (ГА) проявляє протизапальну, репаративну, кератопротекторну дію, нормалізує обмін глікозаміногліканів у тканинах ока, стимулює в них синтез колагену [5, 6].

Метою даної роботи стало вивчення впливу місцевого застосування 20 % розчину глюкозаміну гідрохлориду на показники ПОЛ і антиоксидної системи в крові й тканинах при проникних пораненнях ока.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 28 кроликах (56 очей). Використано модель лінійного проникного поранен-

© І.А. Зупанець – д.м.н., проф., Н.В. Бездітко – к.м.н., 2002.

ня рогівки [5]. Офтальмологічні дослідження, зокрема огляд при бічному освітленні, біомікроскопію, вітальне забарвлення рогівки 1 % розчином флюоресцеїну, проводили через 3, 6, 12 год, а потім щодня 2 рази на добу протягом 10 днів. Оцінювали ступінь вираження запальної реакції, швидкість і ступінь загоєння рогівкової рани. Тваринам контрольної групи інстилювали фізіологічний розчин, дослідної – 20 % розчин ГА. Інстиляції проводили 3 рази на день, починаючи з першої години після нанесення травми. Показники ПОЛ і системи антиоксидного захисту (АОЗ) досліджували в динаміці – до ушкодження рогівки, через 1 добу, 3 і 7 діб після поранення. Для визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази застосовували стандартні спектрофотометричні методи [1]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критерію Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних статистичних програм [7].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Клінічні спостереження за експериментальними тваринами показали, що в контрольній групі вже через 6 год після проникного поранення відзначається запальна реакція у вигляді бле-

фароспазму, світлобоязні, кон'юнктивальної і перилімбальної ін'єкцій судин. У ділянці країв рани виражений набряк рогівки, знижена її прозорість. Через 12 год набряк рогівки збільшувався. Наступної доби клінічна картина не зазнавала істотної динаміки. Виражений набряк рогівки зберігався протягом 3 днів, ін'єкція кон'юнктивальних судин – до 7 днів. До цього терміну на місці поранення чітко визначався непрозорий рубець.

При вивченні біохімічних показників крові в динаміці ранового процесу в контрольній групі тварин достовірних змін показників кінцевого продукту ПОЛ – МДА й активності антиоксидного ферменту – СОД не виявлено. Мало місце тільки підвищення активності каталази протягом першого тижня після ушкодження (табл. 1). Отримані результати узгоджуються з клінічними даними, отриманими іншими авторами щодо хворих із проникними пораненнями рогівки [2].

При паралельному біохімічному дослідженні тканини рогівки порушення досліджуваних показників ПОЛ і АОЗ були дуже істотними. У контрольній групі в гострий період травми вже на 1-у добу концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА зростала в 1,6 раза, а через 3

доби – майже в 3 рази, порівняно з інтактною групою. Максимальна активність антиоксидних ферментів – СОД і каталази також спостерігалася на 3-й день після нанесення травми, збільшуючись, відповідно, у 2 й 1,3 раза (табл. 2). Через 7 днів активність СОД і концентрація МДА знижувалися, однак усе ще достовірно відрізнялися від вихідного рівня. При клініко-офтальмологічному обстеженні в цей час у контрольній групі тварин зберігалися незначно виражені ознаки запальної реакції.

Під впливом інстиляцій ГА запальні явища були менш вираженими, ніж у контролі. Ін'єкція судин кон'юнктиви і набряклість країв рани зберігалися тільки протягом 3 днів. Достовірно швидше, ніж у контролі, відбувалося відновлення епітелію в зоні травми. Через 7 днів при клініко-офтальмологічному обстеженні відзначалося повне стихання запальної реакції з боку тканин ока, в ділянці рани виявлявся тонкий, напівпрозорий рубець.

При визначенні біохімічних показників ПОЛ і АОЗ у крові на тлі застосування ГА, як і в контрольній групі, не відзначено значних зрушень значень МДА і СОД. Разом із тим, підвищення рівня каталази було достовірно менш вираженим, ніж у контролі.

Таблиця 1 – Біохімічні показники крові у кролів при експериментальному проникному пораненні рогівки на тлі лікування глюкозаміну гідрохлоридом ($M \pm m$; $n=28$)

Показник	Інтактні	1 доба		3 доба		7 доба	
		Контроль	ГА	Контроль	ГА	Контроль	ГА
МДА, мкмоль/л	2,92±0,23	3,12±0,32 $p > 0,05$	2,95±0,31 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	3,20±0,34 $p > 0,05$	2,85±0,33 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,87±0,30 $p > 0,05$	3,00±0,35 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
Каталаза, мкат/л	21,40±0,53	26,20±0,81 $p < 0,05$	23,60±0,56 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	32,20±0,80 $p < 0,05$	28,20±1,00 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	23,10±0,83 $p > 0,05$	22,10±0,67 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
СОД, ум. од/л	63,70±2,05	65,20±2,64 $p > 0,05$	61,50±2,44 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	72,00±2,17 $p < 0,05$	65,50±1,22 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	62,70±3,05 $p > 0,05$	60,70±2,39 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітка. Тут і в таблиці 2: p – достовірність відмінностей, порівняно з інтактною групою;
 p_1 – достовірність відмінностей, порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2 – Біохімічні показники рогівки у кролів при експериментальному проникному її пораненні на тлі лікування глюкозаміну гідрохлоридом ($M \pm m$; $n=28$)

Показник	Інтактні	1 доба		3 доба		7 доба	
		Контроль	ГА	Контроль	ГА	Контроль	ГА
МДА, мкмоль/г	7,36±0,26	11,81±0,44 $p < 0,05$	9,72±0,26 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	21,12±0,45 $p < 0,01$	15,68±0,42 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	13,31±0,31 $p < 0,05$	8,25±0,32 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Каталаза, мкат/мг білка/хв	6,20±0,21	4,60±0,20 $p < 0,05$	5,20±0,14 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	8,10±0,25 $p < 0,05$	7,40±0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	6,40±0,23 $p > 0,05$	6,20±0,20 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
СОД, ум. од/мг білка	44,87±0,64	52,87±1,06 $p < 0,05$	48,62±0,94 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	93,12±1,32 $p < 0,01$	67,37±1,06 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	48,12±0,91 $p < 0,05$	45,37±0,84 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Порушення показників ПОЛ і АОЗ у тканині рогівки на тлі місцевого застосування ГА істотно відрізнялися від контролю. Так, підвищення рівня МДА на 1-у добу після нанесення травми було на 30 %, а на 3-ю – на 70 % меншим, ніж у контрольній групі. Через 7 днів, коли в контролі рівень МДА в рогівці все ще залишався підвищеним, на тлі застосування ГА він цілком нормалізувався. Аналогічна закономірність простежувалася при аналізі порушень показників антиоксидантної системи: у момент найбільшої її активації рівень СОД на тлі застосування ГА був у 1,5 раза нижчим, ніж у контролі, й повністю повертався до вихідного рівня через 7 днів після нанесення травми (табл. 2).

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що травма тканин переднього відрізка ока супроводжується мембранодеструкцією та явищами тканинної гіпоксії. У свою чергу, гіпоксія, що розвивається, сприяє порушенню проникності клітинних мембран з одночасною компенсаторною активацією антиоксидантних ферментів у гострий період травми, про що свідчить значна зміна біохімічних показників тканини рогівки вже на 1-у добу після нанесення травми. Результати експерименту узгоджуються з літературними даними про динаміку ПОЛ і АОЗ при хімічних та механічних ушкодженнях ока [3, 9]. Слід зазначити, що виявлена динаміка процесів ПОЛ узгоджується з динамікою клінічних проявів запальної реакції з боку тканин ока у відповідь на травму.

Сприятливий вплив місцевого застосу-

вання ГА на клінічний прояв офтальмозапалення при проникних пораненнях рогівки, відзначений нами в раніше проведених дослідженнях [5, 6], поєднується з нормалізацією порушеної фізіологічної рівноваги між рівнем процесів пероксидації ліпідів і активністю антиоксидантної системи клітинного захисту тканин ока. Антиоксидантна дія ГА при місцевому застосуванні, ймовірно, є одним з істотних компонентів комплексного механізму його протизапальної дії при офтальмозапаленні.

ВИСНОВКИ. 1. Травма тканин переднього відрізка ока супроводжується мембранодеструкцією, явищами тканинної гіпоксії й активацією процесів ПОЛ з одночасною компенсаторною активацією антиоксидантних ферментів.

2. Вираження процесів ПОЛ при проникному пораненні ока відповідає клінічним проявам запальної реакції.

3. Глюкозаміну гідрохлорид при місцевому застосуванні позитивно впливає на клінічні прояви запальної реакції при експериментальному проникному пораненні ока.

4. Протизапальна дія ГА поєднується з нормалізацією порушеної фізіологічної рівноваги між рівнем процесів ПОЛ і активністю антиоксидантної системи клітинного захисту тканин ока.

5. Антиоксидантна дія ГА при місцевому застосуванні, ймовірно, є одним з істотних компонентів комплексного механізму його протизапальної дії при офтальмозапаленні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. – С.-Пб.: ИКФ “Фолиант”, 2000. – 104 с.
2. Архипова Л.Т., Долгова И.Г. Прогностическая значимость местных и системных показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при проникающих ранениях глаз и их динамика на фоне местного применения антиоксидантов // Вестн. офтальмол. – 2001. – № 5. – С. 37-41.
3. Бабенко Г.А., Шкромиды М.И., Сенюк И.Н., Фундытус В.Я. Изменение показателей перекисного окисления липидов при ожоговой болезни глаз // Офтальмол. журн. – 1994. – № 6. – С. 363-364.
4. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В., Гусева М.Р. Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых лекарственных препара-

ратов, применяемых в офтальмологии // Вестн. офтальмол. – 1999. – № 4. – С. 22-24.

5. Бездетко П.А., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. Экспериментальное исследование влияния глюкозамина на течение травматических повреждений роговицы // Офтальмол. журн. – 1992. – № 5-6. – С. 308-311.

6. Бездітко Н.В. Порівняльне вивчення впливу аміноцукру глюкозаміну на перебіг травматичного ушкодження рогівки при різних шляхах введення // Одеський мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 28-31.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

8. Метелицина И.П. Роль нарушенной физиологического равновесия между процессами перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантной системы в патогенезе глазных

заболеваний. Коррекция антиоксидантами // Фармакол. вісн. – 1997. – № 6. – С. 52-56.

9. Метеліцина І.П., Панько О.М., Якименко С.А., Гусева О.Г. Процеси перекисного окислення ліпідів і антиоксидантний потенціал крові й роговki при хімічних опіках очей без і на тлі лікування ербісолом // Фармакол. вісн. – 1999. – № 6. – С. 65-71.

10. Насонов Е.Л., Лебедева О.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: механизм

действия и клиническое применение в ревматологии // Провизор. – 1998. – № 20. – С. 18-20

11. Насыров Х.М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств // Фармакол. и токсикол. – 1987. – 1, № 4. – С. 113-116.

12. Одабашьян С.А. Роль перекисного окисления липидов в возникновении воспалительной реакции после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ // Вестник офтальмол. – 2000. – № 3. – С. 53-55.

ВЛИЯНИЕ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПРОНИКАЮЩИХ ТРАВМАХ РОГОВИЦЫ

И.А. Зупанец, Н.В. Бездетко

НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ

Резюме

Приведены результаты экспериментального изучения влияния инстилляций 20 % раствора глюкозамина гидрохлорида на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидной системы в крови и тканях глаза при проникающих ранениях роговицы. Показано, что при проникающих ранениях глаза значительно возрастает активность процессов ПОЛ в роговице, что сопровождается компенсаторным повышением активности антиоксидной системы. Интенсивность процессов ПОЛ соответствует степени клинических проявлений воспалительного процесса. Глюкозамина гидрохлорид оказывает нормализующее влияние на нарушенное физиологическое равновесие между уровнем процессов пероксидации липидов и активностью антиоксидной системы тканей глаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глюкозамин, противовоспалительные препараты, воспаление, гликозаминогликаны, перекисное окисление липидов, офтальмология.

INFLUENCE OF LOCAL APPLICATION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM AT EXPERIMENTAL PENETRATING TRAUMAS OF THE CORNEA

I.A. Zupanets, N.V. Bezdetko

NATIONAL PHARMACEUTICAL ACADEMY OF UKRAINE

Summary

The outcomes of experimental study of 20 % solution glucosamine hydrochloride influence on parameters of lipid peroxidation and the antioxidative system in blood and eye's tissue in the case of penetrating wounds of a cornea are indicated. It is shown, that at penetrating wounds of an eye the activity of lipid peroxidation processes in cornea is considerably increased, that is accompanied by compensator increase of antioxidative system activity. The intensity of lipid peroxidation processes corresponds to a degree of clinical manifestations of ophthalmic inflammation process. Glucosamine hydrochloride renders normalizing influence on the infringed physiological balance between a level of lipid peroxidation processes and activity of antioxidative system of the eye tissues.

KEY WORDS: glucosamine, antiinflammation drugs, inflammation, lipid peroxidation, ophthalmology.

Отримано 15.02.2002 р.

Адреса для листування: І.А. Зупанець, кафедра клінічної фармації, НФАУ, вул. Пушкінська, 27, Харків, 61002, Україна.

КОРЕКЦІЯ УНІТІОЛОМ ПОРУШЕНЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ТА ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧУВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩУРІВ З ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Я.І. Гонський, Р.М. Кубант, М.М. Корда, О.В.Шуліга
 ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчено дію унітіолу на стан вільнорадикальних та енергозабезпечувальних процесів за комбінованого впливу хлориду кадмію та солянокислого гідразину. Показано ефективність унітіолу як препарату, який сприяє нормалізації активованих за токсичного ураження печінки процесів тканинного дихання та активно запобігає пероксидації не лише ліпідів, а й білків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: токсичне ураження печінки, гідразин солянокислий, кадмій, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, тканинне дихання, унітіол.

ВСТУП. Одним з першочергових завдань терапії уражень ксенобіотиками повинно бути застосування середників, які б знижували системну концентрацію токсичних сполук в організмі. До препаратів, що широко використовуються при отруєннях солями важких металів, у тому числі кадмію, відносять унітіол [10, 11]. Показання до застосування останнього за даної патології визначаються його непрямыми антиоксидними властивостями та безпосереднім зв'язуванням токсичних агентів у неактивні сульфокон'югати [5]. Однак у доступній нам літературі ми не зустрічали повідомлень про вивчення ефективності використання унітіолу при комбінованій дії ксенобіотиків, зокрема хлориду кадмію та солянокислого гідразину, що і спонукало нас провести дослідження, покладені в основу даної роботи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували на стандартному раціоні віварію. До кожної експериментальної групи входило 5-6 тварин. Інтоксикацію кадмієм створювали шляхом триразового внутрішньошлункового введення тваринам хлориду кадмію в дозі 3,5 мг/кг маси тіла з інтервалом в одну добу. Токсичне ураження печінки моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення на восьму добу від початку ураження солянокислого гідразину з розрахунку 90 мг/кг

© Я.І. Гонський – д.м.н., проф., Р.М. Кубант, М.М. Корда – д.м.н., О.В.Шуліга, 2002.

маси тіла [2]. Унітіол вводили через годину після ін'єкції солянокислого гідразину в дозі 100 мг/кг [6].

Експерименти проводили на щурах таких вікових періодів: статевонезрілі (3-місячні, масою 70-120 г), статевозрілі (6-місячні, масою 150-220 г) та старі (18-місячні, масою 300 г і більше). Усіх тварин поділили на три групи: I – інтактні, II – уражені хлоридом кадмію та солянокислим гідразинном, III – ліковані унітіолом. Декапітацію під легким ефірним наркозом проводили на 1-у, 4-у, 7-у та 10-у доби після введення гідразину. Для досліджень використовували плазму крові та гомогенат печінки. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за параметрами світлосуми хемілюмінесценції, ініційованої перекисом водню (ΣH_2O_2) [1]. Окиснювальну модифікацію білків (ОМБ) плазми крові щурів визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразинном. Ступінь ОМБ оцінювали за вмістом альдегідо- і кетонпохідних білків нейтрального та основного характеру [7]. Стан енергозабезпечувального окиснення оцінювали за інтенсивністю тканинного дихання й окисного фосфорилування. Мітохондрії печінки виділяли методом диференційного центрифугування. Швидкість дихання й окисного фосфорилування визначали полярографічним методом із використанням відкритого платинового електрода на полярографі РА-2 (Чехословаччина) [8]. За допомогою полярограм розраховували швидкість поглинання кисню в таких станах: V_2 ("вільний" метаболічний стан) – у присут-

ності екзогенного субстрату сукцинату (6 мМ); V_3 ("активний" стан) – до суспензії мітохондрій додано, крім субстрату, акцептор фосфату АДФ (200 мМ); V_4 ("контрольований" стан) – у системі вичерпується акцептор фосфату, але концентрація субстрату залишається відносно високою; $V_{\text{днф}}$ ("роз'єднаний" стан) – у присутності роз'єднувача 2,4-динітрофенолу (50 мкМ).

Одержані дані обробляли статистичним методом з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведених досліджень показали, що введення отруєним тваринам унітіолу сприяє нормалізації активованих ксенобіотиками реакцій вільнорадикального окиснення. Найкращий лікувальний вплив, за здатністю гальмувати інтенсивність ініційованої хемілюмінесценції, проявив унітіол на першу добу експерименту, на що вказує достовірне зниження в печінці на 33, 25 та 28 % (відповідно у 3, 6 і 18-місячних щурів відносно уражених) показника ΣH_2O_2 (рис. 1). У наступні дні в усіх тварин інтенсивність надслабкого світіння теж зберігала тенденцію до нормалізації, проте ці зміни, за винятком 4-ї доби у 3-місячних щурів, були неістотними, що свідчить про відносно низьку ефективність препарату на пізніх стадіях отруєння ксенобіотиками. Менший позитивний ефект унітіолу у віддалені терміни експерименту, на нашу думку, може бути пов'язаний із швидким його метаболізмом, включенням активних SH-груп препарату в процеси детоксикації з наступною втратою ним антидотних властивостей.

Як було показано нами раніше [3, 4], в інтактних старих та уражених ксенобіотиками щурів різного віку посилюються також процеси ОМБ, однією з причин чого є зниження з віком активності протеаз, що розщеплюють моди-

фіковані білки. Однак, згідно з існуючими припущеннями, при старінні може знижуватись не лише активність ферментів, що беруть участь у протеолітичній деградації, але й здатність самих білків-субстратів до руйнування [9]. Серед причин, що впливають на швидкість розщеплення протеїнів, відносять внутрішньо- і міжмолекулярні зшивки різної природи, в тому числі дисульфідні. Ймовірно, такі зв'язки можуть формуватися в білках і за дії ксенобіотиків, зокрема хлориду кадмію. Тому застосування препаратів, які містять SH-групи, повинно сприяти підтриманню сульфгідрильних груп білків у відновленому стані та підвищувати чутливість протеїнів до дії протеолітичних ферментів. Як видно з таблиці 1, однократне введення ураженим тваринам унітіолу супроводжувалось зниженням на 1-у добу ($p < 0,05$) вмісту альдегідо- і кетоні похідних нейтрального та основного характеру в плазмі крові 3 і 18-місячних щурів на 9 і 14 %, порівняно з нелікованими. У статевозрілих тварин вміст окиснених білків за умов корекції унітіолом також зменшувався, проте достовірних значень не досягав ($p > 0,05$). В інші терміни експерименту (4-а, 7-а і 10-а доби) рівень окиснених білків при корекції продовжував зберігати тенденцію до нормалізації, однак ці зміни були недостовірними ($p > 0,05$). Отже, навіть однократне введення ураженим тваринам унітіолу сприяє інгібуванню процесів пероксидації білків.

Позитивний лікувальний вплив препарату відмічено і на процеси тканинного дихання та окиснювального фосфорилування. Як видно з наведених у таблиці 2 даних, реакція мітохондрій на введення коригувального чинника залежить від метаболічного стану органел, віку тварин та доби експерименту.

Найкращого коригувального впливу зазначають статевонезрілі та старі щури на 1-у

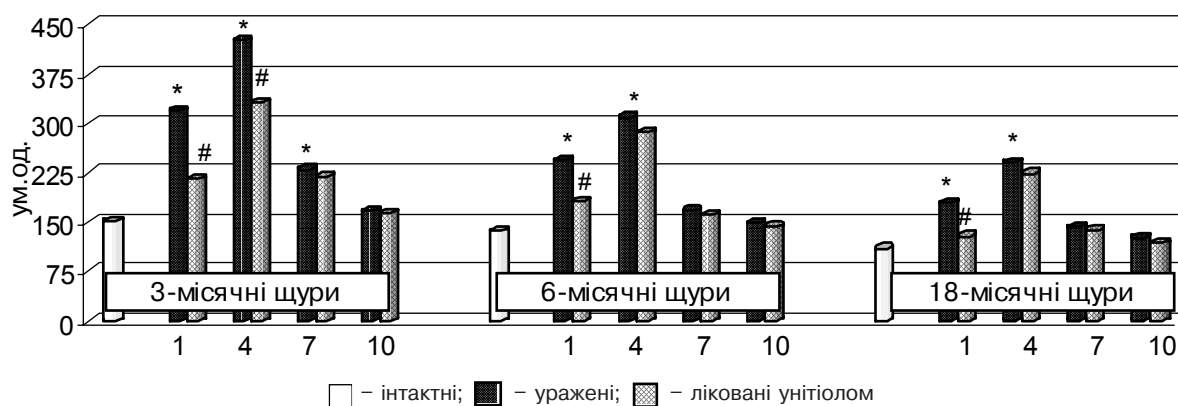


Рис. 1. Динаміка світлосуми ініційованої перекисом водню хемілюмінесценції печінки лікованих унітіолом щурів за комбінованої дії хлориду кадмію та солянокислого гідразину.

Таблиця 1 – Динаміка вмісту альдегідо- та кетонпохідних нейтрального (ОМБ₃₇₀) й основного (ОМБ₄₃₀) характеру (моль/кг) в плазмі крові лікованих унітіолом щурів різного віку за комбінованої дії хлориду кадмію та солянокислого гідразину (M±m; n=6)

Вік, міс	Показник	Група тварин								
		інтактні	Доба експерименту							
			1		4		7		10	
		уражені	ліковані	уражені	ліковані	уражені	ліковані	уражені	ліковані	
3	ОМБ ₃₇₀	0,79±0,02	0,89±0,03*	0,81±0,02 [#]	0,98±0,05*	0,93±0,03	0,84±0,02	0,83±0,02	0,81±0,01	0,81±0,01
	ОМБ ₄₃₀	0,50±0,01	0,57±0,02*	0,52±0,02	0,62±0,03*	0,59±0,03	0,54±0,02	0,53±0,02	0,52±0,01	0,51±0,02
6	ОМБ ₃₇₀	0,80±0,04	0,85±0,02	0,82±0,02	0,95±0,03*	0,91±0,03	0,83±0,02	0,82±0,03	0,81±0,01	0,81±0,02
	ОМБ ₄₃₀	0,51±0,02	0,56±0,02	0,53±0,02	0,59±0,02	0,57±0,03	0,55±0,02	0,54±0,02	0,52±0,01	0,52±0,02
18	ОМБ ₃₇₀	0,96±0,04	1,18±0,04*	1,02±0,03 [#]	1,32±0,05*	1,21±0,03	1,12±0,04*	1,10±0,04	1,09±0,04	1,04±0,03
	ОМБ ₄₃₀	0,62±0,02	0,77±0,03*	0,66±0,03 [#]	0,86±0,04*	0,78±0,03	0,70±0,02*	0,67±0,03	0,66±0,01	0,65±0,02

Примітка. Тут і надалі: * – зміни достовірні відносно інтактних тварин, # – зміни достовірні відносно уражених тварин (p<0,05).

Таблиця 2 – Динаміка інтенсивності поглинання кисню (мг/(кг·хв)) та параметрів спряження дихання і фосфорилування мітохондрій печінки лікованих унітіолом щурів за комбінованої дії хлориду кадмію та солянокислого гідразину (M±m; n=6)

Вік, міс	Показник	Група тварин								
		інтактні	Доба експерименту							
			1		4		7		10	
		уражені	ліковані	уражені	ліковані	уражені	ліковані	уражені	ліковані	
3	V ₂	42,6±2,2	30,2±2,0*	37,2±1,9 [#]	26,1±1,3*	27,4±1,9	32,1±2,5*	33,8±2,6	40,5±3,1	40,8±3,2
	V ₃	96,8±5,7	69,2±3,6*	85,9±5,2 [#]	53,8±4,2*	61,5±4,3	82,4±6,6	86,7±6,3	89,7±4,8	93,9±7,3
	ДК	2,92±0,12	2,40±0,14*	2,73±0,14	1,93±0,10*	2,14±0,17	2,61±0,18	2,72±0,18	2,73±0,18	2,81±0,22
6	V ₂	38,4±2,1	33,6±2,2	37,2±1,5	28,5±2,0*	29,5±1,2	34,4±2,3	35,6±2,5	37,7±2,6	37,8±2,4
	V ₃	93,5±6,5	79,3±5,2	88,4±4,6	64,2±4,2*	66,4±3,8	81,5±6,3	83,2±5,2	86,7±7,2	89,4±6,4
	ДК	3,14±0,18	2,82±0,13	3,06±0,11	2,28±0,12*	2,35±0,13	2,81±0,16	2,84±0,18	3,02±0,20	3,06±0,25
18	V ₂	32,2±1,8	25,2±1,7*	29,9±0,9 [#]	20,3±1,4*	20,6±1,5	27,1±2,0	27,1±1,6	29,1±2,1	29,6±2,3
	V ₃	75,6±4,3	54,6±2,3*	71,1±4,2 [#]	41,8±3,2*	45,2±3,3	62,0±3,3*	64,2±5,2	65,6±4,5	68,2±4,3
	ДК	2,63±0,20	2,03±0,10*	2,52±0,12 [#]	1,61±0,10*	1,72±0,18	2,22±0,13	2,26±0,14	2,33±0,09	2,39±0,13

добу експерименту. Так, швидкість поглинання кисню мітохондріями у "вільному" стані (V₂) підвищувалась у печінці лікованих тварин 3 і 18-місячного віку, відповідно, на 23 і 19 % відносно уражених. Введення ураженим щурам унітіолу також сприяло істотному покращанню інтенсивності дихання мітохондрій в "активному" стані (V₃). Показник поглинання кисню в "контрольованому" стані (V₄) не зазнавав суттєвих змін, залишаючись недостовірним протягом усього експерименту. Із збільшенням швидкості дихання в "активному" стані (V₃) та значно слабшою реакцією мітохондрій у "контрольованому" стані зростав показник дихального контролю (ДК) за Чансом, що свідчить про покращання під впливом препарату спряженості процесів тканинного дихання й окисного фосфорилування в отруєних ксенобіотиками щурів. Так, даний показник у 1-й день експерименту підвищувався в

лікованих 3, 6 і 18-місячних тварин, відповідно на 14, 9 і 24 %, порівняно з ураженими щурами відповідної вікової групи. У наступні терміни досліджень здатність середника запобігати пригніченню показників тканинного дихання була менш вираженою і неістотною.

Отже, застосування з метою корекції унітіолу сприяє швидшій нормалізації порушень процесів тканинного дихання й окисного фосфорилування в мітохондріях отруєних ксенобіотиками тварин.

ВИСНОВОК. Унітіол нормалізує в організмі активовані за комбінованої дії хлориду кадмію та солянокислого гідразину процеси вільнорадикального та енергозабезпечувального окиснення. Найкраще виражені ці властивості препарату на ранніх стадіях ураження, що слід враховувати під час вибору адекватних методів корекції отруєнь ксенобіотиками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабенко Г.А., Гонский Я.И., Матияш Ю.М. Хемилюминесценция сыворотки крови людей и экспериментальных животных в норме и при некоторых патологических состояниях // В кн.: Биохемилюминесценция в сельском хозяйстве. – М.: Наука, 1986. – С. 63-64.
2. Блюгер А.Ф., Карташова О.Я. Моделирование патологических процессов в печени // В кн.: Экспериментальная патология печени. – Рига: Зинатне, 1983. – С. 9-16.
3. Гонський Я.І., Кубант Р.М., Кліщ І.М. та ін. Динаміка перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків у щурів різного віку за умов токсичного ураження печінки солянокислим гідразиним // Вісн. наук. досл. – 2001. – №1 (21). – С. 104-106.
4. Гонський Я. І., Кубант Р.М. Корекція порушень вільнорадикальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки за допомогою металокомплексів // Наук. вісн. Ужгородського у-ту. Серія: Медицина. – 2001. – Вип. 15. – С. 6-10.
5. Карп В.К., Данова І.В. Унітіол – антидот токсичних металів // Ліки. – 1997. – № 6. – С. 60-64.
6. Максимов Ю.Н., Краснюк Е.П., Овруцкий В.М. и др. Антидотная эффективность ресинтезированного унитиола // Совр. пробл. токсикол. – 2000. – № 1. – С. 34-37.
7. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буковинський мед. вісн. – 1998. – 2, № 1. – С.156-158.
8. Франк Г.М., Кондрашева Е.И., Мохова Е.И. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М.: Наука, 1973. – 221 с.
9. Шепотиновская И.В. Влияние глутатиона на протеолитическое расщепление белков тканей молодых и старых крыс // Укр. биохим. журн. – 1986. – 58, № 4. – С. 14-18.
10. Kemper F.H., Jekat F.W. et al. New chelating agents // Basic Sci. in Toxicol. Taylor. Francis. – London, 1990. – P. 523-546.
11. Nielsen J.B., Andersen O. Effect of thiol-containing chelators on disposition of orally administered mercuric chloride // Hum. Exp. Toxicol. – 1991. – 10, № 6. – P. 23-30.

КОРРЕКЦИЯ УНИТИОЛОМ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ И ЭНЕРГООБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ПРОЦЕССОВ У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Я.И. Гонский, Р.М. Кубант, М.М. Корда, О.В. Шулига

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучено воздействие унитиола на состояние свободнорадикальных и энергообеспечивающих процессов в условиях комбинированного воздействия хлорида кадмия и солянокислого гидразина. Показано эффективность унитиола как препарата, который содействует нормализации активированных при токсическом поражении печени процессов тканевого дыхания и активно предотвращает пероксидацию не только липидов, но и белков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсическое поражение печени, гидразин солянокислый, кадмий, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, тканевое дыхание, унитиол.

UNITHIOL CORRECTION OF THE FREE RADICAL AND MITOCHONDRIAL OXIDATION PROCESSES IN RATS WITH THE TOXIC LIVER INJURY

Ya.I. Honsky, R.M. Kubant, M.M. Korda, O.V. Shuliga

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The effect of unithiol on a state of the free radical and mitochondrial oxidation in combined effect of cadmium chloridum and hydrazine hydrochloride was examined. Unithiol was found to be an effective drug promoting normalization of tissue respiration processes activated in toxic hepatitis as well as preventing the peroxidation of lipids and proteins.

KEY WORDS: hydrazine hydrochloride, toxic hepatic lesions, cadmium, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, tissue respiration, unithiol.

Отримано 18.12.2001 р.

Адреса для листування: Р.М. Кубант, кафедра медичної хімії, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ПРОЦЕСИНГУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ IN VITRO

О.П. Білозоров

ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Вивчали зміни концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у процесі інкубації крові *in vitro* при 37 °С. В ЕДТА-крові в перші 30 хв відбувалось звільнення зв'язаних із клітинами ЦІК, у подальшому їх концентрація в плазмі знижувалась. Концентрація ЦІК у сироватці в більшості випадків корелювала з рівнем ЦІК у плазмі, що відображав сумарну концентрацію імунних комплексів (ІК), однак здатність ІК сироватки зв'язувати С1q значно зменшувалась. При гострому інфекційному запаленні утворення сироватки часто супроводжувалось значним зниженням концентрації ЦІК у результаті літичної дії комплементу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: циркулюючі імунні комплекси, комплемент, С1q.

ВСТУП. Характеристика динамічної трансформації або процесингу циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у периферичній крові має велике значення для оцінки стану імунологічної реактивності й рівня антигенного навантаження. Більше як 90 % ЦІК *in vivo* зв'язані з клітинами крові завдяки взаємодії С3b зі специфічними рецепторами клітинної поверхні. Далі С3b під впливом фактора І комплементу перетворюється в С3bi, й зв'язані ЦІК звільняються [4].

Процеси трансформації ЦІК деякою мірою продовжуються *in vitro* після одержання крові. У цьому повідомленні наводяться результати дослідження процесів звільнення зв'язаних із клітинами крові імунних комплексів (ІК) і зміни їхньої здатності зв'язувати С1q, що відбуваються *in vitro* при інкубації крові з ЕДТА або без консерванта при 37 °С.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджували венозну кров 10 хворих із псоріазом, 10 – з мікозами і 10 – з алергодерматозами, бешиховим запаленням і піодермією, а також 10 донорів. Кров для дослідження змішували з ЕДТА (0,1 об'єму 2,7 % розчину, рН-7,4), частину її відразу ж охолоджували і після центрифугування на холоді (400 г, 15 хв, 4 °С) використовували для визначення вільних ІК. Іншу частину витримували при 37 °С і через 15, 30, 60 та 90 хв і після центрифугування визначали в плазмі ІК. Для одержання сироватки кров без консерванту витримували при 37 °С протягом 30 і 60 хв, після чого центрифугували (400 г, 15 хв).

© О.П. Білозоров, 2002.

Концентрацію ЦІК визначали твердофазним імуноферментним методом С1q-зв'язування [1]. Його використовували і для визначення зв'язування С1q з ІК. На першому етапі проводили інкубацію досліджуваних зразків у лунках, покритих С1q свині, що супроводжувалося фіксацією на твердій фазі ІК разом зі зв'язаним С1q. Після цього виявляли зв'язаний з ІК С1q людини за допомогою специфічної кон'югати антитілу проти С1q людини фірми "Beringwerke" з пероксидазою хрому. Концентрацію С1q, зв'язаного з ІК, виражали в умовних одиницях і перераховували на кількість IgG і IgM в ІК.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У плазмі ЕДТА-крові при 37 °С рівень ІК підвищувався в перші 30 хв інкубації (рис. 1). Виходячи з даних про те, що в безкальцієвому середовищі активність фактора І зберігається при одночасному гальмуванні комплементу [3], можна вважати, що виявлене підвищення концентрації ЦІК є наслідком звільнення зв'язаних із клітинами крові ІК, зумовленого руйнуванням С3b. Максимальний рівень ІК у групі визначався через 30 хв, індивідуальні криві іноді досягали максимуму через 60 хв.

Надалі виявлялась тенденція до зниження концентрації ІК. Можна припустити, що вона була проявом поглинання звільнених ІК фагоцитами або інших форм їх зв'язування. Таким чином, можна вважати, що процеси звільнення зв'язаних із клітинами крові ІК відбуваються в ЕДТА-крові переважно в перші 30 хв інкубації, а концентрація ІК у плазмі ЕДТА-крові через 30 хв інкубації найбільшою мірою відображає сумарну концентрацію ЦІК у крові *in vivo*.

У сироватці, яку отримували після інкубації крові без консерванту протягом 1 год, рівень ІК був трохи нижчим, ніж у плазмі через 30 хв інкубації. Очевидно, це відображало більш інтенсивний процесинг ІК у сироватці, порівняно з плазмою, у зв'язку зі збереженням активності комплекменту.

У більшості випадків виявлялась чітка кореляція між рівнями ІК у плазмі й сироватці, що дозволяє використовувати сироватку для оцінки відносних змін рівня ІК при різних патологічних процесах. Винятком були випадки гострого інфекційного запалення: мікозу, ускладненого піодермією, бешихового запалення і піодермії. У цих випадках рівень ЦІК у сироватці був у 10-20 разів нижчим, ніж у плазмі. Таке значне зниження концентрації ІК у сироватці можна пояснити літичною дією комплекменту.

Можна припустити, що при звичайному рівні антигенного навантаження ІК крові вже значною мірою пройшли початкові етапи процесингу і додаткова інкубація протягом 1 год менше позначається на їх сумарній кількості. На противагу цьому, при інтенсивному антигенному навантаженні літична дія комплекменту на ІК не встигає повністю реалізуватися *in vivo* і має значну активність *in vitro* у процесі утворення сироватки. Таким чином, гострий інфекційний процес характеризується не тільки високим рівнем ІК, але і меншим ступенем їх процесингу та більш помітним зниженням під час інкубації крові, порівняно зі станами з менш вираженим антигенним навантаженням. Дослідження сироватки може не виявити підвищеного рівня антигенного навантаження при інфекційному запаленні, надійнішим є дослідження плазми.

Додаткові дані про значний процесинг ІК під час утворення сироватки було отримано при вивченні здатності ІК зв'язувати перший компонент комплекменту С1q. Дані літератури

свідчать про те, що С1q, який на першій стадії класичного шляху фіксується на ІК, надалі витісняється з комплексу групами С3b, і здатність ІК зв'язувати С1q знижується [4]. При вивченні дії комплекменту сироватки людини на ІК, адсорбовані на стінках полістиролового планшета, було виявлено, що кількість зв'язаного з твердою фазою С1q зростала з максимумом через 30 хв, після чого починала прогресивно знижуватися. Таким чином, здатність ІК зв'язувати С1q у процесі взаємодії з комплекментом змінюється, що може бути показником процесингу ІК.

Отримані дані послужили підставою для визначення процесингу ІК за кількістю С1q, зв'язаного з ІК. Розроблений нами імуноферментний метод дослідження останнього показника ґрунтувався на відсутності помітної взаємодії С1q свині з антитілами проти С1q людини. Він включав послідовну фіксацію ІК досліджуваного зразка на твердофазному С1q свині й наступне виявлення специфічним кон'югатом С1q людини, що входив до ІК.

Визначені в динаміці показники відносної кількості С1q в складі ІК плазми ЕДТА-крові або ІК сироватки, яку одержували з крові без консерванта, витриманої при 37 °С, наведено на рисунку 2.

У перші 30 хв відбувалось збільшення кількості зв'язаного С1q, що відображало звільнення зв'язаних із клітинами ІК і фіксацію на них С1q. У наступні 30 хв відзначалось значне зниження зв'язування С1q у сироватці порівняно із плазмою. Отримані результати свідчать про інтенсивний процесинг ІК сироватки в напрямку так званих "кінцевих" ІК, що утворюються при тривалій взаємодії з комплекментом і характеризуються значним зниженням здатності зв'язувати С1q.

ВИСНОВКИ. 1. У перші 30 хвилин інкубації ЕДТА-крові при 37 °С відбувається інтенсивне

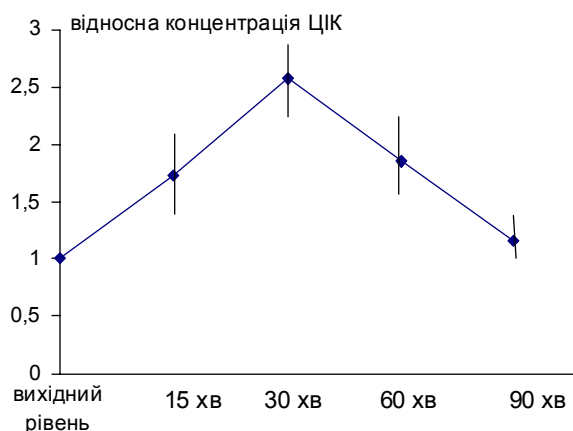


Рис. 1. Динаміка концентрації ІК у плазмі в процесі інкубації ЕДТА-крові *in vitro*.

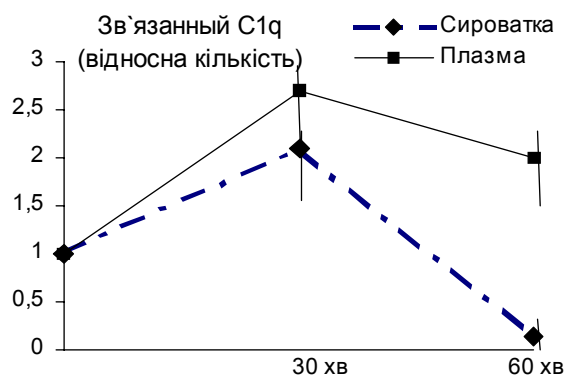


Рис. 2. Динаміка вмісту С1q у ІК сироватки і плазми.

звільнення ІК, зв'язаних із клітинами крові, що важливо враховувати при визначенні сумарної концентрації ЦИК крові.

2. Концентрація ІК у сироватці, отриманій інкубацією крові без консерванта протягом 1 год при 37 °С, у більшості випадків корелює із сумарною концентрацією ІК у плазмі й може використовуватися для оцінки відносних змін рівня ІК.

3. При гострому інфекційному запаленні визначення ІК у сироватці може дати занижені показники у зв'язку з інтенсивною літичною дією на них комплементу. Для попередження цього бажано проводити визначення вмісту ІК у плазмі.

4. Під час утворення сироватки здатність ІК зв'язувати С1q значно знижується.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белозоров А.П. Метод выделения С1q из сыворотки человека и использования его в твердофазном иммуноферментном определении иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1989. – № 3. – С. 24-26.

2. Laurell A.B., Sjöholm A.G. C1 subcomponent complexes: basic and clinical aspects // Behring Inst. Mitt. – 1993. – 93. – P. 292-298.

3. Ruddy S., Austen K.F. C3b inactivator of man. II. Fragments Produced by C3b Inactivator Cleavage of Cell-Bound or Fluid Phase // J. Immunol. – 1971. – 10, № 3. – P. 742-750.

4. Schifferli J.A., Peters D.K. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes // N. Engl. J. Med. – 1986. – 315, № 8. – P. 488-495.

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЦЕССИНГА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ IN VITRO

О.П. Белозоров

ИНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

Изучали изменения концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в процессе инкубации крови in vitro при 37°C. В ЭДТА-крови в первые 30 мин происходило освобождение связанных с клетками ЦИК, в последующем их концентрация в плазме снижалась. Концентрация ЦИК в сыворотке в большинстве случаев коррелировала с уровнем ЦИК в плазме, отражающим суммарную концентрацию ИК, однако способность ИК сыворотки связывать С1q значительно уменьшалась. При остром инфекционном воспалении образование сыворотки часто сопровождалось значительным снижением концентрации ЦИК в результате литического действия комплемента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркулирующие иммунные комплексы, комплемент, С1q.

ANALYSIS OF SOME INDICES OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES PROCESSING IN VITRO

O.P. Bilozorov

INSTITUTE OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY OF AMS OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

Dynamics of circulating immune complexes (IC) concentration in blood at its incubation in vitro at 37 °C was investigated. In EDTA-blood cells-bound IC liberation was observed within 30 min, later their concentration was declined. Circulating IC concentration in serum usually correlated with IC level in plasma reflecting total blood IC concentration, but in serum C1q-binding capacity of circulating IC decreased significantly. At acute infectious inflammation serum formation was often accompanied by significant lowering of circulating IC concentration due to complement activity.

KEY WORDS: circulating immune complexes, complement, C1q.

Отримано 19.11.2001 р.

Адреса для листування: О.П. Білозоров, вул. Данілевського, 22, кв. 37, Харків, 61058, Україна; E-mail: arbelo@online.kharkiv.com.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕЛАГОТАНІНВІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ДЕЯКІ ЛАНКИ АТЕРОГЕНЕЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ У КРОЛІВ

Л.В. Яковлева, Є.М. Горбань, Т.С. Сахарова
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

Проведено дослідження впливу рослинних антиоксидантів на основі дубильних речовин альтану та елагової кислоти на показники ліпопротеїнового обміну та ліпопероксидації під час моделювання експериментального атеросклерозу в кролів. Встановлено, що елаготанінвісні препарати сприяють зменшенню вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїнів, чинять гальмівну дію щодо активації процесу аномальної ліпопероксидації, не поступаючись за ефективністю біофлавоноїдному препаратові кверцетину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дубильні речовини, кверцетин, експериментальний атеросклероз, атерогенні та антиатерогенні ліпопротеїни, ліпопероксидація.

ВСТУП. Одним із провідних чинників ініціації атеросклеротичного ураження судинної стінки є порушення транспорту й метаболізму ліпопротеїнів (ЛП), зокрема перерозподіл холестеролу у фракціях ЛП з підвищенням його вмісту в складі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Ліпідні складові ЛПНЩ втягаються у процес ліпопероксидації (ПОЛ) з утворенням перекисно-модифікованих ЛПНЩ. Останні є лігандами для рецепторів макрофагів, причому поглинаються ними значно активніше, ніж неокислені. Макрофаги, збагачені етерифікованим холестеролом та локалізовані в ендотеліальному шарі судинної стінки, так звані “пінисті клітини”, вважаються клітинами-попередниками розвитку атеросклерозу. Поряд із цим підвищення у крові концентрації холестеролу в складі ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) є відображенням антиатерогенної ситуації, яка має місце в організмі [3, 5, 7].

Вищенаведене стало обґрунтуванням дослідження впливу потенційних гіполіпідемічних препаратів на основі рослинних елаготанінів на рівень атерогенних і антиатерогенних ЛП та інтенсивність ПОЛ при експериментальному атеросклерозі у кролів, порівняно з біофлавоноїдним препаратом кверцетином, якому притаманна виразна гіполіпідемічна та антиоксидна дія [4].

© Л.В. Яковлева – д.фарм.н., проф., Є.М. Горбань – д.м.н., проф., Т.С. Сахарова – к.фарм.н., 2002.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Основними об'єктами дослідження було обрано препарати альтан та елагову кислоту, вилучені з вільхи клейкої та сіпої (*Alnus glutinosa* L. і *Alnus cinerea* L. (Betulaceae)). Діючим компонентом обох оригінальних препаратів є елагова кислота (у складі альтану елагова кислота знаходиться у вигляді елаготанінів – альнітанінів). Моделювання експериментального атеросклерозу в кролів здійснювали протягом 3-х місяців за допомогою перорального введення масляного розчину холестерину в дозі 0,3 г/кг [2]. Досліди проводили на 25 кролях-самцях масою 2,0-2,4 кг, яких поділили на 5 груп: 1 – група інтактного контролю (утримувалась на звичайному раціоні віварію); 2 – група контрольної патології; 3, 4, 5-дослідні групи кролів, які протягом усього експерименту отримували на тлі холестеринової дієти відповідно елагову кислоту (1 мг/кг), альтан (1 мг/кг) та кверцетин (5 мг/кг). Для визначення вмісту ЛПНЩ та ЛПВЩ у крові кролів до початку експерименту та по його закінченні використовували набори фірми “Lachema” (Чехія). Стан ПОЛ оцінювали за показниками вмісту ацилгідроперекисів (АГП) [1], дієнових кон'югат (ДК) [6], маленового діальдегіду (МДА) [6]. Обробку даних здійснювали варіаційно-статистичним методом із використанням критерію Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, тривале утримування кролів з групи контрольної патології на холестероловій дієті супроводжувалось достовірним зростанням у сироватці крові вмісту як ЛПНЩ, так і ЛПВЩ. За умови надлишкового надходження до організму тварин екзогенного холестеролу посилюється утворення його основної транспортної форми, яка забезпечує холестеролом клітини, – ЛПНЩ. Внаслідок обміну холестеролу між фракціями ЛП у крові у великій кількості утворюються й ЛПВЩ, які транспортують цей ліпід у печінку для подальшої утилізації. Поряд із цим у крові тварин з достовірною розбіж-

ністю до інтактного значення підвищується вміст продуктів переокиснення ненасичених жирних кислот, які є необхідними складовими фосфоліпідної частки ЛП. У 2,6 раза зростає концентрація АГП, у 2,5 раза – ДК, майже у 2 раза – вміст МДА. Зміна ліпідного спектра крові кролів є характерною для картини експериментального атеросклерозу й свідчить про інтенсифікацію ПОЛ, як однієї з провідних ланок атерогенезу [5, 7].

Введення кролям елагової кислоти, альтану та кверцетину перешкоджало зростанню рівня ЛПНЩ, хоча він залишився вищим за значення в інтактних тварин (табл. 1). Деяко підвищеним залишався рівень ЛПВЩ,

Таблиця 1 – Вплив досліджуваних препаратів на вміст ЛП та показники ПОЛ у крові кролів при експериментальному атеросклерозі ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Вихідні дані	Дослідні групи тварин (через 3 місяці)				
		Інтактний контроль	Контрольна патологія	Патологія+ елагова кислота, 1 мг/кг	Патологія+ альтан, 1 мг/кг	Патологія+ кверцетин, 5 мг/кг
ЛПНЩ, ммоль/л	0,30±0,04	0,34±0,04	2,33±0,24*	1,24±0,17*,**	1,27±0,18*,**	1,51±0,23*,**
ЛПВЩ, ммоль/л	0,21±0,02	0,20±0,02	0,98±0,19*	0,70±0,14	0,66±0,12	0,75±0,11
АГП, $\Delta D_{233}/1$ мл сироватки	0,51±0,11	0,56±0,11	1,44±0,19*	0,78±0,12**	0,85±0,12**	0,90±0,13**
ДК, мкмоль/л	0,030±0,005	0,034±0,006	0,086±0,007*	0,062±0,006*,**	0,068±0,002***	0,070±0,004*
МДА, мкмоль/л	0,56±0,08	0,56±0,07	1,11±0,09*	0,76±0,05**	0,79±0,06*,**	0,81±0,04*,**

Примітка. * – зміни достовірні відносно інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

** – зміни достовірні відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$).

значення якого у тварин усіх лікованих груп недостовірно відрізнялось як від інтактного, так і від такого в нелікованих кролів. Регресивні зміни відзначались з боку показників, які характеризують інтенсивність ПОЛ. Як препарати дубильних речовин, так і кверцетин із достовірною розбіжністю до контрольної патології пригнічували накопичення первинних продуктів ліпопероксидації – АГП. Під впливом альтану та елагової кислоти виразніше гальмувався процес дієнової кон'югації, тоді як при застосуванні кверцетину вміст ДК зменшувався незначно і недостовірно, порівняно з нелікованими тваринами. Рівень МДА при використанні всіх досліджуваних препаратів знижувався, проте лише під впливом елагової кислоти зменшення вмісту МДА мало найвиразнішу спрямованість до інтактного показника. Узагальнюючи отримані дані, можна підсумувати, що гальмівний вплив рослинних поліфенольних сполук на процес патологічного ПОЛ насамперед забезпечує

захист ЛПНЩ від переокисної модифікації й подальшої рецепції їх ендотеліоцитами та “скевенджер”-рецепторами макрофагів. За таких умов концентрація ЛПНЩ у крові зменшується на тлі підвищення ефективності зворотного транспорту ліпідів у складі ЛПВЩ, вміст яких залишається великим, порівняно з інтактними тваринами.

ВИСНОВКИ. 1. В умовах експериментального атеросклерозу в кролів елаготанінвмісні препарати альтан та елагова кислота сприяють зменшенню вмісту атерогенних фракцій ЛП, не поступаючи за ефективністю біофлавоноїдному препаративі кверцетину.

2. Завдяки виразній здатності препаратів дубильних речовин до гальмування ПОЛ зменшується ймовірність переокисної модифікації ЛПНЩ, як провідного чинника атерогенезу, та зберігається ефективність антиатерогенних механізмів захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
2. Горчакова Н.А., Малая Л.Т., Бобров В.А. и др. // Методические рекомендации по изучению гиполипидемических и противоатеросклеротических средств. – К: ФК МЗО Украины, 1996. – 28 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – С.Пб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
4. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) // Укр. мед. альманах. – 1999. – 2, № 4. – С. 176-184.
5. Робинс С.Дж. Коррекция липидных нарушений. Основные принципы и практическое осуществление терапевтических вмешательств: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
6. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 42-68.
7. Титов В.Н. Клиническая химия атеросклероза // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 4. – С. 3.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭЛЛАГОТАНИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА НЕКОТОРЫЕ ЗВЕНЬЯ АТЕРОГЕНЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ У КРОЛИКОВ

Л.В. Яковлева, Е.Н. Горбань, Т.С. Сахарова
НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ

Резюме

Проведено исследование влияния растительных антиоксидантов на основе дубильных веществ альтана и эллаговой кислоты на показатели липопротеинового обмена и липопероксидации при моделировании экспериментального атеросклероза у кроликов. Установлено, что эллаготанинсодержащие препараты способствуют уменьшению содержания атерогенных фракций липопротеинов, тормозят активацию процесса аномальной липопероксидации, не уступая по эффективности биофлавоноидному препарату кверцетину.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дубильные вещества, кверцетин, экспериментальный атеросклероз, атерогенные и антиатерогенные липопротеины, липопероксидация.

INVESTIGATION OF ELLAGOTANNIN-CONTAINING DRUGS INFLUENCE ON SOME LINKS OF ATHEROGENESIS AT EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS IN RABBITS

L.V. Yakovleva, E.N. Gorban, T.S. Sakharova
NATIONAL PHARMACEUTICAL ACADEMY OF UKRAINE

Summary

The investigation of influence of vegetative antioxidants on the basis of ellagotannins Altan and Ellagic acid on parameters of lipoprotein metabolism and lipoperoxidation at modelling of experimental atherosclerosis in rabbits has been carried out. Ellagotannin-containing drugs have been revealed to promote the decrease of lipoprotein atherogenous fractions contents, to interfere the activation of abnormal lipoperoxidation process not conceding by effect to bioflavonoid drug Quercetinum.

KEY WORDS: tannic matters, Quercetinum, experimental atherosclerosis, atherogenous and antiatherogenous lipoproteins, lipoperoxidation.

Отримано 19.11.2001 р.

Адреса для листування: Т.С. Сахарова, ЦНДЛ, НФАУ, вул. Мельнікова, 12, Харків-2, 61002, Україна

ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДНОЇ ДІЇ ПІРАЦЕТАМУ В ДОСЛІДАХ IN VITRO

Р.В. Луценко

УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА

Досліджено вплив пірацетаму (10^{-2} , 10^{-1} і 1 мг/г тканини) на динаміку процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидний захист у гомогенатах печінки щурів in vitro. Показано, що препарату притаманні антиоксидні властивості, які найбільше виражені в концентрації 10^{-1} мг/г тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатоцити, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидний захист, пірацетам.

ВСТУП. Більшість патологічних процесів у печінці призводять до розвитку окиснювального стресу, що дає підстави використовувати з метою корекції препарати, для яких характерна антиоксидна дія. До таких засобів належить ноотропний препарат пірацетам [1].

Метою нашої роботи було вивчення впливу різних концентрацій пірацетаму на динаміку процесів ПОЛ і стан ферментативної ланки антиоксидного захисту в гомогенатах печінки in vitro.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідах використовували 10 % гомогенати печінки білих щурів, у яких досліджували спонтанне та індуковане ПОЛ і його корекцію пірацетамом. У контрольних пробах ПОЛ ініціювали шляхом додавання в модельну систему водного розчину $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ до кінцевої концентрації 10 мМ [7]. Гомогенат інкубували при температурі 37 °С, постійно струшуючи. Пробі відбирали на початку інкубації, а також на 45-й і 90-й хв її проведення. Для корекції індукованого ПОЛ використовували пірацетам, додаючи його в інкубаційне середовище з розрахунку 10^{-2} , 10^{-1} і 1 мг/г тканини. Діапазон концентрацій було обрано з урахуванням активності препарату in vivo [2]. У модельній системі визначали вміст проміжних продуктів ПОЛ, які реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП) [4]. Стан антиоксидного захисту аналізували за динамікою змін активності супероксиддисмутази (СОД) [8] і каталази [5]. Статистичну обробку результатів

© Р.В. Луценко, 2002.

проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Показано, що спонтанне окиснення гомогенатів печінки протягом 45-и хв інкубації підвищило вміст ТБКАП у 2,7 раза ($p < 0,001$), протягом 90-а хв – у 4 рази ($p < 0,001$), порівняно з початковим значенням (табл. 1). Активність СОД на 45-й хв суттєво не змінилась, а наприкінці 90-ї – зменшилась у 2 рази, порівняно з вихідним значенням ($p < 0,002$). На цьому фоні активність каталази в гомогенатах печінки на 45-й хв зросла в 1,4 раза ($p < 0,05$), тоді як на 90-й – в 1,8 раза ($p < 0,001$), порівняно з базальною активністю.

Додавання індуктора в модельну систему стимулювало ПОЛ, тобто вміст ТБКАП на 45-й хв підвищився в 3,5 раза ($p < 0,001$), а на 90-й – збільшився в 5 разів ($p < 0,001$), порівняно з вихідним значенням (табл. 1). За цих умов активність СОД на 45-й хв знизилась в 1,3 раза, а на 90-й – була в 2,5 раза нижчою за базальне значення ($p < 0,001$). Активність каталази на 45-й хв не зазнала істотних змін, однак наприкінці інкубації зменшилась у 2,3 раза ($p < 0,001$).

Порівняння процесів стимульованої пероксидації зі спонтанним окисненням гомогенатів показало, що концентрація проміжних продуктів ПОЛ в усі строки спостережень була вищою в разі індукованого ПОЛ. За цих умов нижча активність СОД на 45-й хв може пояснюватись гальмуванням ферменту надлишком субстрату або його виснаженням.

Таблиця 1 – Вплив пірацетаму на процеси пероксидації, активність СОД і каталази в гомогенатах печінки ($M \pm m$; $n=7$)

Групи дослідів	ТБКАП, нмоль/г			СОД, % інгібування			Каталаза, ммоль/хв		
	Базальний рівень	45 хв	90 хв	Базальний рівень	45 хв	90 хв	Базальний рівень	45 хв	90 хв
1. Спонтанне окиснення	121,0 \pm 7,7	329 \pm 32*	492 \pm 34**	66,4 \pm 4,9	72,2 \pm 3,9	32,8 \pm 6,4**	2,18 \pm 0,18	3,06 \pm 0,26*	3,95 \pm 0,28**
2. Контроль (індукція)	126,0 \pm 7,0	436 \pm 27*	622 \pm 44**	63,7 \pm 5,0	51,2 \pm 5,5	26,2 \pm 4,5**	2,16 \pm 0,18	2,22 \pm 0,15	0,96 \pm 0,14**
P_{1-2}	-	<0,05	<0,05	-	<0,02	-	-	<0,05	<0,001
3. Пірацетам 10 ⁻² мг/г	120,0 \pm 10,3	297 \pm 15*	424 \pm 27**	65,3 \pm 5,8	50,6 \pm 5,2	37,4 \pm 4,1**	2,11 \pm 0,23	3,89 \pm 0,26*	2,50 \pm 0,29
P_{2-3}	-	<0,01	<0,01	-	-	<0,1	-	<0,001	<0,002
4. Пірацетам 10 ⁻¹ мг/г	125,0 \pm 11,6	284 \pm 15*	359 \pm 15**	68,1 \pm 6,1	89,0 \pm 4,7*	47,8 \pm 6,7**	2,21 \pm 0,21	3,63 \pm 0,34*	1,85 \pm 0,23
P_{2-4}	-	<0,002	<0,001	-	<0,001	<0,05	-	<0,01	<0,01
5. Пірацетам 1 мг/г	122,0 \pm 9,2	387 \pm 20*	500 \pm 49**	64,7 \pm 5,4	54,4 \pm 6,2	33,8 \pm 4,9**	2,14 \pm 0,19	2,47 \pm 0,33	1,38 \pm 0,18**
P_{2-5}	-	<0,25	<0,1	-	-	-	-	-	<0,1

- Примітка. 1. $P > 0,25$ у таблиці не наведено;
 2. * – достовірні відмінності між базальним рівнем і показниками на 45 хвилині інкубації;
 3. ** – достовірні відмінності між базальним рівнем і показниками на 90 хвилині інкубації.

Аналогічне пояснення можна застосувати й стосовно динаміки каталазної активності в пробах з індукованим ПОЛ.

Додавання в модельну систему пірацетаму в концентрації 10⁻² мг/г зменшило вміст ТБКАП в 1,5 раза як на 45-й хв, так і на 90-й хв інкубації, порівняно з контролем (табл. 1). На цьому фоні активність СОД через 45 хв не змінилась, а в кінці інкубації мала тенденцію до підвищення. Активність каталази на 45-й і 90-й хв зросла в 1,75 та і 2,6 раза.

Пірацетам у концентрації 10⁻¹ мг/г тканини знижував накопичення інтермедіатів ПОЛ на 45-й хв в 1,5 раза, а на 90-й хв в 1,7 раза, а також достовірно підвищував активність СОД протягом усього періоду інкубації. Це супроводжувалось збільшенням активності каталази в суспензії гепатоцитів на 45-й хв в 1,6 раза, а на 90-й хв – в 1,9 раза, порівняно з контролем (табл. 1).

Додавання пірацетаму до інкубаційного середовища з розрахунку 1 мг/г тканини печінки не впливало на вміст ТБКАП на 45-й хв досліді. На 90-й хв спостерігалась тенденція до зменшення концентрації цих речовин, порівняно з індукцією без препарату. За цих умов активність СОД суттєво не змінювалась під час усього періоду інкубації. Відмічалась лише тенденція до підвищення активності каталази на 90-й хв експерименту, порівняно з гомогенатами без пірацетаму.

Таким чином, пірацетам, взятий із розрахунку 10⁻² та 10⁻¹ мг/г тканини, зменшував приріст ТБКАП під час усього періоду інкубації і стимулював антиоксидний захист у клітинах печінки, підвищуючи активність СОД і каталази. Найбільш ефективно пірацетам попереджав розвиток надлишкової пероксидації в концентрації 10⁻¹ мг/г тканини. Зменшення вмісту проміжних продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки під впливом пірацетаму, на нашу думку, пов'язане з безпосередньою мембранозахисною дією препарату, тобто його здатністю стабілізувати фосфоліпіди мембран, підвищуючи їх плинність [3].

Збільшення концентрації пірацетаму в гомогенатах до 1 мг/г тканини знижувало ефективність препарату, що характерно й для інших низькомолекулярних антиоксидантів [1]. Отримані нами результати узгоджуються з літературними даними, які свідчать про наявність дозозалежного ефекту пірацетаму, наприклад стосовно мітотичної активності та розеткоутворювальної функції лімфоцитів *in vitro* [6].

ВИСНОВКИ. 1. Пірацетам в умовах модельної системи на основі гомогенатів печінки проявляє антиоксидні властивості.

2. Антиоксидний вплив пірацетаму на клітини печінки має дозозалежний характер і максимально виражений у концентрації 10⁻¹ мг/г тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – С.Пб.: Издательство ДЕАП, 2001. – 400 с.
2. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. и др. Ноотропные и анксиолитические свойства различных доз пирарцетама // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – **63**, № 2. – С. 9-11.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты. Достижения и новые проблемы // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – **61**, № 4. – С. 3-9.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. хим. – 1987. – **33**, № 1. – С. 118-122.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
6. Костинская Н.Е. Влияние малых доз ноотропных средств на розеткообразующую функцию лимфоцитов // II Національний з'їзд фармакологів України: Тез. доп. – Дніпропетровськ, 2001. – С. 129.
7. Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И. Оценка резерва липидов сыворотки крови для перекисного окисления в динамике окислительного стресса у крыс // Вопр. мед. хим. – 1999. – **45**, № 1. – С. 47-52.
8. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. хим. – 1999. – **45**, № 3. – С. 263-272.

ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРАЦЕТАМА В ОПЫТАХ IN VITRO

Р.В. Луценко

УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА

Резюме

Изучено влияние пирарцетама (10^{-2} , 10^{-1} и 1 мг/г ткани) на динамику процессов перекисного окисления липидов и антиоксидную защиту в гомогенатах печени крыс *in vitro*. Показано, что препарат обладает антиоксидными свойствами, которые наиболее выражены в концентрации 10^{-1} мг/г ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **гепатоциты, перекисное окисление липидов, антиоксидная защита, пирарцетам.**

PECULIARITIES OF PIRACETAM ANTIOXIDANT EFFECT IN EXPERIMENTS IN VITRO

R.V. Lutsenko

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA

Summary

It was studied the influence of piracetam (10^{-2} , 10^{-1} and 1 mg/g of tissue weight) on dynamics of lipid peroxidation and antioxidant defense in rat liver homogenates *in vitro*. Piracetam was shown to have direct antioxidant effect, maximally expressed in concentration 10^{-1} mg/g of tissue weight.

KEY WORDS: **hepatocytes, lipid peroxidation, antioxidant defense, piracetam.**

Отримано 11.12.2001 р.

Адреса для листування: Р.В. Луценко, вул. Курчатова, 4, кв. 16, Полтава, 36034, Україна.

ВПЛИВ ЕСТРОГЕЛЮ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ІЗ ПОСТКАСТРАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

С.О. Галникіна

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У щурів-самок із посткастраційним синдромом після видалення матки та придатків вивчали стан процесів переокиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидної системи (АОС), а також ефективність гормонального препарату естрогелю для корекції їх порушень. Встановлено, що видалення матки з придатками призводить до активації процесів ліпідної пероксидації та пригнічення активності системи антиоксидного захисту. Застосування естрогелю супроводжувалось зміною досліджуваних показників у бік нормалізації. Зроблено висновки про необхідність включення естрогелю в комплексну терапію посткастраційного синдрому.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: посткастраційний синдром, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидна система, естрогель.

ВСТУП. Різке зниження продукції статевих гормонів, яке виникає внаслідок хірургічного видалення матки та придатків, призводить до значних порушень фізіологічних та метаболічних процесів. Однією з ключових ланок розвитку цих змін є порушення співвідношення в системі ПОЛ/АОС.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу естрогелю на активність процесів ліпопероксидації та стан системи антиоксидного захисту в динаміці перебігу посткастраційного синдрому.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконано на 66 статевозрілих щурах-самках віком 8-10 міс. Тварин було поділено на три групи: I – інтактні; II – контрольні (тварини, яким оперативним шляхом видалили матку з придатками); III – ліковані (тварини, яким проводили корекцію естрогелем). Препарат естрогель фірми "Besing-Iscovesco" наносили на шкіру спини, на якій попередньо видаляли шерсть, у дозі 35 мкг/кг маси тіла тварини, що відповідає 0,021 мкг 17-β-естрадіолу. Дозування естрогелю проводили за допомогою спеціальної планшети, яка додається до препарату. Активність процесів ліпопероксидації оцінювали за концентрацією в плазмі крові дієвих кон'югат [5], гідроперекисів ліпідів [2] та ТБК-реагуючих продуктів [1]. Про стан антиоксидної системи судили за актив-

ністю у плазмі крові супероксиддисмутази (СОД) [6], каталази (КТ) [4] та концентрацією відновленого глутатіону (ГSH) [7] і церулоплазміну (ЦП) [3].

Дослідження виконували через 24 год, 7, 14, 30 та 45 днів після проведення операції. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані нами результати показали, що видалення матки з придатками в піддослідних тварин супроводжується значними змінами в системі ПОЛ/АОС. На 1-у добу після операції нами зафіксовано підвищення показників, що характеризують активність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та системи антиоксидного захисту (табл. 1).

На 7-у добу експерименту вміст продуктів пероксидації ліпідів дещо зменшувався, проте залишався достовірно вищим, порівняно з інтактними тваринами. Ці зміни можна пояснити різким зниженням в організмі концентрації естрогенів, що призводить до порушення обмінних процесів та деградації мембранних структур. На відміну від 1-ї доби, нами зафіксовано зниження показників АОС на 7-у добу. Очевидно, що до 7-ї доби відбувається виснаження основних факторів антиоксидного захисту.

© С.О. Галникіна – к.м.н., 2002.

Таблиця 1 – Показники ліпоперекиснення та стану антиоксидної системи в щурів із посткастраційним синдромом та за умови застосування естрогелю ($M \pm m$; $n=6$)

Показник	Інтактні тварини	Тварини після екстирпації матки з придатками				
		1 доба	7 доба	14 доба	30 доба	45 доба
Дієнові кон'югати, ммоль/л	11,22±0,79	22,21±0,92*	18,51±0,98*	15,24±1,11*	14,46±0,96*	14,39±0,85
Гідроперекиси ліпідів, ум. од./мл	1,83±0,12	3,55±0,18*	2,96±0,16*	2,72±0,12*	2,38±0,17*	2,36±0,14
ТБК-реагуючі продукти, ммоль/л	2,19±0,11	3,98±0,14*	3,46±0,15*	2,98±0,18*	2,86±0,21*	2,58±0,18
СОД, ум.од./мг білка	6,55±0,22	7,32±0,38	3,80±0,24*	4,72±0,16*	5,12±0,22*	5,66±0,19*
КТ, мкат/л	5,87±0,42	9,68±0,53*	7,82±0,74*	6,97±0,72*	6,53±0,56	6,19±0,47
ЦП, мг/л	228,3±6,8	314,5±9,4	154,4±8,6*	157,8±11,2*	162,7±12,9*	178,5±9,2*
GSH, ммоль/л	2,19±0,12	2,24±0,08	1,45±0,08*	1,62±0,10*	1,86±0,09*	1,88±0,11

Продовження табл. 1

Показник	Інтактні тварини	Тварини після екстирпації матки з придатками, яким вводили естрогель				
		1 доба	7 доба	14 доба	30 доба	45 доба
Дієнові кон'югати, ммоль/л	11,22±0,79	22,46±1,10	18,38±0,96	12,22±0,91**	11,96±0,84	11,48±0,91**
Гідроперекиси ліпідів, ум. од./мл	1,83±0,12	3,65±0,14	3,01±0,18	2,24±0,11**	2,02±0,12	1,92±0,14**
ТБК-реагуючі продукти, ммоль/л	2,19±0,11	3,92±0,22	3,34±0,16	2,47±0,14**	2,54±0,15	2,31±0,11
СОД, ум.од./мг білка	6,55±0,22	7,38±0,43	3,96±0,28	5,14±0,26**	5,84±0,42	6,22±0,46
КТ, мкат/л	5,87±0,42	9,72±0,87	7,54±0,54	6,22±0,43	6,11±0,38	5,86±0,42
ЦП, мг/л	228,3±6,8	312,3±9,2	156,4±12,1	189,6±9,8**	198,4±11,1**	211,1±11,0**
GSH, ммоль/л	2,19±0,12	2,26±0,11	1,52±0,09	1,78±0,08	1,96±0,12	2,22±0,11**

Примітка: * – різниця достовірна, порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$);

** – різниця достовірна, порівняно з контрольними тваринами ($p < 0,05$).

На 14-у добу експерименту відмічено незначну стабілізацію показників у системі ПОЛ/АОС, що може бути наслідком формування в організмі компенсаторних механізмів регуляції.

На 30-у та 45-у доби після операції хоча і спостерігалась певна нормалізація активності процесів ліпоперекиснення та стану АОС, однак до норми досліджувані нами показники так і не прихотили, а це вказує на те, що організм не здатний до повної компенсації тих порушень, які виникають внаслідок значного зниження синтезу естрогенів при видаленні матки та придатків.

Оскільки застосування естрогенних препаратів протипоказане в ранній післяопераційний період через небезпеку тромбоемболічних ускладнень, ми використовували естрогель з 8-ї доби післяопераційного періоду. Введення препарату мало позитивний вплив на досліджувані показники (табл. 1). Так, на 14-у добу нами відмічено достовірне зниження, порівняно з контрольними тваринами, концентрації дієнових кон'югат (на 19,9 %), гідроперекисів ліпідів (на 7,7 %) та ТБК-реагуючих продуктів (на 7,2 %). Активність основних антиоксидних ферментів СОД та

церулоплазміну під впливом естрогелю підвищувалась відповідно до 108,8 та 113,2 %. Концентрація відновленого глутатіону також мала тенденцію до нормалізації, однак її підвищення було недостовірним. Це ж стосується і активності каталази. На 30-у добу експерименту спостерігалась аналогічна динаміка показників, проте достовірні зміни нами були відмічені лише відносно активності церулоплазміну. До 45-ї доби переважна більшість показників наближалась до рівня інтактних тварин. Нами відмічено достовірне зниження, порівняно з аналогічним періодом контрольної групи тварин, концентрації дієнових кон'югат та гідроперекисів ліпідів. Достовірно зростали активність церулоплазміну та концентрація відновленого глутатіону, підвищувалась також активність СОД.

ВИСНОВКИ. 1. Застосування естрогелю нормалізує процеси ліпідної пероксидації та стан системи антиоксидного захисту в експериментальних тварин з посткастраційним синдромом.

2. Виражений ефект від використання естрогелю спостерігається лише після тривалого застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 41-46.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1986. – 312 с.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
5. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 280 с.
6. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
7. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl group // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 83. – P. 70-77.

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕЛЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДНОЙ ЗАЩИТЫ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ПОСТКАСТРАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

С.О. Галныкина

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

У крыс-самок с посткастрационным синдромом после удаления матки и придатков изучали состояние процессов перекисления липидов и антиоксидной системы, а также эффективность гормонального препарата эстрогеля для их коррекции. Установлено, что удаление матки с придатками приводит к активации процессов липидной перекисидации и угнетению активности системы антиоксидной защиты. Применение эстрогеля сопровождалось изменением исследуемых показателей в сторону нормализации. Сделаны выводы о необходимости включения эстрогеля в комплексную терапию посткастрационного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посткастрационный синдром, перекисное окисление липидов, антиоксидная система, эстрогель.

INFLUENCE OF ESTROGEL ON LIPOPEROXYDATION AND ANTYOXYDANT PROTECT SYSTEM ON LABORATORY ANIMALS WITH SURGERY MENOPAUSE

S.O. Galnykina

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The state of lipid peroxydation processes and antioxidant system in rats with surgery menopause after hysterectomy with appendages as well as efficiency of estrogel for their correction have been studied. It was established that hysterectomy with appendages leads to activation of lipid peroxydation and decreasing of activity of antioxydant protect system. Usage of estrogel promoted restoration of these indices. It was summarized that using of estrogel in complex treatment of surgery menopause normalized balance of lipid peroxidation processes and antioxidant system.

KEY WORDS: surgery menopause, lipid peroxydation, antioxydant system, estrogel.

Отримано 22.01.2002 р.

Адреса для листування: С.О. Галныкіна, курс дерматовенерології, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ЖИРНОКИСЛОТНИХ СПЕКТРІВ У ХВОРИХ НА ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ

О.М. Гиріна, О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгіна
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

Полієнові жирні кислоти відіграють важливу роль у попередженні атеросклерозу. Визначення амплітуди коливань вмісту жирних кислот у хворих на постінфарктний кардіосклероз проводили газохроматографічним методом. Встановлено значне збільшення амплітуди арахідонової кислоти у хворих на кардіосклероз, порівняно з групою здорових людей. Ці дані можна використовувати для діагностики і прогнозу перебігу захворювань серцево-судинної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: полієнові жирні кислоти, постінфарктний кардіосклероз, газохроматографічний метод, олеїнова, ліолева, ліоленова, арахідонова кислоти.

ВСТУП. Ендогенний блок активного транспорту в клітині полієнових жирних кислот (ПЖК) вважають біохімічною основою атеросклерозу. Дефіцит ПЖК виникає внаслідок блокади рецепторного поглинання їх клітинами через порушення у системі ліпопротеїнів (ЛП), викликаних генетично зумовленою відсутністю синтезу апопротеїну, рецептора або транспортного протеїну, і блокадою транспорту в крові ПЖК білками. ЛП властива висока специфічність, як і всім іншим транспортним системам крові [4, 5, 6].

Метою даної роботи було встановити норми реакції вмісту ненасичених жирних кислот у жирнокислотному спектрі здорових людей та хворих на постінфарктний кардіосклероз (ПІК).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під наглядом знаходилось 42 хворих на ПІК (середній вік – $64,8 \pm 2,5$) роки, з них – 18 жінок і 24 чоловіки. Захворювання було підтверджено попередньою медичною документацією, наявними на ЕКГ змінами. Як контрольну групу обстежено 10 здорових осіб віком ($58,9 \pm 2,4$) роки, з них – 6 чоловіків та 4 жінки.

Методом газорідної хроматографії [3] вивчалась варіабельність жирнокислотних спектрів (%) у сироватці крові (склад загальних ліпідів, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ)). Аналізу підлягала варіабельність ненасичених

жирних кислот (арахідонової (C20:4), ліоленової (C18:3), ліолевої (C18:2), олеїнової (C18:1)).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Ненасичені жирні кислоти транспортуються ЛПВГ та ЛПНГ. C20:4 входить до складу фосфоліпідів, тригліцеридів, ефірів холестеролу. Середній рівень C20:4 у загальних ліпідах сироватки крові в основній групі складає $16,97 \pm 2,94$ %, а в контрольній – $12,48 \pm 3,84$ % ($p > 0,05$). Однак співвідношення максимальних і мінімальних значень у цих групах суттєво відрізнялося (в основній – $56,2:0,5=112,0$, у контрольній – $28,5:4,1=7,0$). Амплітуда коливань, таким чином, відрізнялася на порядок. За даними [2], вміст C20:4 у сироватці крові здорових людей складає $5,5 \pm 0,5$, що недостовірно відрізняється від нашої контрольної групи, але достовірно – від основної ($p < 0,01$).

У ЛПВГ рівень C20:4 складає $17,15 \pm 3,64$ % (у контрольній групі – $17,60 \pm 9,91$ %), а в ЛПНГ – $15,97 \pm 2,91$ % (у контролі – $17,33 \pm 5,24$ %). В обох випадках різниця недостовірна. Але, як і для загальних ліпідів, співвідношення максимального і мінімального рівнів відрізняється: для ЛПВГ у основній групі – $68,1:0,2=340,0$, у контрольній – $44,8:1,5=30,0$; для ЛПНГ у основній групі $56,4:0,3=188,0$, у контрольній – $32,4:9,3=3,5$. Тобто норма реакції основної і контрольної груп відрізняється на порядок для вмісту C20:4 у ЛПВГ і на два порядки – у ЛПНГ. За даними [1], вміст C20:4 у ЛПВГ здорових людей складає $3,9 \pm 0,5$ % (недостовірно відрізня-

© О.М. Гиріна – д.м.н., проф., О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгіна – к.т.н., 2001.

ється від нашої контрольної групи та достовірно – від основної, $p < 0,01$), а у ЛПНГ – $6,1 \pm 1,4$ (у контрольній групі – $p > 0,05$, в основній – $p < 0,01$).

Вимірюваний рівень ліноленової кислоти (C18:3) спостерігали у $40,5\%$ хворих і 50% здорових, у решти – близько 0. Середній її рівень у загальних ліпідах – $(1,46 \pm 0,33)\%$ (контроль – $(0,23 \pm 0,09)\%$, $p < 0,01$), у ЛПВГ – $(0,86 \pm 0,15)\%$ (контроль – $(0,75 \pm 0,13)\%$, $p > 0,05$), у ЛПНГ – $(0,54 \pm 0,08)\%$ (контроль – $(0,65 \pm 0,21)\%$, $p > 0,05$). Максимум у загальних ліпідах сироватки крові – 2,1, мінімум – 0,4, що складає співвідношення 5 (у контролі, відповідно, 0,5 і 0,3, а співвідношення – 1,5). Максимум у ЛПВГ – 4,7, мінімум – 0,4, співвідношення – 10, (у контролі, відповідно, 1,1 і 0,5, співвідношення – 2. Максимум у ЛПНГ – 1,5, мінімум – 0,3, співвідношення – 5, (у контролі, відповідно, 1,1 і 0,3, співвідношення – 3,5). Тобто норма реакції для ПІК збільшилась у кілька разів, але не на порядок, як для C20:4.

Лінолева кислота (C18:2) поширена у складі фосфоліпідів, особливо кардіоліпінів, а в загальних ліпідах сироватки крові хворих на ПІК її рівень складає $(19,3 \pm 1,65)\%$ (у контрольній групі – $(23,24 \pm 3,31)\%$). У ЛПВГ він становить $(20,44 \pm 1,61)\%$ (у контролі – $(21,35 \pm 4,26)\%$), а у ЛПНГ – $(18,68 \pm 1,62)\%$ (у контролі – $(25,85 \pm 3,46)\%$). Встановлено достовірну різницю для вмісту C18:2 у ЛПНГ основної та контрольної груп ($p < 0,05$). За даними [1, 2], вміст C18:2 у загальних ліпідах здорових людей складає $(21,9 \pm 1,4)\%$, у ЛПВГ – $(25,4 \pm 3,8)\%$, а у ЛПНГ – $(30,7 \pm 6,7)\%$, що не відрізняється від наших даних (для всіх варіантів $p > 0,05$).

Максимальний вміст C18:2 у загальних ліпідах – 35,1, мінімальний – 6,4, а їх співвідношення – 5,5 (у контролі, відповідно, 32,3 і 12,1, співвідношення – 3). Максимальний вміст C18:2 у ЛПВГ – 33,5, мінімальний – 3,0, співвідношення – 11 (у контрольній групі, відповідно, 28,0 і 9,4, співвідношення – 3). Максимальний вміст C18:2 у ЛПНГ – 33,8, мінімальний – 3,3, співвідношення – 10 (у контролі, відповідно, 32,4 і 9,3, співвідношення – 3,5). Амплітуда норми реакції для основної групи збільшилась у 2-3 рази, що не так суттєво, як для арахідонової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Лыховский О.И., Брюзгина Т.С. Анализ жирнокислотного состава липидов липопрот-

стосовно олеїнової кислоти (C18:1) отримано такі дані. Середній вміст у загальних ліпідах сироватки крові в основній групі – $(16,74 \pm 0,45)\%$ (максимум 25,1 відрізняється від мінімуму 10,7 у 2,4 рази), у контрольній – $(16,69 \pm 0,84)\%$ (максимум – 20,4, мінімум – 13,7, різниця – в 1,5 рази). Вміст C18:1 у ЛПВГ – $(14,50 \pm 0,55)\%$ (максимум 22,6 відрізняється від мінімуму 6,1 у 4 рази), у контрольній групі – $(14,0 \pm 1,66)\%$ (максимум – 17,6, мінімум – 9,9, різниця – у 2 рази). Вміст C18:1 у ЛПНГ – $(15,88 \pm 0,47)\%$ (максимум – 24,8, мінімум – 9,3, різниця – у 3 рази), у контрольній групі – $(15,03 \pm 0,67)\%$ (максимум – 16,4, мінімум – 13,2, різниця – у 1,2 рази). Амплітуда коливань для хворих на ПІК змінилась незначно, порівняно з контролем. За даними [1], вміст C18:1 у загальних ліпідах сироватки крові складає $(19,3 \pm 1,1)\%$ (достовірно більше, ніж у хворих, та недостовірно відрізняється від нашого контролю). За тими ж даними, у ЛПВГ вміст C18:1 становить $(17,7 \pm 0,6)\%$, що достовірно більше, ніж у основній ($p < 0,01$) та контрольній ($p < 0,05$) групах, а у ЛПНГ вміст C18:1 складає $(17,2 \pm 0,7)\%$, що вірогідно ($p < 0,05$) більше, ніж у нашій контрольній групі, та недостовірно відрізняється від основної.

Таким чином, найбільша амплітуда коливань характерна для поліненасиченої жирної кислоти C20:4, що, очевидно, відображає її високу реактогенність. Найменша амплітуда коливань, майже така ж, як у здорових людей, – для мононенасиченої жирної кислоти C18:1. Деякі відмінності в жирнокислотних спектрах здорових людей, отриманих нами під час проведення досліджень та за літературними даними, можуть свідчити про необхідність врахування багатьох додаткових факторів (віку, статі, сезону, особливостей харчування тощо), роль яких у мінливості жирнокислотних спектрів ще недостатньо вивчено.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на ПІК змінюється амплітуда коливань вмісту ненасичених жирних кислот, порівняно зі здоровими людьми.

2. Найбільша амплітуда коливань у хворих на ПІК характерна для вмісту поліненасиченої арахідонової кислоти, а найменша – для мононенасиченої олеїнової кислоти.

теидов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Врач. дело. – № 2. – С. 47-48.

2. Афолина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: Национальный медицинский университет, 2000. – 285 с.

3. Гичка С.Г., Брюзгина Т.С., Вретик Г.М., Рева С.Н. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца // Укр. кардиол. журнал. – 1998. – № 7-8. – С. 50-52.

4. Титов В.Н. Атеросклероз как проблема общей биологии // Вестн. РАМН. – 1999. – № 10. – С. 53-57.

5. Титов В.Н. Атеросклероз – патология полиеновых жирных кислот // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 1. – С. 3-9.

6. Титов В.Н. Липопротеины как функциональные ассоциаты белок-липидных комплексов (обзор литературы) // Клин. лаб. диагност. – 1997. – № 7. – С. 13-19.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЖИРНОКИСЛОТНЫХ СПЕКТРОВ У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

О.Н. Гирина, О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгина

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА, КИЕВ

Резюме

Полиеновые жирные кислоты играют основную роль в предотвращении атеросклероза. Определение амплитуды колебаний жирных кислот у больных постинфарктным кардиосклерозом проводили газохроматографическим методом. Установлено значительное увеличение амплитуды содержания арахидоновой кислоты у больных кардиосклерозом по сравнению с группой здоровых людей. Эти данные можно использовать для диагностики и прогноза течения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиеновые жирные кислоты, постинфарктный кардиосклероз, газохроматографический метод, олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая кислоты.

VARIABILITY OF THE FATTY ACIDS SPECTRUM IN PATIENTS WITH CARDIOSCLEROSIS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

O.M. Hyrina, O.M. Pylypchak, T.S. Brusgina

NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETZ, KYIV

Summary

Polyunsaturated fatty acids are playing main role in the prevention of atherogenesis. Gas-chromatographic method for quantitative determination of the fatty acids spectrum was applied. The significant decrease of arachidonic acid in comparison with healthy control subjects was established. The changes may be considered as diagnostic and prognostic criteria of ischemic heart disease development.

KEY WORDS: polyunsaturated fats, cardiosclerosis after myocardial infarction, gas-chromatographic method, oleic, linoleic, linolenic, arachidonic acids.

Отримано 7.08.2001 р.

Адреса для листування: О.М. Пилипчак, кафедра сімейної медицини, Національний медичний університет, бульв. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна.

КОРЕКЦІЯ МЕМБРАННИХ ПОРУШЕНЬ, ВИКЛИКАНИХ ТЕТРАЦИКЛІНОМ, ЗА ДОПОМОГОЮ НОВОГО РОСЛИННОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПІФЛАМІНУ

О.О. Герасимова, Л.В. Яковлева
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Проведено експериментальне дослідження здатності препарату з трави гороху посівного – піфламіну – коригувати мембранні порушення в умовах субхронічного тетрациклінового гепатиту. Виявлено виражену гепатозахисну активність препарату в дозі 150 мг/кг. Піфламін, завдяки комплексу біологічно активних речовин (флавоноїди й оксикоричні кислоти), більш виражено, ніж гепатопротектор силібор, стабілізує мембрани гепатоцитів, інгібуючи процеси ліпопероксидації в печінці щурів та підвищуючи активність фізіологічної антиоксидантної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: піфламін, поліфеноли, антиоксидні властивості, перекисне окиснення ліпідів, гепатопротекторні препарати, лікарський гепатит.

ВСТУП. В етіології гострих та хронічних гепатитів важливе місце займають uszkodження печінки лікарськими препаратами. До гепатотоксинів відносять антибіотик тетрациклін, який при тривалому застосуванні у великих дозах викликає активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [5, 6]. Тому перспективним є пошук нових гепатозахисних засобів з антиоксидним механізмом дії, які б усували небажані наслідки медикаментозної терапії. В цьому плані заслуговує уваги препарат піфламін, до складу якого входить комплекс поліфенолів (флавоноїдів і оксикоричних кислот) [4].

Метою даного дослідження стало вивчення гепатопротекторної дії таблеток піфламіну, які містять по 0,125 мг діючої субстанції, на моделі токсичного гепатиту, викликаного введенням тетрацикліну, порівняно з вітчизняним гепатопротектором силібором.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Гепатит викликали шляхом внутрішньошлункового введення тетрацикліну в дозі 1 г/кг щодня у вигляді суспензії на 1 % крохмальному клейстері. Гепатотоксин тварини отримували протягом 5 днів. Таблетки піфламіну в дозах 100 та 150 мг/кг, а також препарат порівняння в дозі 25 мг/кг [2], вводили тваринам протягом

усього періоду введення тетрацикліну за 1 годину до його застосування, а також ще 2 дні після завершення введення гепатотоксину [3]. Про стан печінки свідчили через 48 год після останнього введення тетрацикліну такі показники: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), яку визначали за допомогою стандартного набору фірми "Lachema" (Чехія), вміст фосфоліпідів, який визначали за допомогою набору реактивів фірми "Sentinel CH" (Італія), рівень малонового діальдегіду (МДА) [3] в сироватці крові; рівень гідроперекисів (ГП) [1], дієнових кон'югат (ДК), МДА, GSH, активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази [3] у гомогенаті печінки. Отримані результати дослідження обробляли статистичним методом, використовуючи критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідів, наведені в таблиці 1, показали, що у тварин групи контрольної патології мали місце глибокі структурні порушення в мембранах гепатоцитів. Тривалий вплив тетрацикліну на організм тварин призводив до розвитку дистрофії гепатоцитів, яка супроводжувалась uszkodженням клітинних мембран, на що вказує підвищений вихід у кров ферменту АлАТ. Підтвердженням деструкції клітинних мембран стала активація ліпопереокиснення, про що свідчать достовірне зниження рівня фосфо-

© О.О. Герасимова, Л.В. Яковлева – д.фарм.н., проф., 2002.

Таблиця 1 – Вивчення впливу піфламіну на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного тетрацикліном ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Умови досліджу				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія (тетрациклін)	Тетрациклін+ силібор в дозі 25 мг/кг	Тетрациклін+ піфламін в дозі 100 мг/кг	Тетрациклін+ піфламін в дозі 150 мг/кг
Загибель тварин	0	0	0	0	0
Сироватка крові					
АлАТ, ммоль/чл	0,64±0,06	1,07±0,14*	0,75±0,07	0,69±0,05**	0,70±0,04**
Фосфоліпіди, ммоль/л	2,03±0,07	1,69±0,06*	2,03±0,07**	2,02±0,04**	2,06±0,05**
МДА, мкмоль/мл	0,59±0,02	0,72±0,05*	0,80±0,07*	0,63±0,04	0,67±0,02*
Тканина печінки					
Гідроперекиси, ум.од.	0,24±0,04	0,75±0,07*	0,83±0,04*	0,56±0,03*/**/**	0,61±0,03*/**
ДК, мкмоль/г	3,44±0,61	5,91±0,53*	8,02±0,41*/**	5,29±0,79***	3,89±0,91***
МДА, мкмоль/г	91,82±3,15	154,21±25,48*	97,25±5,24**	127,10±19,78	89,74±5,81**
GSH, ум. од	38,29±4,75	47,98±4,86	60,95±5,17*	47,17±4,37	41,42±6,73***
СОД, ум. од	0,94±0,14	1,87±0,09*	0,97±0,06**	1,25±0,05**/**	0,97±0,07**
Каталаза, мкат/л	1,83±0,04	2,51±0,16*	2,12±0,12*	2,09±0,13	1,57±0,12**/**

Примітки: * – зміни достовірні стосовно групи інтактного контролю;

** – зміни достовірні стосовно групи контрольної патології;

*** – зміни достовірні стосовно групи тварин, яким вводили силібор в дозі 25 мг/кг.

ліпідів у сироватці крові, достовірно збільшення вмісту МДА (в 1,2 раза в сироватці крові й 1,7 раза – в гомогенаті печінки), а також гідроперекисів (у 3,1 раза) і ДК (в 1,7 раза) в гомогенаті печінки. При цьому активувалася антиоксидна система (АОС). Це підтверджується достовірним підвищенням у гомогенаті печінки активності СОД і каталази. Підвищення рівня GSH було недостовірним, але його динаміка також свідчила про активізацію АОС.

Введення тваринам поряд із тетрацикліном поліфенольних препаратів частково попереджувало ушкодження печінкових клітин. Піфламін в обох дозах запобігав розвитку цитолізу гепатоцитів, достовірно знижуючи активність АлАТ у сироватці крові, під впливом силібору відзначалась тільки тенденція до нормалізації даного показника.

Здатність піфламіну в дозі 150 мг/кг стабілізувати мембрани гепатоцитів проявилась і в зниженні гіперліпопероксидації, викликаній тетрацикліном. При цьому піфламін виявив антиоксидну активність, яка достовірно перевищує активність препарату порівняння силібору. Досліджуваний препарат достовірно, порівняно з контрольною патологією, запобігав накопиченню МДА в гомогенаті печінки, достовірно, стосовно силібору, знижував майже до рівня інтактних тварин концентрацію ДК і виявив тенденцію до зменшення вмісту гідро-

перекисів у гомогенаті печінки, а також, на відміну від препарату порівняння, дещо сприяв зниженню рівня МДА в сироватці крові. Під впливом піфламіну в дозі 100 мг/кг тенденція до нормалізації досліджуваних показників зберігалась, але антиоксидний ефект був менше вираженим.

Наявність у піфламіну антиоксидних властивостей підтвердилась і позитивним впливом на АОС, що найбільшою мірою проявилось у групі тварин, які одержували досліджуваний препарат у дозі 150 мг/кг. У цій дозі піфламін достовірно краще, порівняно з силібором, впливав на рівень GSH і каталазну активність. Рівень СОД у гомогенаті печінки достовірно знижувався при лікуванні всіма препаратами, а у тварин, які одержували поряд із тетрацикліном 150 мг/кг піфламіну і 25 мг/кг силібору, зміни показника досягали інтактного рівня тварин.

ВИСНОВКИ. 1. Позитивний вплив піфламіну на мембрани гепатоцитів та показники ПОЛ/АОС свідчить про наявність у нього гепатозахисних властивостей.

2. Піфламін у дозі 150 мг/кг на моделі тетрациклінового гепатиту проявляє перевагу над препаратом порівняння силібором за мембраностабілізуючими й антиоксидними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
2. Дейнеко М.Ф., Шапоренко А.И. Влияние силибора на желчеобразовательную функцию печени в эксперименте и клинике // Гастроэнтерол. – 1985. – № 17. – С. 7-9.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За ред. О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Дроговоз С.М., Слышков В.В., Сальникова С.И. Гепатозащитная активность оксикоричных кислот // Гастроэнтерол. – 1992. – № 24. – С. 12-15.
5. Дроговоз С.М., Харченко Н.В., Бородіна Т.В. Порівняння ефективності вітчизняних гепатопротекторів за умов ураження печінки тетрацикліном // Ліки. – 1999. – № 5-6. – С. 79-82.
6. Скакун Н.П., Высоцкий И.Ю. Влияние тетрациклиновых антибиотиков на перекисное окисление липидов // Антибиотики. – 1982. – № 9. – С. 44-47.

КОРРЕКЦИЯ МЕМБРАННЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ТЕТРАЦИКЛИНОМ, С ПОМОЩЬЮ НОВОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ПИФЛАМИНА

О.А. Герасимова, Л.В. Яковлева

НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

Проведено экспериментальное исследование способности препарата из травы гороха посевного – пифламина – корректировать мембранные нарушения в условиях субхронического тетрациклинового гепатита. Обнаружено выраженную гепатозащитную активность препарата в дозе 150 мг/кг. Пифламин, благодаря комплексу биологически активных веществ (флавоноиды и оксикоричные кислоты), более выражено, чем гепатопротектор силибор, стабилизирует мембраны гепатоцитов, ингибируя процессы липопероксидации в печени крыс и повышая активность физиологической антиоксидантной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пифламин, полифенолы, антиоксидные свойства, перекисное окисление липидов, гепатопротекторные препараты, лекарственный гепатит.

CORRECTION OF THE MEMBRANE DISORDERS CAUSED BY TETRACYCLINE BY MEANS OF NEW PHYTONHEPATOPROTECTOR PIFLAMIN

O.O.Herasymova, L.V. Yakovlieva

NATIONAL PHARMACEUTICAL ACADEMY OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

An experimental research of ability of the remedy made from a grass of a peas sowing – piflamin to correct the membrane disorders in conditions of subchronical tetracycline hepatitis has been conducted. An obvious hepatoprotective activity of the preparation in a dose of 150 mg/kg has been established. Piflamin, owing to its complex of naturally active substances (flavonoids and hydroxy-cinnamic acids), is more active than hepatoprotector sylbor in stabilising the hepatocyte membranes, inhibiting lipid peroxidation processes in the rat liver and increasing the activity of the physiological antioxidant system.

KEY WORDS: piflamin, polyphenols, antioxidant properties, lipid peroxidation, hepatoprotectors, drug hepatitis.

Отримано 11.12.2001 р.

Адреса для листування: О.О. Герасимова, Центральна науково-дослідна лабораторія Національної фармацевтичної академії України, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.

1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-5-ТІООЦТОВІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЕФІРИ ЯК БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ

П.В. Чепель, О.І. Панасенко, В.П. Буряк, Є.Г. Книш, В.І. Гайдаш
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Здійснено синтез нових 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонічних кислот та їх ефірів. Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою ІЧ-спектроскопії та ПМР- і мас-спектрометрії. Вивчено діуретичну, протизапальну, анальгетичну та депримуєчу активність синтезованих сполук.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **1,2,4-триазоли, ефіри, біологічна дія.**

ВСТУП. Як свідчать роботи вітчизняних учених, 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонічні кислоти та їх похідні (солі, ефіри, амідні, гідразидні) виявляють високу протимікробну, протигрибкову, анальгетичну, діуретичну, протизапальну, антиоксидантну, антиішемічну й інші види біологічної активності.

Раніше ми [1, 3] відзначали, що ефіри 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонічних кислот проявляють діуретичну активність, причому на силу дії цих сполук впливають як замісники по ядру 1,2,4-триазолу, так і залишок спирту складного ефіру. Отже, пошук нових біологічно активних сполук серед ефірів 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонічних кислот, з нашої точки зору, є перспективним.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як вихідні речовини для синтезу 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот ми використовували 3-(2-фенілхіноліл-4)-1,2,4-триазоліл-5-тіон (а), 3-(3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіометил)-1,2,4-триазоліл-5-тіон (б) і 3-[3-(4-піридил-1,2,4-триазоліл-5-тіометил)]-1,2,4-триазоліл-5-тіон (в). При взаємодії тіонів а-в із хлороцтовою кислотою в присутності луку було отримано відповідні 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтові кислоти (г-л) (табл. 1).

Ефіри вказаних вище кислот одержано двома методами. Перший метод передбачає взаємодію відповідних 1,2,4-триазоліл-5-тіонів з ефірами галогенооцтових кислот у присутності еквімолекулярної кількості луку,

© П.В. Чепель, О.І. Панасенко – к.фарм.н., В.П. Буряк – д.фарм.н., проф., Є.Г. Книш – д.фарм.н., проф., В.І. Гайдаш – к.фарм.н., 2002.

другий – етерифікацією вказаних вище тіонів а-в метиловим, етиловим, ізопропиловим, бутиловим, ізобутиловим, аміловим та ізоаміловим спиртами при наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти.

Отримані таким чином ефіри г-л (табл. 1) являють собою білі (г-з) або жовті (і-л) кристалічні речовини, важкорозчинні у воді й легкорозчинні в органічних розчинниках.

Для аналізу сполуки перекристалізовано з води (є-з, к), суміші вода-етанол (3:1) (г-е, і-л), суміші ацетон-вода (3:1) (а), диметилформаміду (б-в).

Будова синтезованих сполук підтверджувалась нами за допомогою ІЧ-спектроскопії та ПМР- і мас-спектрометрії [2].

Експериментальна частина

1,2,4-Триазоліл-5-тіооцтові кислоти (а-в)

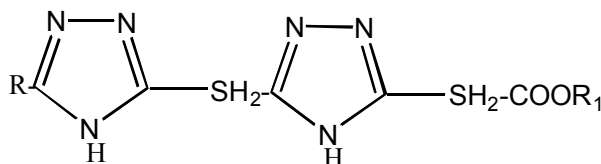
До розчину 0,01 М КОН у 30 мл води додавали 0,01 М відповідного тіону а-в і 0,01 М хлороцтової кислоти, суміш кип'ятили 2 год, охолоджували, осади кислот а-в відфільтровували.

Ефіри 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтових кислот (г-л)

А. До розчину 0,01 М КОН у 50 мл етанолу додавали 0,01 М відповідного 1,2,4-триазоліл-5-тіону а-в і 0,01 М етилового ефіру монобромцтової кислоти, кип'ятили 1 год, розчинник випаровували, отримували сполуки г, ж, з.

Б. Суміш 0,01 М відповідної 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти а-в у 30 мл відповідного спирту і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятили 10 год, розчинник випаровували, залишок нейтралізували розчином натрію гідрокарбонату, отримували сполуки г-л.

Таблиця 1 – 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти (а-в) та їх ефіри (г-і)



	R	R ₁	Температура плавлення, °С	Брутто-формула	Знайдено, %		Вирахувано, %		Вихід, %
					N	S	N	S	
а	3-(2-фенілхіноліл-4)-1,2,4-триазоліл-5-тіон	H	101-103	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	15,6	8,7	15,5	8,8	66
б	3-(3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіометил)-1,2,4-триазоліл-5-тіон	H	228-230	C ₈ H ₁₀ N ₆ S ₂ O ₂	29,2	2,4	29,4	2,4	88
в	3-[3-(4-піридил-1,2,4-триазоліл-5-тіометил)]-1,2,4-триазоліл-5-тіон	H	208-209	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ S ₂ O ₂	28,0	18,2	28,1	18,4	57
г	3-(2-феніл-хіноліл)-4-	C ₂ H ₅	96-98	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	14,3	8,3	14,4	8,2	80
д	—“—	C ₃ H ₇ -і	95-97	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	14,0	8,0	13,9	7,9	62
е	—“—	C ₄ H ₉ -н	74-76	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	13,4	7,9	13,4	7,7	53
є	3-(метил 1,2,4-триазоліл-5-тіометил)	CH ₃	170-172	C ₉ H ₁₂ N ₆ S ₂ O ₂	27,8	21,2	28,0	21,4	74
ж	—“—	C ₂ H ₅	175-177	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ S ₂ O ₂	26,4	20,4	26,7	20,4	72
з	—“—	C ₃ H ₇ -і	178-180	C ₁₁ H ₁₆ N ₆ S ₂ O ₂	25,5	19,3	25,6	19,5	80
і	3-[3-(4-піридил-1,2,4-триазоліл-5-тіометил)]	C ₂ H ₅	119-121	C ₁₄ H ₁₅ N ₇ S ₂ O ₂	26,1	17,0	25,9	16,9	75
к	—“—	C ₃ H ₇ -і	108-110	C ₁₅ H ₁₇ N ₇ S ₂ O ₂	25,0	16,3	25,0	16,4	65
л	—“—	C ₄ H ₉ -н	102-104	C ₁₆ H ₁₉ N ₇ S ₂ O ₂	24,1	16,0	24,2	15,8	82

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У мас-спектрі сполуки б (брутто-формула – C₈H₁₀N₆S₂O₂, мол. маса – 286 а.о.м.) зареєстровано пік M⁺ з m/z 286. Слабка інтенсивність молекулярного іона (M⁺) свідчить про відсутність спряження між триазольними фрагментами молекули. Наявність у молекулі фрагмента оцтової кислоти підтверджується прямим відщепленням від M⁺ іонів молекул H₂O і CO₂, а також залишків CH₂CO₂ і CHCO₂H. Відомо [1], що гетерильні ядра є пастками позитивного заряду. В цьому випадку буде переважати розрив зв'язку S-C між триазольними фрагментами, який супроводжується міграцією атома водню, що призводить до утворення псевдомолекулярного іона структури 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіону (m/z 115). Процес відщеплення цієї частки відбувається як із M⁺ (m/z 171), так і з перегрупувальним іоном [M-CO₂]⁺ (m/z 127).

ПМР-спектр сполуки б характеризується наявністю сигналів протонів двох груп S-CH₂

(3,91 і 4,34 м.д.), сигналів двох протонів NH-груп (13,67 і 13,89 м.д.) і сигналу метильної групи (2,31 м.д.).

В ІЧ-спектрах ефірів г-л наявні смуги поглинання СО-груп у межах 1750-1720 см⁻¹, С-О-С-груп – 1270-1250 см⁻¹, NH-груп – 3460-3000 см⁻¹.

Було вивчено діуретичну, протизапальну, анагетичну та депримуєчу активність ефірів г-л, при цьому встановлено, що вказані сполуки за своєю активністю не перевищують еталони порівняння.

ВИСНОВОК. Здійснено синтез нових 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонних кислот та їх ефірів, будову яких підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, ПМР-та мас-спектрометрії. Вивчено діуретичну, протизапальну, анагетичну та депримуєчу активність синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

- Панасенко А.И., Кныш Е.Г., Самура Б.А. и др. // Синтез и биологическая активность эфиров 1,2,4-триазоліл-5-тіоуксусних кислот // Лек. чел. – 1996. – 1. – С. 210-214.
- Полякова А.А., Хмельницкий Р.А. Масс-спектрометрия в органической химии. – Ленинград:

Химия, 1972. – 368 с.

- Чепель П.В., Панасенко А.И., Кныш Е.Г. Синтез и противомикробная активность некоторых 2-илиден-1,2,4-триазоло(3,4-в)тиазол-3(2н)-ионов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 1999. – Вип. 5. – С. 270-273.

1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-5-ТИОУКСУСНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

П.В. Чепель, А.И. Панасенко, В.П. Буряк, Е.Г. Кныш, В.И. Гайдаш
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Осуществлен синтез новых 1,2,4-триазолил-5-тиокарбоновых кислот и их эфиров. Строение полученных соединений подтверждено при помощи ИК-спектроскопии и ПМР- и масс-спектрометрии. Изучено диуретическую, противовоспалительную, анальгетическую и депримирующую активность синтезированных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 1,2,4-триазолы, эфиры, биологическое действие.

1,2,4-TRIAZOLIL-5-THIOACETIC ACIDS AND THEIR AETHERS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

P.V. Chepel, O.I. Panasenko, V.P. Buriak, Ye.H. Knysh, V.I. Gaidash
ZAPORIZHZHIA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The synthesis of new 1,2,4-triazolil-5-thiocarbonic acids and their aethers has been carried out. The structure of the obtained compounds has been confirmed by means of IR-spectroscopy, PMR- and mass-spectrometry. The diuretic, antiinflammatory, analgetic and deprimyric activity of synthesized compounds has been investigated.

KEY WORDS: 1,2,4-triazols, aethers, biological activity.

Отримано 1.10.2001 р.

Адреса для листування: О.І. Панасенко, вул. Дніпровські пороги, 35, кв. 152, Запоріжжя, Україна.

ВИДАВНИЦТВО “УКРМЕДКНИГА”

Передплатні видання Тернопільської державної
медичної академії ім. І.Я. Горбачевського

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



Наша адреса:

Видавництво “Укрмедкнига”, майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 22-80-09; тел. 22-97-29

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ЖІНОК З ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ФЛУРЕНІЗИДУ

С.В. Хміль, Л.І. Петрух¹, Т.В. Кравець²

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО¹
РІВНЕНСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ ЦЕНТР²

При обстеженні 138 породілей з факторами ризику виникнення післяпологових гнійно-септичних захворювань, які проживають більше 5 років у зоні з незначним радіаційним забрудненням, виявлено, що після операції кесаревого розтину відбувається дестабілізація окиснювальних процесів. Профілактичне застосування флуренізиду призводить до часткової нормалізації порушеного балансу між активністю реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і функціональним станом антиоксидної системи (АОС).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кесарів розтин, гнійно-запальні ускладнення, перекисне окиснення ліпідів, система антиоксидного захисту, флуренізид.

ВСТУП. Проблема гнійно-запальних ускладнень після операції кесаревого розтину є однією з найактуальніших у сучасному оперативному акушерстві [5]. Відомо, що зміна окиснювального гомеостазу з накопиченням продуктів ПОЛ та порушенням функціонування АОС – одна з ключових ланок патогенезу даного захворювання [3].

Метою нашої роботи було дослідити стан ПОЛ та АОС у жінок з факторами інфекційного ризику, які тривалий час проживають на радіаційно забруднених територіях, та можливість корекції дисбалансу ПОЛ/АОС у післяопераційний період за допомогою профілактичного застосування флуренізиду.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 138 жінок, які проживають у зоні з незначним радіаційним забрудненням. Усі вони були поділені на 4 групи: I – 42 породіллі з факторами ризику виникнення гнійно-запальних захворювань після операції кесаревого розтину, які отримували загальнодовизнану превентивну терапію; II – 41 породілля з факторами ризику виникнення гнійно-запальних захворювань, які отримували загальнодовизнану превентивну терапію в комплексі із застосуванням протимікробного препарату флуренізиду (по 0,3 г у вигляді таблеток 3 рази на добу протягом 6-8

днів, починаючи з 2-3 дня післяопераційного періоду); III – 30 породілей після операції кесаревого розтину, які не мали факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень і проживали на радіаційно незабруднених територіях; IV (контрольна) – 25 здорових породілей після фізіологічних пологів, які проживають на незабрудненій території.

У динаміці (до пологів, на 1-2, 5-6 добу після фізіологічних пологів та 1-2, 9-10 добу після операції кесаревого розтину) визначали вміст у плазмі крові жінок дієнових кон'югатів (ДК), гідроперекисів ліпідів (ГП) [2] та малонового діальдегіду (МДА) [1]. Для оцінки функціонального стану ферментативної ланки антиоксидної системи визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [6].

Обробку отриманих результатів проводили статистичним методом з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз результатів проведених досліджень свідчить про те, що у жінок вже на 1-2 добу після фізіологічних пологів відбувається зростання інтенсивності ліпопероксидних процесів у плазмі крові (табл. 1). Так, вміст дієнових кон'югатів, порівняно з допологовим рівнем, збільшився в 1,4 раза, а гідроперекисів ліпідів і малонового діальдегіду – відповідно в 1,3 і 1,5 раза. На 5-6 добу показники ПОЛ наближалися до допологового рівня.

© С.В. Хміль – д.м.н., проф., Л.І. Петрух – д.фарм.н., проф., Т.В. Кравець, 2002.

Оперативне втручання активувало вільно-радикальні процеси більшою мірою. У породіль III групи на 1-2 добу післяопераційного періоду вміст ДК, ГП і МДА був вищим, порівняно з аналогічними показниками у відповідний термін дослідження у жінок IV групи, в 1,4, 1,2 і 1,7 раза ($p < 0,05$). Ще більшою мірою зростала концентрація продуктів вільно-радикального окиснення у крові жінок, які мали фактори ризику виникнення гнійно-запальних ускладнень (I і II групи) (табл. 1).

Поряд з інтенсифікацією процесів ліпопероксидації в післяпологовий період пригнічується функціонування АОС. Так, на 1-2 добу після фізіологічних пологів активність СОД була в 1,33 раза нижчою, порівняно з такою у допологовий період. Операція кесаревого розтину призвела до ще більшого пригнічення антиоксидного статусу організму, особливо в породілей з факторами інфекційного ризику.

Застосування флуренізиду протягом 6-8 днів у післяопераційний період призвело до часткової стабілізації порушеного балансу ПОЛ/АОС. Як можна побачити з таблиці 2, на 9-10 добу після операції кесаревого розтину вміст ДК, ГП і МДА в плазмі крові породілей з факторами інфекційного ризику, яким проводили традиційну превентивну терапію (I група), був достовірно вищим, ніж відповідні показники у жінок без факторів ризику (III група). Разом із тим, вміст продуктів ліпопероксидації в плазмі крові жінок, яким призначали флуренізид (II група), хоча і був вищим від такого у жінок без

факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень, проте різниця виявилася статистично недостовірною. Крім того, зареєстровано достовірне зменшення показника вмісту МДА у плазмі крові породілей, які приймали флуренізид, порівняно з жінками, яким проводили традиційну профілактику гнійно-септичних ускладнень у післяопераційний період.

Застосування флуренізиду позитивно вплинуло і на активність СОД у плазмі крові. На 9-10 добу після операції кесаревого розтину активність даного ферменту в жінок II групи була на 14 % ($p < 0,05$) вищою, ніж у породілей з факторами інфекційного ризику, яким флуренізид не призначали.

Таким чином, використання в комплексній профілактиці гнійно-запальних ускладнень після операції кесаревого розтину в жінок з факторами інфекційного ризику антимікробного препарату флуренізиду частково запобігало надмірній активації вільнорадикальних процесів у плазмі крові та поліпшувало функціонування системи антиоксидного захисту. Позитивний вплив флуренізиду може бути наслідком як його антимікробної дії, так і прямого антиоксидного ефекту [4].

ВИСНОВОК. В породілей, які проживають у зоні з незначним радіаційним забрудненням, спостерігається активація процесів ліпопероксидації на фоні зниження функції АОС. Застосування з метою профілактики гнійно-запальних ускладнень разом з традиційними

Таблиця 1 – Показники інтенсивності ПОЛ та АОС у крові жінок до пологів та у післяпологовому періоді ($M \pm m$)

Показник	Групи жінок				
	IV (n=25)			III (n=30)	I-II (n=83)
	Термін спостереження (доба після пологів)				
	До пологів	1-2	5-6	1-2	1-2
ДК, мкмоль/л	0,063±0,003	0,085±0,004*	0,068±0,003	0,116±0,004#	0,135±0,003*
ГП, ум.од.	0,144±0,009	0,188±0,006*	0,152±0,009	0,226±0,009#	0,320±0,008#
МДА, ммоль/л	0,026±0,002	0,040±0,003*	0,030±0,002	0,068±0,004#	0,081±0,005#
СОД, ум.од.	20,04±0,81	15,02±0,57*	18,03±0,98	14,06±0,51#	12,03±0,32#

Примітка. * – зміни достовірні відносно показників IV групи жінок до пологів; # – зміни достовірні відносно показників IV групи жінок на 1-2 добу після пологів.

Таблиця 2 – Показники інтенсивності ПОЛ та активності СОД при різних видах профілактики інфекційних ускладнень у породіль ($M \pm m$)

Показник	Групи жінок		
	III (n=30)	II (n=41)	I (n=42)
	Термін спостереження (доба після пологів)		
	9-10	9-10	9-10
ДК, мкмоль/л	0,106±0,008	0,112±0,009	0,126±0,006*
ГП, ум.од.	0,283±0,012	0,290±0,019	0,309±0,008*
МДА, ммоль/л	0,048±0,004	0,055±0,002	0,065±0,004*#
СОД, ум.од.	17,04±0,89	16,04±0,74	14,05±0,56#

Примітка. * – зміни достовірні відносно показників III групи жінок; # – зміни достовірні відносно показників I групи жінок.

засобами флуренізида сприяло достовірному зниженню концентрації продуктів ПОЛ та

підвищенню активності СОД у плазмі крові породілей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Мир, 1972. – 252 с.

2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.

3. Грищенко В.И., Гень С.А., Потапова Л.В. О целесообразности применения антиоксидантов в комплексе мероприятий интенсивной терапии больных гнойно-септическими послеродовыми заболеваниями // Метод. рекоменд. – Харьков, 1989. – 13 с.

4. Корда М.М., Петрух Л.И., Корда І.В. та ін. Антирадикальна й антиоксидна активність N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (флуренізида) // Мед. хім. – 2000. – 2, № 2. – С. 15-18.

5. Степанківська Г.К. Гнійно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології за сучасних умов // ПАГ. – 1996. – № 1. – С. 36-39.

6. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах и метод определения ее в биологическом материале // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 678-681.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У ЖЕНЩИН С ФАКТОРАМИ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ФЛУРЕНИЗИДА

С.В. Хміль, Л.И. Петрух¹, Т.В. Кравец²

*ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО¹
РОВЕНСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР²*

Резюме

При обследовании 138 родильниц с факторами риска возникновения послеродовых гнойно-септических заболеваний, которые проживают больше 5 лет в зоне с незначительным радиационным загрязнением, выявлено, что после операции кесарева сечения происходит дестабилизация окислительных процессов. Профилактическое применение флуренізида приводит к частичной нормализации нарушенного баланса между активностью реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и функциональным состоянием антиоксидантной системы (АОС).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кесарево сечение, гнойно-воспалительные осложнения, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, флуренізид.

CORRECTION OF DISTURBANCES OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN WOMEN WITH RISK FACTORS OF SEPTIC COMPLICATIONS AFTER CAESARIAN SECTION OPERATION BY MEANS OF FLURENIZID

S.V. Khmil, L.I. Petruh¹, T.V. Kravets²

*TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY
LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY¹
RIVNE REGIONAL CLINICAL THERAPEUTIC-DIAGNOSTIC CENTRE²*

Summary

There were observed 138 females with risk factors of postpartum pyo-septic diseases who have been living above 5 years in the zone of slight radiation contamination. Destabilization of oxidative processes was revealed to occur after Caesarian section operation. Prophylactic usage of Flurenizid resulted in normalization of disbalance between the activity of lipid reoxidation reactions and functional state of antioxydant system.

KEY WORDS: Caesarean section, pyo-inflammatory complications, lipid peroxydation, antyoxidant system, Flurenizid.

Отримано 4.11.2001 р.

Адреса для листування: С.В. Хміль, кафедра акушерства і гінекології, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ТРИПСИНОПОДІБНІ ПРОТЕАЗИ КРОВІ ЛЮДИНИ – ОСНОВА ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

В.А. Дівоча, В.М. Михальчук

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Для вирішення питання щодо одержання інгібітора трипсиноподібної протеази як противірусного препарату було застосовано промислові відходи сироваткового виробництва, що дасть можливість ширше використовувати білки крові людини, підвищити економічну доцільність фракціонування, збільшити номенклатуру препаратів крові та призведе до зниження собівартості їх виробництва.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: трипсиноподібні протеази крові, інгібітор, противірусні препарати, грип.

ВСТУП. На сьогодні, незважаючи на широкі наукові програми щодо грипу, прийняті в багатьох країнах світу, успіхи в лікуванні цього захворювання доволі незначні. Одним із основних механізмів у розвитку грипозної інфекції є протеолітична активація віріонів. Інгібітори протеаз блокують розвиток грипозної інфекції [1]. У наших попередніх дослідженнях було одержано позитивний результат при використанні інгібітора трипсиноподібних протеаз, отриманих із клітин здорових легень мишей [3].

Метою наших досліджень була перевірка наявності серинових (трипсиноподібних) протеаз у крові людини, препаратах із донорської крові людини і фракціях отримання альбуміну і гамма-глобуліну промисловим способом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі застосували: донорську кров 30 людей; плазму людини 4-х груп крові; фракції очищення й отримання альбуміну і гамма-глобуліну; інтерферон; імуноглобулін людський.

Консервовану еритроцитарну масу 30 донорів одержали з відділення реанімації Одеської міської клінічної лікарні № 2, прострочену еритроцитарну масу (після 21 доби) – з Одеської обласної станції переливання крові, інтерферон лейкоцитарний людський (серії 751, 468 і 744), імуноглобулін людський плацентарний донорський (Київ, "Біофарм", 10 %, серії 59-798), плазму крові людини 4-х груп крові й фракції очищення альбуміну і гамма-глобуліну 2-х серій – з обласної станції переливання крові. Одну частину еритроцитарної маси консервованої людської крові піддавали триразовому заморожуванню, розморожуванню і центрифугуванню при 7000 об./хв для руйнування еритроцитів і виходу ферментів

трипсиноподібної протеази в супернатант. Другу частину застосовували у вихідному стані, тобто не піддавали жодним процедурам. Фракції очищення альбуміну і гамма-глобуліну розчиняли в 0,01 М фосфатному буфері й ставили в холодильник на 18 год при температурі +4 °С, у подальшому центрифугували при 7000 об./хв і в роботі застосовували супернатант. Активність трипсиноподібної протеази визначали за методом К.Н. Веремеєнко [2], загального білка за методом O.N. Lowry [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як показали результати досліджень, у плазмі донорської крові визначається протеазна активність (рис. 1), найвища вона в донорів, які мають IV групу крові. Еритроцитарна маса донорської крові містила в 1,5 раза більше протеаз, ніж сироватка крові. В еритроцитарній масі IV групи протеазна активність була у 2 рази вищою, порівняно із сироваткою крові цієї ж групи. Повторні заморожування і розморожування не впливали на підвищення рівня трипсиноподібної протеази. Комерційні препарати імуноглобулін та інтерферон, виготовлені з крові людини, також мали протеазну активність (рис. 2). У препараті сухої плазми крові, яка декілька років зберігалась у холодильнику, також виявлено сліди протеазної активності. Виявлено також, що протеазна активність утримувалась на одному рівні незалежно від моменту забору крові. Донорська кров через 21 день після забору вже не застосовується для переливання хворим і йде на утилізацію. Протеазна активність у донорській крові через 22 доби знаходилася на тому ж рівні, що і в перші дні після забору.

Для вирішення питання щодо одержання інгібітора трипсиноподібної протеази як противірусного препарату було застосовано про-

мислові відходи сироваткового виробництва. Із станції переливання крові було отримано фракції гамма-глобуліну й альбуміну, виділених з донорської крові методом Кона. На першому етапі з плазми крові виділили фракцію II+III і фібриноген. Дану реакцію застосовували для виділення й очищення імуноглобуліну та альбуміну. На рисунку 2 показано, що фракція II+III та її осад містять трипсиноподібну протеазу. Осад використовують у подальшому для виділення гамма-глобуліну. Надосадова рідина, що йде на викид, також містить велику кількість трипсиноподібних протеаз. Відмитий осад як проміжну стадію застосовують для виділення протромбіну. На цій стадії викидається осад із великою кількістю λ - і β -глобулінів та ліпоїдів. Як показали результати досліджень, він містить найвищі показники протеазної активності. Центрифугат цієї стадії використовують для осаджування гаммаглобуліну. В комерційному імуноглобуліні, закупленому нами в аптеках міста (3 серії), також виявлено протеазу, що має доволі високі показники. Це вказує на те, що гамма-глобулін, який отримують промисловим способом, недостатньо очищений.

Після осадження гамма-глобуліну в осад іде чистий імуноглобулін, а центрифугат застосовують для виділення альбуміну. Ця фракція піддається фільтруванню для одержання чистого альбуміну. Після фільтрування дана фракція втрачає велику кількість протеаз (рис. 2).

Таким чином, на всіх етапах отримання гамма-глобуліну й альбуміну фракції, які йдуть на викид і утилізацію, містять велику кількість трипсиноподібних протеаз, у подальшому їх можна застосовувати для виділення трипсиноподібної протеази.

Консервована еритроцитарна маса через 21 добу після забору крові в донора йде на утилізацію. За нашими даними, трипсино-

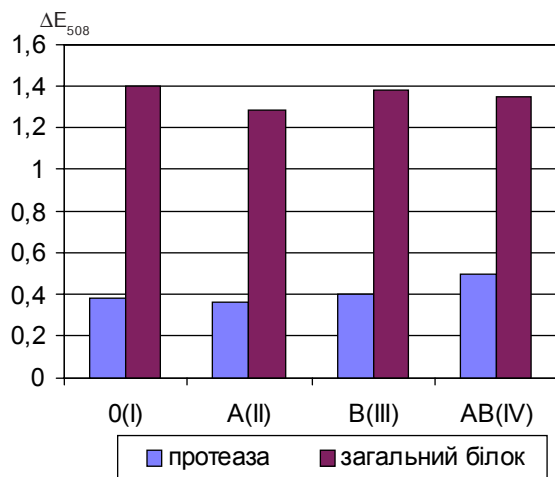


Рис. 1. Наявність трипсиноподібної протеази в плазмі крові здорової людини за групами крові.

подібна протеаза зберігається в цих препаратах на високому рівні, її можна застосовувати для виділення серинових протеаз. На першому етапі отримання гамма-глобуліну й альбуміну із фракції II+III викидається фібриноген. Ці відходи містять фактор X, який, за даними японських учених, гомологічний трипсиноподібній протеазі.

На другому етапі отримання гамма-глобуліну йде на утилізацію осад, до складу якого входять протромбін, велика кількість λ -, β -глобулінів і ліпоїдів. За результатами наших досліджень, цей осад містить найвищі показники трипсиноподібної активності.

На третьому етапі йде на утилізацію осад, що містить профібринолізин (плазміноген), з якого можна виділити плазмін (фібринолізин) – протеолітичний фермент (трипсиноподібну протеазу).

На четвертому етапі, коли відбувається фільтрація центрифугату № 3 для отримання чистого альбуміну, на паперових фільтрах залишається велика кількість трипсиноподібних протеаз, які йдуть на утилізацію.

Таким чином, трипсиноподібну протеазу та, очевидно, її інгібітори можна одержати з відходів виробництва альбуміну і гаммаглобуліну з донорської крові людини, що дозволить ширше застосовувати білки крові людини, підвищити економічну доцільність фракціонування, збільшити номенклатуру препаратів крові та призведе до зниження собівартості їх виробництва.



Рис. 2. Наявність трипсиноподібної протеази у фракціях отримання людського альбуміну і гаммаглобуліну та в імуноглобуліні й інтерфероні людському.

1. Стадія I, фракція II+III.
2. Стадія I, осад фракції II+III.
3. Стадія II, осад протромбіну альфа-глобуліну і ліпоїдів.
4. Стадія IV, осад.
5. Стадія V, фільтрат центрифугату № 3 (чистий альбумін).
6. Імуноглобулін людський.
7. Інтерферон людський.

ВИСНОВКИ. 1. Еритроцитарна маса, сироватка і плазма донорської крові людини містять велику кількість трипсиноподібних протеаз. Найбільше їх у плазмі, особливо IV групи крові.

2. Триразові заморожування і розморожування еритроцитарної маси з подальшим центрифугуванням не впливають на збільшення вмісту трипсиноподібної протеази.

3. Величина протеазної активності в еритроцитарній масі не залежить від терміну забору крові в донора.

4. Комерційні препарати – імуноглобулін людський, інтерферон людський – містять трипсиноподібну протеазу, тобто очищення цих препаратів недостатнє. Визначення протеазної активності в комерційних препаратах може бути маркером на чистоту препарату.

5. Відходи промислового виробництва гамма-глобуліну й альбуміну з донорської крові людини можна застосовувати для отримання серинових протеаз, що дозволить збільшити номенклатуру препаратів крові й знизити собівартість виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

1. Букринская А.Г., Кицак В.Я., Мойснади С.А., Архелов С.А. Подавление репродукции ротавируса SA-11 ингибиторами протеаз в культуре клеток // Вопр. вирусол. – 1987. – № 1. – С. 71-74.

2. Веремеенко К.Н. Ферменты в отоларингологии // Под ред. К.Н. Веремеенко. – К.: Здоров'я, – 1980. – С. 147-149.

3. Дивоча В.А., Вовчук С.В., Адамовська В.Г. Вивчення дії клітинного інгібітора на розвиток вірусу грипу // Актуальні проблеми мікробіології, епідеміології, паразитології та профілактики інфекційних хвороб. – К., 1996. – С. 146-147.

4. Lowry O.H. Protein measurement with the Folin reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**. – P. 265-275.

ТРИПСИНОПОДОБНЫЕ ПРОТЕАЗЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА – ОСНОВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.А. Дивоча, В.М. Михальчук
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Для решения вопроса относительно получения ингибитора трипсиноподобной протеазы как противовирусного препарата были использованы промышленные отходы сывороточного производства, что даст возможность шире применять белки крови человека, повысить экономическую целесообразность фракционирования, увеличить номенклатуру препаратов и приведет к снижению себестоимости их выпуска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трипсиноподобные протеазы крови, ингибитор, противовирусные препараты, грипп.

TRYPsin-SIMILAR PROTEASES OF HUMAN BLOOD ARE BASIS FOR OBTAINING ANTIVIRAL REMEDIES

V.A. Divocha, V.M. Mykhalchuk
ODESA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

To solve the problem of obtaining the inhibitor of trypsin-similar protease as antiviral remedy there were used the industrial wastes of serum manufacturing. It will allow to use more widely the human blood proteins, to raise the economical expediency of fractionating, to extend the nomenclature of blood preparations and, as a result, the cost price of their manufacturing will lower.

KEY WORDS: trypsin-similar blood proteases, inhibitor, antiviral remedies, influenza.

Отримано 21.12.2001 р.

Адреса для листування: В.А. Дівоча, вул. Акад. Заболотного, 1/103, Одеса, 25069, Україна.

КОМПЛЕКСНА ЕКОЛОГІЧНА ТА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТГЕМОГЛОБІНЕМІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА НІТРАТНОЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ

О.В. Горішна

УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА

Основою проведення корекції метгемоглобінемії було обмеження потрапляння в організм дітей нітратів з питною водою і продуктами харчування, введення в раціон харчування продуктів-антиоксидантів, а також застосування харчової біодобавки "Кверцетин". В результаті отримано достовірне зниження рівня метгемоглобіну в досліджуваного контингенту дітей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нітрати, питна вода, діти, метгемоглобінемія, корекція, "Кверцетин".

ВСТУП. Формування метгемоглобінемії у дітей, які проживають на нітратнозабруднених територіях, є важливим фактором, що має негативний вплив на стан їх здоров'я і вимагає проведення адекватних профілактично-реабілітаційних заходів.

Серед профілактичних заходів метгемоглобінемії важливу роль відіграє аліментарна профілактика – обмеження вживання води з нітратами; вживання харчових волокон [3, 6], які володіють сорбційними властивостями і прискорюють виведення нітратів з організму; введення в раціон додаткової кількості білка (до 10 %), що сприяє компенсації антиоксидантних витрат [5]; вживання кисломолочних продуктів [1] тощо. Останнім часом у літературі з'явилися відомості щодо позитивного впливу антиоксидантів на зменшення синтезу нітрозозамінів та токсичної дії нітратів у лабораторних тварин [2, 4].

Тому перспективним для корекції функціонального стану дітей, які проживають на нітратнозабруднених територіях, є одночасне застосування коригованого харчового раціону і природних лікувальних чинників, які поєднують сорбційні й антиоксидантні властивості. До таких препаратів відносять кверцетин. Його флавоноїди володіють Р-вітамінною активністю і мають виражений синергізм з аскорбіновою кислотою, а пектин перешкоджає всмоктуванню в шлунково-кишковому тракті іонів токсичних металів, радіонуклідів, пестицидів та інших хімічних сполук, які надходять в організм. Кверцетин проявляє виражену

антиоксидну дію, завдяки чому обмежує накопичення в організмі продуктів переокислення ліпідів. Поєднання кверцетину і пектину дає підставу характеризувати цей препарат як сорбент-оксидант. Крім того, кверцетин є абсолютно безпечною для здоров'я дітей речовиною, виробляється в достатній кількості, дешевий, завдяки чому економічно доступний практично для кожної сім'ї.

Метою роботи було виявити вплив коригованого харчового раціону і кверцетину на розвиток метгемоглобінемії у дітей, які проживають на нітратнозабруднених територіях.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 48 дітей віком від 7 до 15 років, які проживали на нітратнозабруднених територіях. Контрольну групу склали 24 дитини аналогічного віку, які мешкали в екологічно чистому регіоні.

Визначення рівня метгемоглобіну проводили за допомогою електронно-парамагнітної спектроскопії. В обстежених дітей брали кров з вени, яку поміщали в спеціальні тefлонові прес-форми і заморожували в рідкому азоті. Після цього в даних зразках реєстрували при 90 К сигнал ЕПР на радіоспектрометрі "Varian E-109" (США). Запис спектрів ЕПР проводили в таких умовах: напруга СВЧ – 5 мВт (при реєстрації ВР – 0,2 мВт); магнітне поле – 0-0,35 Тл; частота СВЧ 9,5-9,6 ГГц; частота модуляції – 100 кГц; амплітуда модуляції – 0,8 Тл (при реєстрації ВР – 0,02 мТл).

Оцінку проводили, вимірюючи амплітуду ЕПР-сигналу з відповідним g-фактором. Як внутрішній стандарт використовували рубін,

який розміщений всередині резонатора і дає ЕПР-сигнал відповідної інтенсивності залежно від умов запису і резонансних властивостей досліджуваного зразка. У спектрі ЕПР крові визначали такі сигнали: $g=6,0$ – метгемоглобін з гемовим залізом в окисненій високоспіновій формі.

Усі обстежувані діти основної групи отримували по 1 г кверцетину два рази на день протягом одного місяця. Крім того, вони виконували всі розроблені нами рекомендації щодо корекції харчового раціону. Їх основною метою було обмеження надходження в організм нітратів з питною водою і продуктами харчування, а також введення продуктів, які підвищують виведення ксенобіотиків і є природними антиоксидантами. Рекомендації включали:

- збагачення раціону дітей білками тваринного та рослинного походження;
- обмеження вживання простих вуглеводів і компенсація їх у раціоні за рахунок натуральних вуглеводів;
- обмеження вживання тваринних жирів за рахунок розширення об'єму й асортименту жирів рослинного походження;
- вживання хліба з муки грубого помолу та харчових волокон пшеничних висівок;
- вживання кисломолочних продуктів;
- введення в раціон дітей овочів і фруктів з природним підвищеним вмістом вітамінів;
- виключення з харчування дітей ранніх тепличних овочів, що, як правило, містять збільшений вміст нітратів та нітритів.

Повторно рівень метгемоглобінемії визначали в основній групі дітей після закінчення курсу приймання кверцетину.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. До проведення профілактичних заходів (табл. 1) середній рівень метгемоглобіну в досліджуваній групі дітей становив $(4,51 \pm 1,54)$ г·л⁻¹. Наявність метгемоглобінемії констатувалась у 46 дітей із 48, тобто у 95,83 % випадків. Після здійснення корекції харчування та приймання

кверцетину середній рівень метгемоглобіну в даній групі дітей виявився в 1,74 раза меншим $((2,59 \pm 0,86)$ г·л⁻¹ ($p < 0,05$)) і метгемоглобінемія спостерігалась у 29 із 48 дітей, що складає 60,45 % випадків. Отже, проведені нами профілактичні заходи дозволили знизити середній рівень метгемоглобіну на 42,58 % і зменшити кількість випадків метгемоглобінемії на 35,38 %. Отримані нами результати підтверджуються позитивним коефіцієнтом ексцесу, що перевищує 1. Це свідчить про те, що практично всі показники у даному обстеженні наближаються до середньої арифметичної величини, підтверджуючи цим виявлену закономірність.

Аналіз отриманих результатів, залежно від віку дітей, показав, що внаслідок проведення корективних заходів у віковій групі дітей 7-12 років удалось зменшити кількість випадків метгемоглобінемії на 57,89 % і знизити середній рівень метгемоглобіну на 36,09 %, порівняно з відповідними величинами до здійснення корекції. Метгемоглобінемія прослідковувалась тільки у 6 із 19 дітей (31,58 %), тоді як до корекції вона відмічалась у 17 із 19 дітей (89,47 %). Практично середній рівень метгемоглобіну в даній групі дітей після проведення комплексних реабілітаційних заходів знизився до нормальних величин. Слід відмітити, що результати корекції метгемоглобінемії серед дітей 12-15 років виявились не настільки ефективними. Зокрема, в даній групі кількість випадків метгемоглобінемії вдалось зменшити на 20,69 %. Хоча при цьому середній рівень метгемоглобіну знизився на 45,31 %, він не досяг величини норми.

На нашу думку, це пояснюється тим, що, по-перше, до корекції середня величина метгемоглобіну в даній групі дітей була на 62,7 % вищою відносно дітей віком 7-12 років, по-друге, з огляду на вікові особливості організму, цим дітям притаманна інертніша лабільність регуляції фізіологічних процесів.

ВИСНОВКИ. 1. Застосування коригованого харчового раціону і кверцетину в дітей, які проживають на нітратнозабрудненій території

Таблиця 1 – **Результати комплексної корекції метгемоглобінемії у дітей в умовах проживання на нітратнозабрудненій території**

Показники	Контрольна група (n=24)	Дослідна група (n=48)	
		До корекції	Після корекції
Метгемоглобін, г·л ⁻¹	2,2±0,4	4,51±1,54 *	2,59±0,86 * **
Ексцес	-0,16	0,17	10,06

Примітка. * – зміни достовірні відносно контролю;

** – зміни достовірні відносно дослідної групи до корекції.

і постійно вживають воду з підвищеним вмістом нітратів, викликає істотне зниження рівня метгемоглобінемії.

2. Розроблений спосіб профілактики метгемоглобінемії є ефективнішим в дітей віком 7-12 років.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горшков А.И. Гигиеническая оценка новых молочных продуктов и обоснование требований к технологическим процессам их производства: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1987. – 377 с.

2. Дерягина В.П., Жукова Г.Ф., Хотимченко С.А. Содержание в продуктах питания нитратов и нитритов и оценка их поступления с суточным рационом // Вопр. пит. – 1993. – № 4. – С. 24-27.

3. Калашкарлова О.М., Яцышина Т.А., Виталло А.С. Пищевые волокна в рационе питания человека. – М.: Наука, 1987. – С. 32-33.

4. Мамаева Е.М., Жукова Г.Ф., Власкина С.Г. и др. Влияние селена на эндогенный синтез н-

нитрозоаминов и токсическое действие нитритов у крыс // Вопр. пит. – 1994. – № 4. – С. 32-33.

5. Петрова И.В., Шинкаренко Н.И., Лещенко Г.М. и др. Принципиальные подходы к оценке иммунной системы при массовых эколого-гигиенических обследованиях населения // Гиг. и сан. – 1993. – № 10. – С. 59-61.

6. Савицкая И.В., Прокопенко Е.А., Петренко Т.И. Энтеросорбция как метод эндоэкологического воздействия на внутреннюю среду организма // Эколого-физиологические проблемы адаптации: Мат. 7 Всерос. симпоз. – Москва, 1994. – С. 241-242.

КОМПЛЕКСНАЯ ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ У ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ НА НИТРАТНОЗАГРЯЗНЕННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

О.В. Горишная

УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА

Резюме

Основой проведения коррекции метгемоглобинемии было ограничение поступления в организм детей нитратов с питьевой водой и продуктами питания, введения в рацион продуктов-антиоксидантов, а также применения пищевой биодобавки "Кверцетин". В результате получено достоверное снижение уровня метгемоглобина в обследуемого контингента детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нитраты, питьевая вода, дети, метгемоглобинемия, коррекция, Кверцетин.

COMPLEX ECOLOGICAL AND MEDICO-BIOLOGICAL CORRECTION OF METHHEMOGLOBINEMIA IN CHILDREN WHO LIVE ON THE NITRATE-POLLUTED TERRITORIES

O.V. Gorishna

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA

Summary

The basis of conducting of correction methhemoglobinemia was the reduction of nitrates introduction with water and diet, as well as application of products-antioxidants and bioaddition "Quercetin". As a result there was obtained the lowering of methhemoglobin in the examined children.

KEY WORDS: nitrates, drinking water, children, methhemoglobinemia, correction, "Quercetin"

Отримано 7.02.2002 р.

Адреса для листування: О.В. Горишна, вул. Чураївни, 9, кв. 25, Полтава, 36037, Україна.

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ГЕРІАТРИЧНИХ ХВОРИХ: ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ

Т.М. Христинч

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У роботі відображено біохімічні особливості перебігу хронічного рецидивного та хронічного панкреатитів у геріатричних хворих. Встановлено, що при хронічному рецидивному та хронічному панкреатитах відбувається активація перекисного окиснення ліпідів на фоні виснаження компенсаторних можливостей глутатіонової ланки антиоксидного захисту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний і хронічний рецидивний панкреатити, ліпопероксидація, антиоксидний захист.

ВСТУП. Перебіг хронічного панкреатиту (ХП) у геріатричних хворих зумовлений особливостями морфо-функціональних змін підшлункової залози, які починають відбуватися із 40-45 років. Змінюється мікроскопічна структура залози, формуються атрофія ацинусів, фіброз міжчасточкових та міжацинарних проміжків, рідшає капілярна сітка, облітеруються частина кровоносних судин, артеріальних анастомозів, порушується архітектоніка великих кровоносних судин за рахунок деформації та звивистості їх стінок, що є однією з головних причин розвитку часткової атрофії паренхіми органа [1, 2, 3, 4].

Ми поставили за мету дослідити особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту в осіб похилого і старечого віку, стан пероксидації ліпідів та антиоксидної системи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 252 хворих на основні форми хронічного панкреатиту, які перебували на лікуванні в клініці кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології та кафедри факультетської терапії Буковинської державної медичної академії і на базі госпіталю інвалідів війни. У 53 хворих діагностували хронічний рецидивний панкреатит, у 199 хворих – хронічний панкреатит. Алкогольний панкреатит виявлено у 97 хворих (38,5 %). У решти діагностували хронічний панкреатит, поєднаний із гастроентерологічними захворюваннями. Жінки переважали, що зумовлювалось двома чинниками:

© Т.М. Христинч – д.м.н., проф., 2002.

неврогенними порушеннями з настанням клімаксу та наявністю супровідних захворювань, переважно жовчовивідних шляхів [1,3].

Кров у хворих для біохімічних досліджень брали з ульнарної вени натщесерце, після 13-15 годинного голодування. Як стабілізатор крові використовували гепарин та цитрат. Вміст у крові глутатіону відновленого (Гл-SH) визначали титраційним методом за О.В. Травіною (1955) в модифікації І.Ф. Мецишена, І.В. Петрової (1983); малонового діальдегіду (МДА) (без ініціації ПОЛ, з ініціацією ПОЛ НАДФН₂, аскорбатом та залізом) – за Ю.В. Владимировим, А.І.Арчаковим (1972). Активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за І.Ф. Мецишеним (1982, 1987); глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) – за А. Kornberg, В.Л. Horecker (1955) в модифікації Ю.Л. Захар'їна (1967).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. ХП клінічно проявлявся інтоксикаційним синдромом, загальною слабкістю, депресією, іпохондрією, персистувальним клінічним перебігом (у віці після 70 років – із супровідним захворюванням жовчовивідних шляхів).

У крові хворих похилого та старечого віку підвищувався вміст малонового діальдегіду, особливо при ініціації НАДФН₂ (табл. 1).

Значну роль у підтриманні пероксидації ліпідів на високому рівні відіграє декомпенсація механізмів адаптації [5, 6].

Нами виявлено, що ХП у хворих похилого і старечого віку супроводжувався суттєвим порушенням функціонування однієї з основних антирадикальних систем організму – системи глутатіону, яка є головним джерелом відновлювальних еквівалентів для регуляції окиснювального статусу в клітині. На це вказує достовірне ($p < 0,05$) зменшення вмісту відновленого глутатіону у цих хворих (табл. 2).

У похилому віці зниженню протирадикального захисту може сприяти дефіцит вітамінів, які необхідні для функціонування багатьох захисних ферментативних систем. Це зумовлено віковими дистрофічними змінами шлунково-кишкового тракту, порушенням мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, віковим дисбактеріозом. Окрім того, у хворих старших вікових груп обмежена мож-

Таблиця 1 – Показники вмісту малонового діальдегіду у крові хворих похилого і старечого віку на хронічний та хронічний рецидивний панкреатит ($M \pm m$)

Групи досліджуваних	Показники			
	МДА без ініціації, мкмоль/л	МДА з ініціацією, НАДФН ₂ , мкмоль/л	МДА з ініціацією аскорбатом, мкмоль/л	МДА з ініціацією Fe ²⁺ , мкмоль/л
Здорові, n=12	6,02±0,23	10,54±0,26	8,47±0,16	6,52±0,17
Хворі, n=40	9,73±0,21*	13,22±0,25*	12,48±0,07*	9,65±0,12*

Примітка. Тут і в таблиці 2: * – зміни достовірні ($p < 0,05$), порівняно з групою здорових.

Таблиця 2 – Показники вмісту відновленого глутатіону і активності глутатіонзалежних ферментів у крові хворих похилого та старечого віку на хронічний і хронічний рецидивний панкреатит ($M \pm m$)

Групи досліджуваних	Показники				
	Гл-SH, мкмоль/л	Гл-пероксидаза, мкмоль Гл-SH за 1 хв на 1 г Hb	Гл-S-трансфераза, нмоль ВГ за 1 хв на 1 г Hb	Гл-редуктаза, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв на 1 г Hb	Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв на 1 г Hb
Здорові, n=12	0,61±0,02	175,00±4,04	120,48±1,20	2,75±0,06	2,23±0,08
Хворі, n=21	0,50±0,04*	269,39±4,56*	142,98±1,96*	2,15±0,01*	1,97±0,01*

ливість ресинтезу ВГ у гаммаглутамільному циклі Майстра внаслідок дефіциту АТФ та необхідних амінокислот (цистеїну, гліцину, метіоніну).

Відомо, що глутатіонредуктаза безпосередньо бере участь у відновленні глутатіону з його окисненої форми. У похилому та старечому віці цей механізм (за нашими даними) не був ефективним через нестачу НАДФН₂ внаслідок гальмування окиснювальної стадії пентозофосфатного циклу за умов гіпоксії. Цей факт підтверджується зниженням активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (табл. 2).

За умов підсилення процесів ліпопероксидації при ХП зростає споживання Гл-SH для нейтралізації пероксиду водню, ліпопероксидних радикалів, для кон'югації з ксенобіотиками ендogenous та екзогенного походження. Про це свідчить підвищення активності глутатіонпероксидази.

Відновлення ліпопероксидів у реакціях з глутатіонтрансферазою спряжене з незворотними втратами глутатіону, що при тривалій дії прооксидантів призводить до виснаження захисних систем. Цікавим є той факт, що у хворих похилого та старечого віку переважала реакція активації глутатіонтрансферази. Це

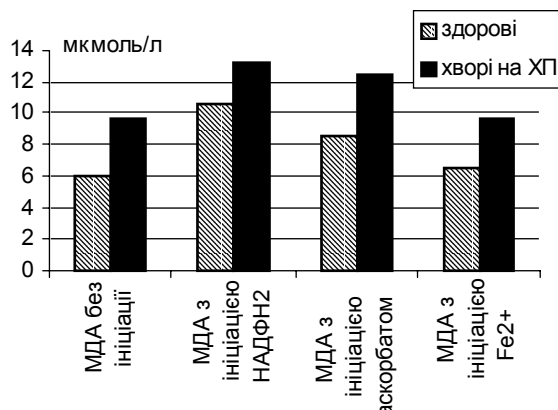


Рис 1. Вміст малонового діальдегіду у крові хворих похилого та старечого віку на хронічний і хронічний рецидивний панкреатит.

може зумовлювати торпідний перебіг захворювання та торпідність до лікування у пацієнтів похилого і старечого віку.

ВИСНОВОК. При хронічному та хронічному рецидивному панкреатиті у хворих похилого та старечого віку активуються процеси перекисного окиснення ліпідів та пригнічується глутатіонова ланка системи антиоксидного захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б. Панкреатиты – Донецк: Лебедь, 1998. – 158 с.
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Линевская К.Ю. Оптимизация диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1998. – № 4. – С. 91-95.
3. Губергриц Н.Б., Христин Т.М. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 412 с.
4. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – К.: Здоров'я, 1993. – 839 с.
5. Мельничук З.А. Интенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів, стан захисних протиоксидантних систем та структурні функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті у хворих різного віку в динаміці лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1999. – 16 с.
6. Мешищен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. журн. – 1983. – 55, № 4. – С. 571-573.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМЫ

Т.М. Христин

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

В работе отображены биохимические особенности течения хронического рецидивирующего и хронического панкреатитов у гериатрических больных. Установлено, что при хроническом рецидивирующем и хроническом панкреатитах происходит активация перекисного окисления липидов на фоне истощения компенсаторных возможностей глутатионового звена антиоксидной защиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический и хронический рецидивирующий панкреатиты, липопероксидация, антиоксидная система.

CHRONIC PANCREATITIS IN GERIATRIC PATIENTS: PECULIARITIES OF LIPIDS PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM STATE

T.M. Khrystych

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

In the article were displayed biochemical peculiarities of chronic recurrent pancreatitis and chronic pancreatitis in geriatric patients. It was established that under chronic recurrent and chronic pancreatitis peroxidation reaction arises out different mechanisms and so has different activity. The author illuminates compensation possibilities of glutathione antioxidant protection.

KEY WORDS: chronic pancreatitis, lipoperoxidation, antioxidant system.

Отримано 26.06.2001 р.

Адреса для листування: Т.М. Христин, Буковинська державна медична академія, Театральна пл., 2, Чернівці, 58000, Україна.

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ РЕТИНОПАТІЙ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ВОБЕНЗИМОМ І МОЕКСИПРИЛОМ**А.М. Швед***ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО*

Розглянуто роль змін вільнорадикального окиснення ліпідів, імунного статусу і NO-індукованої ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні діабетичних ангіоретинопатій, представлено аналіз клінічної ефективності вобензиму й моексиприлу в 124 хворих на препроліферативні та проліферативні форми діабетичних ретинопатій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діабетичні ретинопатії, перекисне окиснення ліпідів, імунна резистентність, ендотеліальна дисфункція, вобензим, моексиприл.

Найбільш поширеними ускладненнями цукрового діабету (ЦД) як I, так і II типів є так звані діабетичні макро- та мікроангіопатії, наявністю та вираженням яких визначаються тривалість і якість життя хворих, їх працездатність. Це підтверджується тим, що смертність від серцево-судинних захворювань серед хворих на діабет у 12 разів вища, ніж серед осіб того ж віку без діабету, 50 % пацієнтів, які захворіли в дитячому або підлітковому віці, вмирають від ІХС, 50 % – від тяжких уражень нирок, близько 30 % осіб, які хворіють тривалий час, втрачають зір [12]. Сліпота у хворих на ЦД настає у 25 разів частіше, інвалідність через втрату зору відмічається більше, ніж у 10 % пацієнтів [15].

До специфічних діабетичних уражень ока відносять діабетичну ангіоретинопатію (ДР), частота якої, незважаючи на певні досягнення в лікуванні цукрового діабету, появу все нових і більш досконалих цукрознижуючих засобів та програм терапії, залишається стабільною величиною і становить 60-80 % [14]. Наведені статистичні дані про розповсюдженість та прогресування ДР навіть на фоні терапії діабету дозволяють припустити, що при цьому не враховуються певні пускові механізми та патогенетичні ланки її розвитку [22].

У працях останніх років дискутується декілька концепцій щодо безпосередніх причин структурно-функціональних порушень судинної стінки у хворих на ЦД. Серед них – феномен глюкозотоксичності з його різноплановим впливом на тканини організму, активація перекисного окиснення ліпідів на фоні блокади системи антиоксидного захисту, порушення

© А.М. Швед, 2002.

імуногенезу з явищами імунокомпетентного пошкодження базальних мембран мікросудин, а в подальшому індукції процесів ангіо- і фібриногенезу [2, 10, 11, 13, 24]. Немаловажне значення в розвитку і прогресуванні ДР мають NO-індукована ендотеліальна дисфункція та порушення в системі гемокоагуляції [7, 39].

Доведено кілька шляхів реалізації феномена глюкозотоксичності [1, 20]: а) неферментативне глюкозилювання білків та інших сполук, які містять аміногрупи, що викликає їх незворотну структурно-функціональну модифікацію; б) поєднане з неферментативним глюкозилюванням автоокиснення глюкози, а також ліпідів і білків, більш відоме як перекисне окиснення, що супроводжується підвищенням рівня надзвичайно реакційноздатних вільних радикалів і спричиняє швидке виснаження функціональної здатності антиоксидних систем захисту організму. Цей "окисний стрес" особливо згубний для судинного ендотелію та нейронів.

Ще одним механізмом реалізації глюкозотоксичності є посилення поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози. Накопичення сорбітолу в клітинах призводить до зміни осмотичного тиску в них і порушення гліко- та фосфоліпідного складу клітинних мембран, що викликає структурно-функціональні зміни в ендотеліальних клітинах та нейронах і проявляється розвитком ангіо- та ретинопатій [37].

Зниження сумарної активності ферментів, залежних від НАДФ, зокрема ендотеліальної NO-синтази, супроводжується зменшенням продукції NO. Оксид азоту є реакційноактивним радикалом. Головне місце в патогенезі ендотеліальної дисфункції сучасна ендотеліо-

логія відводить саме йому [7, 39]. Функція NO[•] полягає в гальмуванні роботи скоротливого апарату судинних гладком'язових елементів шляхом активації ферменту гуанілатциклази, регулюючи тим самим тонус артеріальних судин [39]. Крім того, разом із простагліцином (PGI₂) та C-натрійуричним пептидом оксид азоту інгібує ріст судин на відміну від таких стимуляторів росту, як ендотелін I, ангіотензин II та супероксидні радикали. А інгібування оксидом азоту запалення протидіє таким стимуляторам, як фактор некрозу пухлин (TNF-α) та супероксидні радикали [7]. Усі перераховані ефекти NO[•] при зміні його концентрації стають патогенетично значущими в розвитку як непроліферативної, так і проліферативної форм ДР.

При ЦД глюкоза є одним із природних джерел утворення вільних радикалів, що посилює процеси дестабілізації клітинних мембран і субклітинних структур [19, 25]. Активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з одночасною блокадою систем антиоксидного захисту клінічно проявляється синдромом пероксидації, який включає пошкодження мембран, інактивацію або трансформацію ферментів, порушення процесів ділення і дозрівання клітин, накопичення інертних біополімерів типу ліпофусцину [4]. Судинна стінка є найбільш вразливим об'єктом індукування ПОЛ, що зумовлено високим рівнем кисню в крові та низькою його утилізацією у хворих на ЦД [2]. Внаслідок дії протеаз і лізосомальних ферментів виникають набряки (переважно в дрібних судинах) і потовщення базальної мембрани в артеріолах. Усе це призводить до розвитку вогнищ деструкції, інфільтрації ліпідами, інколи – кальцинозу. Посилення ПОЛ сприяє розвитку гіперкоагуляції і мікроциркуляторних розладів [38], що відіграє важливу роль у формуванні локального ДВЗ-синдрому, визначає появу і прогресування діабетичної ретинопатії [24].

Поряд із вищенаведеними факторами, в патогенезі ДР обговорюється роль імунних механізмів [13, 21, 40]. Більшість дослідників відзначає, що імунні показники змінюються хвилеподібно в процесі перебігу захворювання. У ранні терміни діабету відбувається активація як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету [9], відмічаються наявність аутоантитіл, інверсія співвідношення $T_{\text{хелп.}}/T_{\text{супр.}}$, а також поява активованих Т-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів [5, 10], які абсорбуються на ендотеліоцитах, перицитах та базальній мембрані капілярів сітківки, пошкоджують їх, безпосередньо активують тромбоцити, моноцити, лімфоцити, що клінічно

проявляється імунокомпетентним запаленням [5, 45]. Порушеннями імуногенезу пояснюють і вазопроліферацію на стадії проліферативної ДР за рахунок активації факторів росту та інтерлейкінів [13, 42].

Вищевикладені факти дають можливість більш повно і постадійно уявити процес розвитку ДР від ангіопатичної до проліферативної стадії та виробити адекватну лікувальну тактику.

Оскільки зміни очного дна у хворих на цукровий діабет є проявом основного захворювання організму, то основною умовою успішної профілактики, зупинки прогресування та лікування діабетичної ретинопатії можна вважати оптимальну компенсацію цукрового діабету [12, 17]. За даними різних авторів [1, 29], судинні ураження при нормалізації обміну речовин зустрічаються у 20-30 % хворих, тоді як при постійній гіперглікемії їх частота зростає до 70-95 %. Разом із тим не завжди виявляють позитивний ефект від суворого контролю гіперглікемії [12], що вказує на суттєву роль інших механізмів у розвитку ДР, а звідси – на необхідність застосування диференційованих програм їх лікування.

Методи корекції різних порушень при ДР умовно можна поділити на медикаментозні, немедикаментозні та хірургічні [31, 36, 41].

Медикаментозне лікування проводять у трьох напрямках: 1) нормалізація всіх видів обміну речовин, порушених при діабеті; 2) дія на різні ланки нервово-судинної регуляції, судинну стінку і коагуляційні властивості крові; 3) пригнічення гіперпродукції контрінсулярних гормонів і аутоалергії [17].

Нормалізація обміну речовин передбачає, перш за все, дотримання відповідної дієти та призначення адекватних цукрознижуючих препаратів [12, 34, 43], вітамінів груп В, С, Е, Р [1, 33], анаболічних стероїдів, гіполіпідемічних засобів [17, 31], тропafenу, цинаризину, адаптогенів рослинного походження [30].

Найбільшу групу лікарських засобів, які використовуються для лікування ДР, становлять ангіопротектори різного механізму дії (трентал, ксантинолу нікотинат, етамзилат, ацетилсаліцилова кислота). При цьому Г.С. Полунін і співавт. [27] вказують на підвищений ризик виникнення крововиливів.

З метою корекції порушень імунної реактивності організму застосовують левамизол (декарис), Т-активін, тималін, спленін, нуклеїнат натрію, вілозен тощо [6, 21, 26].

Зважаючи на значущість порушення системи антиоксидного захисту, для корекції використовують емоксипін, який проявляє антиоксидну та мембраностабілізуючу дію,

токоферол, лікопін та ретинол, що гальмують ПОЛ, стабілізують мембрани еритроцитів, знижують гліколіз білків [2, 32].

Аналізуючи вплив різних засобів на перебіг ДР, не можна віддати перевагу якій-небудь одній групі препаратів, тому дослідники рекомендують комплексну і довготривалу медикаментозну терапію [17]. Але приймання великої кількості медикаментозних засобів з різних хімічних груп уже само по собі приховує небезпеку розвитку ускладнень, у тому числі погіршення гемореології і мікроциркуляції. Тому пошук нових методик лікування ДР і препаратів з широким терапевтичним впливом на різні патогенетичні ланки хвороби не припиняється.

Теоретично для лікування ангіопатій досить обґрунтованим є застосування інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ). Однак повідомлень про широкі клінічні дослідження ефективності ІАПФ у хворих із ДР у літературі не представлено.

Протягом останніх років у медицині як лікарські засоби широко використовуються ензими (ферменти), які активно впливають на гомеостаз, метаболізм, перебіг ряду патофізіологічних процесів (запалення, набряк, зміни гемостазу, імунного статусу тощо). Робіт щодо застосування ферментів в офтальмологічній практиці, особливо при діабетичній ретинопатії, в літературі дуже мало [23]. Патогенетично обґрунтовувалось використання для лікування крововиливів у склисте тіло протео- та фібринолітичних ферментів: колазіну, урокінази, стрептокінази, стрептодекази, а також тромболітичних – тканинного активатора плазміногена [8, 11].

Принципово новим напрямком використання ензимів є метод системної ензимотерапії (СЕТ). У його основі – комплексна дія цілеспрямовано складених композитів гідролітичних ензимів тваринного та рослинного походження на різні ланки гомеостазу організму людини [28].

В офтальмології такі препарати для СЕТ, як вобензим, флогензим та вобе-мугос, поодинокі використовувались при тромбозі центральної вени сітківки та її гілок, крововиливах у сітківку та склисте тіло, дистрофічних та запальних процесах, а також при травмах, ускладнених крововиливами. У ході всіх досліджень автори спостерігали значне клінічне покращання [3, 18, 35]. Враховуючи численні патологічні ланки, на які діють дані препарати, ми вважали за необхідне дослідити ефективність системної ензимотерапії у комплексному лікуванні різних стадій діабетичної ретинопатії, порівняти її з ефектом від ліку-

вання іншими найбільш патогенетично обґрунтованими групами медикаментозних засобів.

Для реалізації поставленої мети обстежено 124 хворих на цукровий діабет I та II типів у стадії компенсації, в яких діагностовано діабетичну ретинопатію на різних стадіях розвитку патологічного процесу [16]. Поряд із загальноприйнятими клінічними та лабораторними методами обстеження проводились визначення параметрів імунограми, вільнорадикального окиснення ліпідів та діагностика функціонального стану органа зору за допомогою комп'ютерної програми за такими параметрами, як гострота зору, кольоровідчуття та контрастна чутливість. Морфометрію та об'єктивізацію змін на очному дні виконували шляхом їх фотографування за допомогою ретинофота [Karl Seizz, ФРН].

Залежно від використаної методики лікування ДР, усіх обстежених було поділено на три групи. Першу групу склали 40 хворих, ДР у яких лікували за загальноприйнятою методикою згідно з рекомендаціями Одеського НДІ очних хвороб [17]. До другої групи ввійшло 46 хворих з різними стадіями ДР, основним методом лікування в яких була системна ензимотерапія (вобензим – по 2 драже тричі на добу протягом (20 ± 2) дні), до третьої – 38 хворих з ДР, яких лікували інгібітором АПФ моексиприлом у дозі 7,5 мг/добу. Контрольну групу становило 20 здорових людей.

У вихідному стані у хворих на ЦД при ретинографічному дослідженні очного дна було виявлено численні патологічні зміни (мікроаневризми, флебопатії, зменшення співвідношення артеріоли до венули, облітерацію паровоєальних капілярів, тверді та м'які ексудати, набряк макули, крововиливи різного калібру, ділянки неоваскуляризації та розростання гліозної тканини), що в цілому дало можливість об'єктивно зафіксувати ту чи іншу стадію ретинопатії й оцінити адекватність запропонованої методики лікування.

Наявність судинних змін на очному дні призвела до зниження гостроти зору, кольоровідчуття та контрастної чутливості до рівня, який лежить у певних межах, характерних для кожної стадії ДР. Різниця середніх значень досліджуваних показників між хворими з різними стадіями ДР була достовірною ($p < 0,05$). При цьому слід відмітити, що параметри кольоровідчуття та контрастної чутливості мали вищу діагностичну цінність, ніж гострота зору. Крім того, за цими показниками не можна об'єктивно діагностувати стадію та тяжкість патологічного процесу, оскільки гострота зору, кольоровідчуття та контрастна чутливість великою мірою

залежать як від супровідної патології (катаракти, помутніння склистого тіла), так і від місця локалізації ураження на очному дні. Виявлені на очному дні судинні зміни стали підставою для включення в лікування інгібітора АПФ моексиприлу.

Одночасно з клінічними та функціональними змінами зорового аналізатора у хворих на ЦД відмічалася суттєва активація, порівняно з відповідними показниками контрольної групи, процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та пригнічення антиоксидної системи. Про це свідчили достовірне зростання рівнів малонового діальдегіду до $(4,4 \pm 0,1)$ мкмоль/л (в нормі – $(2,1 \pm 0,1)$ мкмоль/л), дієнових кон'югатів – до $(18,5 \pm 0,1)$ мкмоль/л ($(16,8 \pm 0,1)$ мкмоль/л), гідроперекисів ліпідів – до $(33,3 \pm 0,1)$ мкмоль/л ($(32,5 \pm 0,1)$ мкмоль/л), окисненого глутатіону – до $(2,7 \pm 0,1)$ мкмоль/л ($(2,2 \pm 0,1)$ мкмоль/л) і зниження у плазмі крові активності супероксиддисмутази до $(10,1 \pm 0,2)$ ум. од. ($(11,7 \pm 0,2)$ ум. од.), відновленого глутатіону – до $(1,1 \pm 0,1)$ мкмоль/л ($(1,4 \pm 0,1)$ мкмоль/л), α -токоферолу – до $(16,9 \pm 0,4)$ ммоль/л ($(21,1 \pm 0,5)$ ммоль/л) та ретинолу – до $(2,3 \pm 0,1)$ ммоль/л ($(2,7 \pm 0,1)$ ммоль/л). Отримані результати підтверджують дані досліджень інших авторів [2, 25] і свідчать про те, що активація ПОЛ відіграє суттєву роль як у механізмах виникнення, так і в наступному прогресуванні ангіоретинопатії, тому є підстава для застосування антиоксидних засобів при різних стадіях ДР.

У цих же пацієнтів у вихідному стані виявлено виражену дисфункцію клітини та гуморальної ланки імунітету, що проявилось достовірним зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів до $(46,8 \pm 1,4)$ % (в нормі – $(51,4 \pm 1,2)$ %) та їх субпопуляцій, зниженням їх функціональної активності в РБТЛ із ФГА до $(63,2 \pm 1,2)$ % ($(70,5 \pm 1,1)$ %). Вміст В-лімфоцитів у периферичній крові хворих підвищувався до $(27,4 \pm 0,7)$ % (у нормі – $(23,1 \pm 0,8)$ %), що супроводжувалось зростанням загальної кількості ЦІК та імуноглобулінів. Відмітимо, що ЦІК, які, проявляючи позитивну дію в організмі (елімінуюча функція імунної системи), при тривалій циркуляції спричиняють токсичний вплив та сприяють розвитку імунодефіцитного стану, беруть участь у формуванні аутоімунного процесу, фіксуючись на базальній мембрані та ендотеліоцитах судин [13, 21].

Під впливом вищенаведених програм лікування спостерігалась позитивна динаміка в усіх трьох групах обстежених. У більшості випадків відмічено підвищення гостроти зору, кольоровідчуття та контрастної чутливості. При цьому у хворих з васкулярною та ексудативною стаді-

ями ці параметри відновлювались до норми в 70-72 % випадків, а в геморагічній та проліферативній стадіях – лише в 5-8 % пролікованих.

Покращання функціональних показників органа зору під впливом лікування вобензимом та моексиприлом супроводжувалось суттєвим поліпшенням морфометричних даних ретинофотографії. Так, у 75,5 % хворих з васкулярною ДР відмічено нормалізацію судинного малюнка і відновлення співвідношення калібру артеріол та венул до величини контрольної групи. Під впливом традиційного лікування нормалізація картини очного дна спостерігалась у 58,3 % хворих з васкулярною ДР. У 45,8 % хворих з ексудативною ДР під дією запропонованих програм лікування зникав набряк макулярної ділянки та периферії, зони ішемізованої сітківки, зменшувались розміри сухих ексудатів. Такий ефект відмічено лише в 11,1 % хворих з ексудативною ДР під впливом традиційної терапії. У 29,2 % хворих з геморагічною стадією та 31,3 % з проліферативною стадією ДР після проведеного курсу лікування вобензимом і моексиприлом спостерігались розсмоктування крововиливів, зникнення набряку, просвітлення та зменшення зон проліферації, відновлення калібру судин, збільшення кількості функціонуючих капілярів. Після традиційного лікування таких результатів при геморагічній ДР досягнуто в 9,1 %, а при проліферативній ДР суттєвих позитивних змін на очному дні не спостерігалось.

Під впливом запропонованих програм лікування одночасно з покращанням або нормалізацією морфо-функціонального стану судин сітківки відбувалось достовірне зниження концентрації початкових, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, зростання функціональної здатності антиоксидної системи, а також нормалізація імунної реактивності у хворих з непроліферативними стадіями та значне їх покращання при проліферативній ДР.

Після традиційного курсу лікування зниження надактивності процесів ПОЛ та відновлення балансу між клітинною та гуморальною ланками імуногенезу наставали лише у хворих з васкулярною та ексудативною ДР. При геморагічній і проліферативній ДР ці зміни не коригувались, тобто залишалися умови для прогресування патологічного процесу.

Таку різницю в ефективності запропонованих програм лікування і загальноприйнятої терапії можна пояснити нормалізуючим впливом компонентів системної ензимотерапії на активність процесів ліпопероксидації, дисбаланс імуногенезу, а також коригуючою дією інгібітора АПФ на ендотеліальну дисфункцію та морфофункціональний стан мікросудин очного дна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.М. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.
2. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Пробл. эндокринологии. – 1996. – **42**, № 6. – С. 14-18.
3. Веремеенко К.Н., Коваленко В.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Воскресенский О.Н. Общие проблемы биологии. – М.: Наука, 1986. – **5**. – С. 163-201.
5. Галенок В.А., Жук Е.А. Об особенностях иммуногенеза и иммунокоррекции сахарного диабета // Тер. арх. – 1995. – **67**, № 10. – С. 7-11.
6. Гогіна І.Ф. Патогенетичні аспекти діабетичних ангіо-, ретино-, нейропатій та їх корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Одеса, 1995. – 32 с.
7. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ. – М.: Материк Альфа, 2000. – 144 с.
8. Данилова А.И., Тронько Е.Н. Коллалезин в комплексном лечении внутриглазных кровоизлияний при диабетических ретинопатиях у больных сахарным диабетом // Эндокринология. – 1999. – № 2. – С. 225-228.
9. Дедов И.И., Абугова И.А., Шишко П.И. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом на ранних этапах его развития: опыт лечения иммуносупрессантом азатиоприном // Пробл. эндокринологии. – 1993. – **39**, № 1. – С. 3-7.
10. Дедов И.И., Чугунова Л.А., Смирнова О.М. и др. Особенности клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1994. – **40**, № 1. – С. 17 – 19.
11. Евграфов В.Ю., Алябьева Ж.Ю. Внутриглазные кровоизлияния диабетического генеза: современные представления о патогенезе и ферментотерапии // Вестн. офтальмол. – 1995. – № 4. – С. 35.
12. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Карабун П.И. Некоторые аспекты патогенетической терапии диабетических ангиопатий // Клини. мед. – 1994. – № 1. – С. 20-23.
13. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Иммунопатологические процессы в сетчатке при развитии диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. – 2000. – № 6. – С. 36-39.
14. Ильенков С.С., Филютин Е.Н. Клинико-статистическая характеристика больных диабетической ретинопатией // Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний глаз: Материалы науч.-практ. конф. офтальмологов, посвященной 15-летию КМИМГ им. П.Г. Макарова. – Красноярск, 1996. – С. 78.
15. Калинин А.П., Можеренков В.П., Прокофьева Г.Л. Офтальмоэндокринология. – М.: Медицина, 1999. – 160 с.
16. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – 269 с.
17. Кашинцева Л.Т., Грузина Е.А., Салдан И.Р. и др. Лечение больных с диабетическими изменениями глазного дна // Метод. рекомендации – Одесса, 1988. – С. 32.
18. Коваленко В.М., Дзяк Г.В., Сухарев И.И. Системная энзимотерапия в комплексном лечении хвороб організму людини // Метод. рекомендації. – Київ, 1996. – С. 20.
19. Каган А.Х., Кудрин А.Н., Николаев С.М. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. – М.: Медицина, 1986. – С. 68-71.
20. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета: Обзор // Пробл. эндокринологии. – 1998. – **44**, № 1. – С. 43-52.
21. Ли Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика и прогнозирование диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 21 с.
22. Лукьянчиков В.С. Спорные вопросы этиологии, патогенеза и лечения диабетической микроангиопатии: Обзор // Кардиол. – 1991. – № 11. – С. 88-92.
23. Мазурина Н.К. Современные данные о пролиферативном процессе при диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. – 1999. – № 3. – С. 37-41.
24. Нелаева А.А., Бышевский А.Ш., Трошина И.А., Журавлева Т.Д. Перекисное окисление липидов и гемостаз у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1998. – **44**, № 5. – С. 10-13.
25. Никифоров О.Н., Сазонова О.В., Суханова Л.Я. и др. Перекисное окисление и система антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1997. – **43**, № 5. – С. 16-19.
26. Петруня А.М., Гелуненко А.Ш., Зеленый И.И., Гелущенко Н.А. Использование энтеросорбентов и дифференцированной иммунокоррекции в комплексной терапии больных диабетическими ретинопатиями // Офтальмол. журн. – 1998. – № 3. – С. 195-198.
27. Полунин Г.С., Симонова К.К., Пирогова Е.П. Результаты лечения диабетической ретинопатии ангиопротекторами // Вестн. офтальмол. – 1993. – № 2. – С. 27-31.
28. Рансбергер К., Ной С. Энзимы и энзимотерапия. – Мюнхен.: Медицинское общество по изучению энзимов, 1994. – 244 с.
29. Солун М.Н., Ляйфер А.И. Про роль немедикаментозных методов в комплексной терапии диабетических ангиопатий нижних конечностей // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної ендокринології: Тез. доп. V з'їзду ендокринологів. – Івано-Франківськ, 1994. – С. 150.
30. Сорокин Е.Л. Значение симпатико-адреналовой системы и коры надпочечников в развитии диабетических микроангиопатий сетчатки // Пробл. эндокринологии. – 1998. – **44**, № 6. – С. 6-9.
31. Трофимова С.В., Хавинсон В.Х., Хокканен В.М. Современные тенденции в лечении диабетической ретинопатии // Офтальмол. журн. – 1999. – № 5. – С. 339-346.
32. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Кузнецов

ва Т.П. и др. Экспериментальное обоснование использования ликопинсодержащего препарата "Томатол" в комплексном лечении диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. – 2000. – № 5. – С. 31-33.

33. Шарафетдинов Х.Х., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Содержание витаминов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1998. – 44, № 1. – С. 13-15.

34. Шишко П.И., Древаль А.В., Андрианова К.В. Готовые смеси препаратов человеческого инсулина в практике лечения сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. – 1995. – 41, № 4. – С. 17-18.

35. Штаудер Г. Системная энзимотерапия. Обзор клинических испытаний // Системная энзимотерапия: Мат. II Междунар. конф. – С. Пб.: Моби Дик, 1996. – С. 25-30.

36. Bloom D. Laser surgery of the Posterior Segment. Lippincott. – Raven, 1997. – 400 p.

37. Cohen M.P. Pharmacologie of Diabetes and Future Perspectives / Eds C.E. Mogensen, E. Standl. – Berlin, 1991. – P. 181-191.

38. Davi Y., Catalano I., Aversa M. et al. Thrombozanne biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus // New. Engl. J. Med. – 1990. – 332, № 25. – P. 1769-1774.

39. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // Review Cardiovasc. Res. – 1999. – 43, № 3. – 572 – 579.

40. Horvath M., Varsanyi M., Jovanovich N. et al. Immune reactions in patients with type I and with type II diabetes mellitus // Exp. Clin. Endocrinol. – 1987. – 89, № 3. – P. 354-362.

41. Molnar I., Jeunenberger P.M. Retinopathie diabetique: quand photocoagular? // Klin. Mbl. Augenheilk. – 1987. – 190, № 4. – S. 342-343.

42. Oka Y., Katagiri H., Yazaki Y. et al. Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially-non-insulin-dependent diabetes // Lancet. – 1993. – 342, № 8870. – P. 527-528.

43. Williams B. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus // Lancet. – 1994. – 343, № 8889. – P. 95-100.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ РЕТИНОПАТИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ВОБЕНЗИМОМ И МОЭКСИПРИЛОМ

А.М. Швед

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Рассмотрено роль изменений свободнорадикального окисления липидов, иммунного статуса и NO-индуцированной эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании диабетических ангиоретинопатий, представлено анализ клинической эффективности wobenzym и moexypril у 124 больных препролиферативными и пролиферативными формами диабетических ретинопатий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **диабетические ретинопатии, перекисное окисление липидов, иммунная резистентность, эндотелиальная дисфункция, wobenzym, moexypril.**

BIOCHEMICAL MECHANISMS IN DEVELOPMENT OF DIABETIC RETHYNOPATHIES AND THEIR CORRECTION BY WOBENZYM AND MOEXYPRIL

A.M. Shved

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The role of changes of lipid peroxidation, immune status and NO-stimulated endothelial dysfunction in development and progress of diabetic angioretinopathy is analysed. The analysis of Wobenzym and Moexypril clinical effectivity on 124 patients with nonproliferative and proliferative forms of diabetic rethynopathies is submitted.

KEY WORDS: **diabetic rethynopathy, lipid peroxidation, immune resistance, endothelial dysfunction, Wobenzym, Moexypril.**

Отримано 9.01.2002 р.

Адреса для листування: А.М. Швед, кафедра офтальмології, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

БІЛКИ СИРОВАТКИ МОЛОКА ЯК ПОПЕРЕДНИКИ ЛАКТОКІНІНІВ**Б.Л. Луговий**

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І. ПУЛЮЯ

Білки сироватки молока є попередниками лактокінінів – олігопептидів, які проявляють антигіпертензивний вплив і за механізмом дії належать до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Лактокініни утворюються при протеолізі білків-попередників молочної сироватки травними ферментами і деякими комерційними препаратами протеаз.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лактокініни, біологічно-активні пептиди, протеоліз, білки сироватки молока, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, артеріальна гіпертензія.

Сучасні дослідження дозволяють розглядати окремі білки сироватки молока як попередники біологічно-активних пептидів, які можуть утворюватися у протеолітичних реакціях *in vivo* та *in vitro*. Особливий інтерес становлять антигіпертензивні пептиди, які за механізмом дії належать до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). У ренін-ангіотензиновій системі організму АПФ впливає на октапептид ангіотензин-І, відщеплюючи дипептид *His-Leu* із С-кінця молекули, і продукує ангіотензин-ІІ, який проявляє сильну вазоконстрикторну дію [32], а в кінін-калікрейновій системі він інактивує вазодилататор брадикінін [9]. Інгібітори АПФ (ІАПФ) володіють антигіпертензивним ефектом *in vivo* [15, 27] і попереджують розвиток ряду захворювань серцево-судинної системи [1, 12]. Такі пептидні ІАПФ виявлено в різних харчових продуктах [4], в тому числі й у молоці, казеїнові білки якого є попередниками пептидів, що мають антигіпертензивну, опіюдну, імуномодуляторну, антитромботичну, мінералозв'язувальну та інші фізіологічні властивості [20]. В літературі мало є провідомлень про фізіологічні властивості сироваткових пептидів, особливо зважаючи на їх поліфункціональні біологічні ефекти.

До білків сироватки молока належать білки, які залишаються розчинними в сироватці після преципітації казеїну при рН 4,6 і температурі 20 °С і є резистентними до дії хімосину. До них відносять β-лактоглобулін (β-LG), α-

лактоальбумін (α-LA), альбумін сироватки (SA), імуноглобуліни та β₂-мікроглобулін [8]. Білки сироватки складають приблизно 20 % від загального білка молока. α-LA є одним з головних білків у жіночому молоці й легко піддається дії протеолітичних ферментів. β-LG репрезентує близько половини від загального білка в сироватці коров'ячого молока, проте він відсутній у жіночому молоці. Вміст цих білків у молоці та їх біологічну функцію наведено в таблиці 1.

Для пептидних ІАПФ, отриманих з білків сироватки молока, в 1999 році запропоновано назву "лактокініни" [10], тоді як раніше, в 1993 році, для пептидів казеїнового походження з аналогічним ефектом було введено термін "казокініни" завдяки їх брадикініноподібній дії [17]. Для виділення та ідентифікації таких пептидів застосовують два методичні підходи: 1) виділення інгібіторних пептидів після протеолітичного розщеплення білкового попередника *in vitro*; 2) хімічний синтез пептидів, амінокислотна послідовність яких подібна до вже відомих ІАПФ, і пошук такої послідовності амінокислот у білках із встановленою первинною структурою [11].

М.М. Mullally і співавт. (1997) [22] показали, що ендопроотеїнази (трипсинові, хімотрипсинові, еластази й пепсинові) продукти травлення концентрату білків сироватки молока, а також білкових препаратів з високим вмістом α-LA і β-LG, гальмують активність АПФ *in vitro*. Крім цього, фрагмент β-LG 142-148 *Ala-Leu-Pro-Met-His-Ile-Arg* проявив високу ІАПФ активність (табл. 2) [23]. А. Pihlanto-Leppälä і

Таблиця 1 – Концентрація і біологічне значення головних білків сироватки молока за N.P. Shah, 2000 [31]

Білок	Концентрація у молоці, г/л		Особлива функція
	коров'ячому	жіночому	
Загальний білок сироватки	6,3	67,3	
β-Лактоглобулін	3,2	-	Транспорт ретинолу, зв'язування жирних кислот, можливий антиоксидант
α-Лактоальбумін	1,2	1,9	Синтез лактози в секреторних клітинах молочної залози, транспорт кальцію, імуномодуляторна та антиканцерогенна функції
Імуноглобуліни класів А, М, G	0,7	1,3	Імунний захист
Альбумін сироватки	0,4	0,4	Транспортна
Лактоферин	0,1	1,5	Антимікробна, антиоксидантна, імуномодуляторна, антиканцерогенна, зв'язування заліза
Лактопероксидаза	0,03	-	Антимікробна

співавт. (1998) [28] отримали декілька пептидних ІАПФ при протеолізі сирної сироватки пепсином і трипсином (табл. 2). Проте ще не досліджено вплив сироваткових пептидних ІАПФ на організм людей і тварин, хоч відомо, що окремі пептиди казеїнового походження можуть долати ентеральний бар'єр і всмоктуватись у кров, проявляючи при цьому антигіпертензивний вплив *in vivo* [16, 26]. S. Sekiya і співавт. [29] встановили, що харчові пептидні ІАПФ з IC_{50} у межах 100-500 ммоль/л мають важливе фізіологічне значення і можуть проявляти свій ефект після перорального надходження. Проте в кожному випадку необхідні дані експериментальних та клінічних випробувань щодо можливості всмоктування пептидів у кров та їх впливу на АПФ *in vivo*.

Корейські вчені С. Hyun і Р. Shin (2000) [14] зазначають, що в їх країні щорічно продукується близько 70 000 тонн крові тварин, з яких лише декілька відсотків утилізується, а решта потрапляє у стічні води тваринницьких і переробних об'єктів, становлячи при цьому загрозу забруднення довкілля. Вони запропонували методи утилізації сироватки крові й встановили, що найвище продукування пептидних ІАПФ відбувається при дії на альбумін комерційної протеази AlcalaseT (Novo Nordisk Bagsvaerd, Данія). При цьому відзначено подібність альбумінів сироваток молока і крові, а враховуючи, що молочна сироватка часто теж недостатньо утилізується і є відходом молочної промисловості, доцільно було б переробляти і виділяти подібні біологічно-

Таблиця 2 – Пептиди-інгібітори АПФ, отримані з білків сироватки молока за R.J. FitzGerald і H. Meisel, 2000 [11]

Білок-попередник	Фрагмент	Первинна структура ¹	IC_{50}^2 , мкмоль/л	Ферментний гідроліз	Пептидний синтез	Літературне джерело
α-Лактоальбумін	f (50-51)	YG	1523	-	+	[24]
	f (50-53)	YGLF	733	+	+	[24]
	f (52-53)	LF	349	-	+	[24]
	f (105-110)	LANKAL	621	+	-	[28]
β-Лактоглобулін	f (9-14)	GLDIQK	580	+	-	[28]
	f (15-20)	VAGTWY	1682	+	-	[28]
	f (102-103)	YL	122	-	+	[24]
	f (102-105)	YLLF	172	+	+	[24]
	f (104-105)	LF	349	-	+	[24]
	f (142-148)	ALPMHIR	43	+	+	[23]
	f (146-148)	HIR	953	-	+	[23]
	f (146-149)	HIRL	1153	-	+	[24]
	f (147-148)	IR	695	-	+	[24]
	f (148-149)	RL	2439	-	+	[24]
Альбумін сироватки коров'ячого молока	f (208-216)	ALKAWSVAR	3	-	+	[7]

Примітки. 1. ¹ – Амінокислоти позначено однолітерним кодом.

2. ² – Концентрація пептидів, при якій активність АПФ гальмується на 50 %.

активні пептиди. S.S. Haileselassie і співавт. (1999) [13] приготували ферментно-модифікований сир при комбінації *Lactobacillus casei* та протеолітичного препарату NeutraseT (Novo Nordisk Bagsvaerd, Данія), з якого виділили пептидні ІАПФ. Також було показано, що вторинний протеоліз, який відбувається у процесі дозрівання сирів, може спричинити утворення ІАПФ, асоційованих переважно з низькомолекулярними пептидними фракціями [21]. Даних про утворення сироваткових ІАПФ під дією бактеріальних протеаз немає, хоча встановлено, що казокініни можуть утворюватися під впливом протеаз лактобацил і лактококів [2, 23].

Вивчення кореляції між структурою та активністю різних пептидних ІАПФ свідчить про важливий вплив трипептидної послідовності на С-кінці молекули субстрату. Проте точний механізм субстратної специфічності ще не повністю з'ясовано. Відомо, що АПФ зв'язується із субстратами чи конкурентними інгібіторами, які містять гідрофобний (ароматичний чи з аліфатичним ланцюгом) залишок у вже згаданій трипептидній послідовності на С-кінці молекули. Дослідження гальмування активності АПФ дипептидами різної структури показують, що С-кінцеві залишки триптофану, тирозину, фенілаланіну чи проліну були більш споріднені з АПФ [6]. Але всі казокініни, наприклад, мають на С-кінці залишки проліну, лізину чи аргініну, а присутність позитивно зарядженого С-термінального залишку лізину чи аргініну в казокінінах, брадикініні та деяких синтетичних інгібіторах не узгоджується з відомою моделлю активного центру АПФ, запропонованою М.А. Ondetti й D.W. Cushman [27], згідно з якою дві катіонні групи на поверхні активного центру АПФ (аргініновий залишок та іон цинку) формують іонні зв'язки з негативно зарядженими термінальними групами субстратів. Проте сучасні дані про зв'язок між структурою і активністю пептидних інгібіторів АПФ свідчать про те, що позитивний заряд гуанідинової чи ϵ -аміногрупи С-термінального залишку аргініну або лізину має вирішальний вплив на АПФ-інгібіторну активність. Наприклад, заміщення аргінінового залишку в С-кінці брадикініну призводить до втрати інгібіторного ефекту на АПФ [18]. У зв'язку з цим, Н. Meisel припускає, що в механізмі гальмування АПФ також відіграє роль взаємодія між позитивно зарядженою групою С-термінального амінокислотного залишку інгібітора і певним негативно зарядженим сайтом зв'язування, який може відрізнитися від каталітичної ділянки в активному центрі АПФ [11]. Таке припущення підтвер-

джується результатами теоретичного вивчення структури пептидів з використанням пакета програм молекулярного графічного моделювання HAMOG [5], підрахунками та аналізом молекулярних електростатичних потенціалів (MEPs) [17]. Виявилось, що пептидні ІАПФ володіють подібними властивостями їхніх MEPs, а неактивні до АПФ молекули, як наприклад *desArg⁹*-брадикінін, суттєво від них відрізняються внаслідок втрати позитивного потенціалу в С-кінці молекули. Крім цього, олігопептиди можуть перебувати в декількох конформаційних станах і один пептид може займати різне просторове положення, взаємодіючи при цьому з різними сайтами зв'язування [17]. Молекулярна будова лактокінінів показує, що фрагмент β -LG 9-14 містить С-термінальний лізин, фрагменти α -LA 105-110 і β -LG 15-20 – гідрофобні амінокислоти в С-кінці молекули [28]. Крім цього, в опіодних пептидів α - і β -лакторфіну, виділених з α -LA і β -LG, теж виявлено АПФ-інгібіторну активність, а в С-кінцях їх молекул – гідрофобні амінокислотні залишки (лейцин) [26].

Деякі лактокініни проявляють ще й інші фізіологічні ефекти. Зокрема, альбутензин А (фрагмент 208-216 SA коров'ячого молока) посилює моторику клубової кишки [7], а вже згадані α - і β -лакторфіни поєднують опіодну та АПФ-інгібіторну функції.

Лактокініни не володіють такою високою активністю, як синтетичний ІАПФ каптоприл ($IC_{50}=0,006$ ммоль/л). Проте, враховуючи їх натуральне походження, ці пептиди не повинні проявляти сторонніх ефектів, помічених у синтетичних ІАПФ, таких як кашель, зміни ліпідного обміну тощо [3,25,30]. Ряд учених (Н. Meisel і співавт., 2001) [19] вважають, що регуляторні пептиди, отримані з молочних білків, є потенційними інгредієнтами для функціональних харчових продуктів (нутрицевтиків) і фармакологічного застосування. Тому на сьогодні проводять всесторонні клінічні дослідження пептидних ІАПФ, включених як антигіпертензивні компоненти у функціональні продукти харчування з метою виявлення їх пролонгованої ефективності та безпеки використання.

Отже, сироватка молока характеризується потенційними антигіпертензивними властивостями, оскільки містить білки, які при розщепленні протеазами утворюють олігопептиди – лактокініни, що гальмують активність АПФ *in vitro*. Застосування цих пептидів як добавок у продуктах спеціального призначення чи для фармакології потребує перевірки їх дії та властивостей *in vivo*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жарінов О.Й. Захист серця і судин – майбутнє покликання інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту // Мед. світу. – 2000. – **8**, № 2. – С. 80-85.
2. Юкало В.Г., Луговий Б.Л. Утворення антигіпертензивних пептидів при модельному протеолізі β -казеїну // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, № 3. – С. 78-83.
3. Ames R.P. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease // Am. J. of Cardiol. – 1983. – **51**. – P. 632-638.
4. Ariyoshi Y. Angiotensin-converting enzyme inhibitors derived from food proteins // Trends in Food Sci. and Technol. – 1993. – **4**. – P.139-144.
5. Brandt W., Wahab M., Schinke H. et al. HAMOG: molecular graphics program for chemistry, biochemistry, molecular biology and enzyme research // J. Mol. Graph. – 1991. – **9**, № 2. – P. 122-126.
6. Cheung H-S., Feng-Lai W., Ondetti M.A et al. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting-enzyme // J. Biol. Chem. – 1980. – **255**. – P. 401-407.
7. Chiba H., Yoshikawa M. Bioactive peptides derived from food proteins // Kagaku to Seibutsu. – 1991. – **29**. – P. 454-458.
8. Eigel W.N., Butler J.E., Ernstrom C.A., Farrell H.M. Nomenclature of Proteins of Cow's Milk: Fifth Revision // J. Dairy Sci. – 1984. – **67**, № 8. – P. 1599-1631.
9. Erdős E.G. Angiotensin I converting enzyme // Circulat. Res. – 1975. – **36**. – P. 247-256.
10. FitzGerald R.J., Meisel H. Lactocinins: whey protein-derived ACE inhibitory peptides // Die Nahrung (The Food). – 1999. – **43**. – P.165-167.
11. FitzGerald R.J., Meisel H. Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme // Brit. J. Nutr. – 2000. – **84**, Suppl.1. – S. 33-37.
12. Francis G.S. ACE Inhibition in cardiovascular disease // The New Eng. J. Med. – 2000. – **342**, № 3. – P. 201-202.
13. Haileselassie S.S., Lee B.H., Gibbs B.F. Purification and identification of potentially bioactive peptides from enzyme-modified cheese // J. Dairy Sci. – 1999. – **82**, № 8. – P. 1612-1617.
14. Hyun C., Shin H. Utilization of bovine blood plasma proteins for the production of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides // Proc. Biochem. – 2000. – **36**, № 1-2. – P. 65-71.
15. Koike H., Ito K., Miyamoto M., H.Nishino. Effects of long-term blockade of angiotensin – converting enzyme with captopril (SQ14.225) on hemodynamics and circulating blood volume in SHR // Hyperten. – 1980. – **2**. – P. 229 – 237.
16. Masuda O., Nakamura Y., Takano T. Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats // J. Nutr. – 1996. – **126**. – P. 3063-3068.
17. Meisel H. Casokinins as bioactive peptides in the primary structure of casein / In: Food Proteins – Structure Functionality. – New York: VCH Weinheim, 1993. – P. 67-75.
18. Meisel H. Casokinins as inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme / In: New Perspectives in Infant Nutrition. – Stuttgart-New York: Thieme, 1993. – P. 153-159.
19. Meisel H., Bernard H., Fairweather-Tait S. et al. Nutraceutical and functional food ingredients for food and pharmaceutical applications // Brit. J. Nutr. – 2001. – **85**, № 5. – P. 635.
20. Meisel H., Bockelmann W. Bioactive peptides encrypted in milk proteins: proteolytic activation and thropho-functional properties // Antonie van Leeuwenhoek. – 1999. – **76**. – P. 207-215.
21. Meisel H., Goepfert A., Guenther S. ACE-inhibitory activities in milk products // Milchwissenschaft. – 1997. – **52**. – P. 307-311.
22. Mullally M.M., Meisel H., FitzGerald R.J. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activities of gastric and pancreatic proteinase digests of whey proteins // Int. Dairy J. – 1997. – **7**. – P. 299-303.
23. Mullally M.M., Meisel H., FitzGerald R.J. Identification of a novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptide corresponding to a tryptic digest of bovine b-lactoglobulin // FEBS Let. – 1997. – **402**. – P. 99-101.
24. Mullally M.M., Meisel H., FitzGerald R.J. Synthetic peptides corresponding to α -lactalbumin and β -lactoglobulin sequences with angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. – 1996. – **377**. – P. 259-260.
25. Nakamura H. Effects of antihypertensive drugs on plasma lipid // Am. J. Cardiol. – 1987. – **60**. – P. 24-28.
26. Nakamura Y., Yamamoto N., Sakai K., Takano T. Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I – converting enzyme // J. Dairy Sci. – 1995. – **78**. – 6. – P. 1253-1257.
27. Ondetti M.A., Cushman D.W. Enzymes of the renin-angiotensin system and their inhibitors // Ann. Rev. Biochem. – 1982. – **51**. – P. 283-308.
28. Pihlanto-Leppälä A., Rokka T., Korhonen H. Angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides from bovine milk proteins // Int. Dairy J. – 1998. – **8**. – P. 325-331.
29. Sekiya S., Kobayashi Y., Kita E., Imamura Y., Toyama S. Antihypertensive effects of tryptic hydrolysate of casein on normotensive and hypertensive volunteers // J. Jap. Soc. Nutr. and Food Sci. – 1992. – **45**. – P. 513-517.
30. Seseko S., Kaneko Y. Cough associated with the use of captopril // Arch. Int. Med. – 1983. – **145**. – P. 1524.
31. Shah N.P. Effects of milk-derived bioactives: an overview // Brit. J. Nutr. – 2000. – **84**, Suppl. 1. – S. 3-10.
32. Skeggs L.T., Kahn J.E., Shumway N.P. The preparation and function of the angiotensin-converting enzyme // J. Experim. Med. – 1956. – **103**. – P. 295-304.
33. Yamamoto N., Takano T. Antihypertensive peptides derived from milk proteins // Die Nahrung (The Food). – 1999. – **43**, № 3. – P. 159-164.

БЕЛКИ СЫВОРОТКИ МОЛОКА КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЛАКТОКИНИНОВ

Б.Л. Луговой

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. ПУЛЮЯ

Резюме

Белки молочной сыворотки являются предшественниками лактокининов – олигопептидов, которые проявляют антигипертензивное влияние и за механизм действия относятся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Лактокинины образуются при протеолизе белков-предшественников молочной сыворотки пищеварительными ферментами и некоторыми коммерционными препаратами протеаз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лактокинины, биологически активные пептиды, протеолиз, белки сыворотки молока, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальная гипертензия.

THE MILK WHEY PROTEINS AS PRECURSORS OF LACTOKININS

B.L. Luhovy

TERNOPIIL TECHNICAL STATE UNIVERSITY BY I. PULUY

Summary

Milk whey proteins are precursors of oligopeptides with antihypertensive values named lactokinins. It has been shown their angiotensin-converting enzyme inhibitory activity in vitro. Lactokinins were obtained after proteolysis of whey protein-precursors by digestive enzymes and some commercial proteases.

KEY WORDS: lactokinins, bioactive peptides, proteolysis, milk whey proteins, ACE inhibitors, arterial hypertension.

Отримано 15.11.2001 р.

Адреса для листування: Б.Л. Луговой, кафедра харчової біотехнології і хімії, Тернопільський державний технічний університет ім. І. Пулюя, вул. Руська, 56, Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: biotech@tu.edu.te.ua.

ВИДАВНИЦТВО “УКРМЕДКНИГА”

Передплатні видання Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського

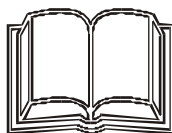
“Медична хімія” – 22869;

“Шпитальна хірургія” – 22810;

“Вісник наукових досліджень” – 22866;

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

“Інфекційні хвороби” – 22868.



Наша адреса:

Видавництво “Укрмедкнига”, майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 22-80-09; тел. 22-97-29

— Медична хімія — т. 4, № 1, 2002 —

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку та підписом керівника установи і експертний висновок про можливість відкритої публікації, які завірені печаткою. Під текстом статті обов'язкові підписи всіх авторів та наукового керівника роботи. Особливо необхідно вказати науковий ступінь і вчене звання кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, адресу, телефон і факс автора, з яким можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати на одному боці аркуша формату А4 (210×297 мм), 1800–2000 друкованих знаків на сторінці, українською мовою. Надсилати необхідно 2 примірники статті.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок.

4. Матеріал необхідно готувати на комп'ютері за стандартом IBM. Електронний варіант статті надсилати на дискеті 3,5". Текст треба набирати у програмі WORD 6,0 або будь-якої вищої версії, рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати вбудований у WORD редактор формул.

5. Статті треба писати за такою схемою: УДК, назва роботи (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи (великими літерами), резюме українською мовою, ключові слова українською мовою, вступ, методи дослідження, результати й обговорення, висновки, література, назва статті російською мовою (великими літерами), ініціали і прізвища авторів російською мовою, повна назва установи російською мовою (великими літерами), резюме російською мовою, ключові слова російською мовою, назва статті англійською мовою (великими літерами), ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), резюме англійською мовою, ключові слова англійською мовою.

6. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії) треба надсилати у двох примірниках. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до міжнародної системи одиниць (СІ) згідно вимог групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

8. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

9. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер згідно списку літератури у квадратних дужках.

10. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші. Джерела друкують за алфавітом.

Приклади бібліографічних посилань.

– посилання на книги:

1. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 150 с.

Якщо кількість авторів книги, статті, тез доповідей п'ять і більше, то подавати належить лише три прізвища з наступним "та ін.", "и др.", "et al."

2. Петров Г.В., Хантов Р.М., Манько В.М. и др. Контроль и регуляция иммунного ответа. – М.: Медицина, 1981. – 311 с.

3. Руководство по психиатрии / Под. ред. А.В.Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т. 2. – 543 с.

4. Hobbiger F. Reactivation of phosphorylated acetylcholinesterase. – Berlin: Springer, 1963. – 988 p.

5. The peptides. Analysis, synthesis, biology / Ed. by S. Udenfriend. – New York: Acad. Press, 1984. – 410 p.

Перекладні видання:

6. Гроссе Э., Вайсмангель Х. Химия для любознательных: Пер. с нем. – М.: Химия, 1980. – 392 с.

– посилання на статті:

1. Андрійчук Т.Р., Верхогляд І.М., Цудзевич Б.О. Ca²⁺-фосфоліпідзалежна протеїнкіназа печінки щурів; фізико-хімічні властивості і кінетичні параметри // Укр. біохім. журн. – 1990. – 62, № 2. – С. 90 – 92.

2. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Высоцкий И.Ю. и др. Иммуномодулирующий эффект вилозена и спленина при лечении больных острым и хроническим токсико-аллергическим гепатитом // Лік. справа. – 1993. – № 5-6. – С. 70-72.

3. Chisari F.V. Regulation of human lymphocyte function by a soluble extract from normal human liver // J. Immunol. - 1978. – 121, № 4. – P. 1279-1286.

– посилання на доповіді, тези доповідей:

1. Вальовка Т.И., Великий М.М., Коробов В.М. Функціональні характеристики мембранозв'язаного гемоглобіну // VII Український біохімічний з'їзд: Тези доп. – Київ, 1997. – С. 135.

2. Sada A., Petillo O., Cara F. et al. The role of tissue transglutaminase in cellular morphology and adhesion // 24-th Meeting of FEBS: Abstracts. – Barcelona, 1996. – P. 121.

– посилання на патенти, авторські свідоцтва:

1. А.с. 1007970 СССР, МКИ В 25 G 15/00. Устройство для захвата неориентированных деталей / В.С.Батулин, В.Г.Кемайкин. – Опубл. 30.08.81. – Бюл. № 12. – 2 с.

2. Пат. 4601552 США, МКИ G 03 B 27/74. Microfilming system with zone controlled adaptive lighting / Wise David S. (США). – Опубл. 22.06.86. – НКИ 355/68. – 3 с.

– посилання на дисертації і автореферати дисертацій:

1. Кияшко А.О. Влияние антиоксидантов на состояние клеточных мембран и обмен белка при ожоговой болезни: Дис. ... д-ра мед. наук. – Тернополь, 1983. – 280 с.

2. Фіра Л.С. Активність мембранозалежних ферментів при опіковій хворобі: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Львів, 1987. – 16 с.

11. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

12. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

13. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених в статті і у списку літератури.

14. Публікація статей платна. Вартість – 10 грн. за 2000 знаків. Оплата здійснюється після рецензування статті.

15. Статті треба відсилати за адресою: Редакція журналу "Медична хімія", видавництво "Укрмедкнига", медична академія, Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.