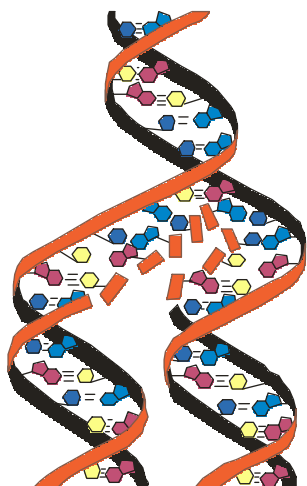


Академія медичних наук України
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Українська Академія наук національного прогресу

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

3 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.ssft.ternopil.ua
<http://tdma.ssft.ternopil.ua/journals>

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

- Платонова Т.М., Савчук О.М., Горницька О.В., Чернишенко Т.М., Гарбарчук О.І., Волков Г.Л. (Київ) ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 5
- Гончар О.О., Середенко М.М., Олійник С.А., Степаненко В.В., Лозинський М.О., Синицька І.І. (Київ) ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ПРООКСИДНО-АНТИОКСИДНУ СИСТЕМУ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ 10
- Кліщ І.М., Гонський Я.І., Корда М.М. (Тернопіль) ВПЛИВ СОЛЯНОКИСЛОГО ГІДРАЗИНУ НА АКТИВНІСТЬ НАДФН- ТА АСКОРБАТЗАЛЕЖНОГО ПОЛ У МІКРОСОМАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ 15
- Божко Г.Х., Артемчук А.П., Чурсіна В.С., Артемчук О.А. (Харків) ЗМІНИ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВІДОКРЕМЛЕНОЇ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА АЛКОГОЛІЗМ 19
- Непорада К.С., Скрипник І.М., Тарасенко Л.М., Клуша В.Є. (Полтава; Рига, Латвія) ЗАЛЕЖНІСТЬ АКТИВАЦІЇ ПОЛ І ЕФЕКТИВНОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ ГЛУТАПІРОНОМ ПРИ ЕМОЦІЙНОМУ СТРЕСІ ВІД ТИПОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ 23
- Гранківська С.С. (Тернопіль) ВПЛИВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ "ФІБРАБЕТ" ТА МЕТАЛОКОМПЛЕКСУ ГІСТИДИНУ З МІДДЮ НА СТАН ДЕТОКСИКУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ З ХІМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ 27
- Попова Л.Д. (Харків) СТАН БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ АУДИОГЕННОЇ ЗБУДЛИВОСТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ 31
- Галникіна С.О. (Тернопіль) ПОЄДНАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КЛІМАДИНОНУ ТА ЕСТРОГЕЛЮ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З ПОСТКАСТРАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ 35
- Польовий В.П., Мещишен І.Ф., Присяжнюк П.В. (Чернівці) ЗАСТОСУВАННЯ ТІОСУЛЬФАТУ НАТРІЮ В ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ 39
- Бризицький О.А., Ісаєв С.Г., Свєчнікова О.М., Філімонова Н.І. (Харків) БЕНЗОАТИ 6,9-ДІАМІНО-2-ЕТОКСІАКРИДИНІЮ, ЇХ СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 43

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Сас Л.М. (Тернопіль) ЗМІНИ ВМІСТУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТИРОКСИНОВИМ ТОКСИКОЗОМ 47

Contents

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Platonova T.N., Savchuk A.N., Gornitskaya O.V., Chernyshenko T.M., Garbarchuk O.I., Volkov G.L. (Kyiv) PECULIARITIES OF THE HAEMOSTASIS SYSTEM STATE DISTURBANCES AT DIABETES MELLITUS
- Gonchar O.A., Seredenko M.M., Oliynyk S.A., Stepanenko V.V., Losinsky M.O., Siniyska I.I. (Kyiv) INFLUENCE OF YAKTON ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM OF ORGANISM AT ACUTE HEMATIC HYPOXY
- Klishch I.M., Honsky Ya.I., Korda M.M. (Ternopil) INFLUENCE OF HYDRAZINE HYDROCHLORIDE ON THE ACTIVITY OF NADPH- AND ASCORBAT-DEPENDENT POL IN LIVER MICROSOMES OF DIFFERENT-AGED RATS
- Bozhko G.Kh., Artemchuk A.F., Chursina V.S., Artemchuk A.A. (Kharkiv) CHANGES OF LIPOPROTEINS OF ISOLATED BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH ALCOHOLISM
- Neporada K.S., Skrypnyk I.M., Tarasenko L.M., Klusha V.E. (Poltava; Ryga, Latvia) DEPENDENCE OF LIPID PEROXIDATION ACTIVATION AND GLUTAPIRONE CORRECTION ON TYPOLOGICAL PECULIARITIES OF THE ORGANISM REACTION AT EMOTIONAL STRESS
- Hrankivska S.S. (Ternopil) THE EFFECT OF COMBINED ACTION OF ENTEROSORBENT FIBRABET AND METAL COMPLEX OF HISTIDINE WITH COPPER ON DETOXICAL SYSTEM OF DIFFERENT AGED ANIMALS WITH CHEMICAL LESION OF THE LIVER
- Popova L.D. (Kharkiv) THE STATE OF BIOLOGICAL MEMBRANES IN RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF AUDIOGENOUS SUSCEPTIBILITY UNDER THE INFLUENCE OF POLYETHYLENE GLYCOLS
- Halnykina S.O. (Ternopil) COMBINED APPLICATION OF CLIMADYNONE AND ESTROGEL WITH THE PURPOSE OF CORRECTION OF INDICES OF THE LIPID PEROXIDATION AND THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF PROTECTION AT EXPERIMENTAL ANIMALS WITH SURGICAL MENOPAUSE
- Polyovy V.P., Meshchyshen I.F., Prysiazhniuk P.V. (Chernivtsi) APPLICATION OF SODIUM THIOSULFATE IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE PURULENT PERITONITIS
- Bryztsky O.A., Isayev S.G., Svechnikova O.M., Philimonova N.I. (Kharkiv) SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BENZOATES OF 6,9-DIAMINO-2-ETOXYACRIDINE

BRIEF REPORTS

- Sas L.M. (Ternopil) THE CHANGES OF ACETYLCHOLINE CONTENT IN THE MYOCARDIUM OF THE RATS WITH EXPERIMENTAL THYROXIN TOXICOSIS

<i>Гоженко А.І., Бабій В.П., Доломатов С.І., Котюжинська С.Г., Зубкова Ю.В.</i> (Одеса) СТАН ТА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ	50	<i>Gozhenko A.J., Babiy V.P., Kotuzhinska S.G., Dolomatov S.I., Zubkova U.V.</i> (Odesa) THE STATE AND MECHANISMS OF NONSPECIFIC PROTECTION FORMATION OF ORAL CAVITY MUCOUS MEMBRANE IN HEALTHY PEOPLE
<i>Швед М.І., Гевко О.В.</i> (Тернопіль) ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ	53	<i>Shved M.I., Gevko E.V.</i> (Ternopil) THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF BIOLOGICAL METHODS OF ENDOGENIC INTOXICATION DEFINITION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS
<i>Сахарова Т.С., Нікітченко Ю.В., Дзюба В.Н.</i> (Харків) ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ ПОРІВНЯНО З БІОФЛАВОНІДНИМИ ПРЕПАРАТАМИ	56	<i>Sakharova T.S., Nikitchenko Yu.V., Dziuba V.N.</i> (Kharkiv) EXPERIMENTAL RESEARCH OF ANTIRADICAL ACTIVITY OF ELLAGIC ACID COMPARED WITH BIOFLAVONOID DRUGS
<i>Отченашенко В.А.</i> (Тернопіль) СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ОСТЕОПАТІЇ	59	<i>Otchenashenko V.A.</i> (Ternopil) CALCIUM-PHOSPHORIC HOMEOSTASIS AND BONE METABOLISM MARKERS OF DIABETIC OSTEOPATHY
<i>Гіріна О.М., Новицький О.В., Брюзгіна Т.С.</i> (Київ) ЗМІНА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ КРОВІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ТА КВЕРЦИТИНУ	62	<i>Girina O.N., Novitskiy A.V., Bruzgina T.S.</i> (Kyiv) CHANGE OF FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS OF THE BLOOD AT ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF LASER THERAPY AND KVERTSITIN
<i>Гнатюк М.С., Сливка Ю.І., Цідилко У.М.</i> (Тернопіль) ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ	65	<i>Hnatuk M.S., Slyvka Yu.I., Tsidylko U.M.</i> (Ternopil) SOME MECHANISMS OF POSITIVE EFFECT OF FOOD DEPRIVATION ON EXPERIMENTAL ARTERIAL HYPERTENSION
<i>Гречин П.В., Хворост О.П., Сербін А.Г.</i> (Харків) ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ОРГАНІВ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ ПОРІВНЯНО З ГРУНТОМ ТА ОДЕРЖАНИМ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ	86	<i>Grechyn P.V., Khvorost O.P., Serbin A.G.</i> (Kharkiv) DEFINITION OF AN ELEMENT STRUCTURE OF ORGANS OF AN ALDER CLAMMY COMPARING WITH SOIL AND OBTAINED DENSE EXTRACT
ОГЛЯДИ		REVIEWS
<i>Мазепа А.І., Мазепа І.В.</i> (Івано-Франківськ) РОЛЬ МІДІ ТА ЦИНКУ В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	71	<i>Mazepa A.I., Mazepa I.V.</i> (Ivano-Frankivsk) COPPER AND ZINC EFFECT ON THE DEVELOPMENT OF THE CONNECTIVE TISSUE PATHOLOGY
<i>Камінський Д.В., Єлісеєва О.П., Черкас А.П., Куркевич А.К., Коник У.В., Дармограй Р.Є., Алексевич Я.І.</i> (Львів) ФІЗИКО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АМАРАНТУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ВПЛИВУ	77	<i>Kaminskiy D.V., Yelisyeyeva O.P., Chercas A.P., Kurkevych A.K., Konyk U.V., Darmogray R.Ye., Aleksevich Ya.I.</i> (Lviv) PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTIC OF AMARANTH AND PECULIARITIES OF ITS METABOLIC EFFECT
МЕТОДИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ		METHODS OF BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS
<i>Георгіянц В.А., Бевз Н.Ю., Єрьоміна З.Г., Гарна Н.В., Сич І.А.</i> (Харків) МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ТА КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ НОВОЇ ПРОТИСУДОМНОЇ СПОЛУКИ	86	<i>Georgiyants V.A., Bevz N.Y., Yeryomina Z.G., Garnaya N.V., Sych I.A.</i> (Kharkiv) DEVELOPMENT OF METHODS OF DETERMINATION OF PURITY AND QUANTITATIVE CONTENT OF NEW ANTICONVULSANT SUBSTANCE
РЕЦЕНЗІЇ		BOOK REVIEWS
<i>Мардашко О.О.</i> РЕЦЕНЗІЯ НА ПІДРУЧНИК ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТА АМН УКРАЇНИ, ПРОФ. Ю.І. ГУБСЬКОГО "БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ"	89	<i>Mardashko O.O.</i> BOOK REVIEW ON THE TEXTBOOK OF MEMBER-CORRESPONDENT OF AMS OF UKRAINE, PROF. YU.I. HUBSKY "BIOLOGICAL CHEMISTRY"
<i>Губський Ю.І., Левицький Є.Л.</i> РЕЦЕНЗІЯ НА МОНОГРАФІЮ "ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ У ЧЕЛОВЕКА (РУКОВОДСТВО ДЛЯ ТОКСИКОЛОГОВ)" ЗА РЕДАКЦІЄЮ АКАДЕМІКА АМН УКРАЇНИ І.М. ТРАХТЕНБЕРГА	90	<i>Hubsky Yu.I., Levytsky Ye.L.</i> BOOK REVIEW ON THE MONOGRAPH "THE BASIC INDICATORS OF PHYSIOLOGICAL NORM IN HUMANS (TUTORIAL FOR TOXICOLOGISTS)" EDITED BY ACADEMICIAN OF AMS OF UKRAINE I.M. TRAKHTENBERG

УДК 577.151.6:612.115:616-005

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ**Т.М. Платонова, О.М. Савчук, О.В. Горницька,
Т.М. Чернишенко, О.І. Гарбарчук, Г.Л. Волков**
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ, КИЇВ

Досліджували плазму крові хворих на цукровий діабет при наявності ангіопатій і діабетичної стопи. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що для характеристики стану системи гемостазу необхідно визначити вміст фібриногену і цитокінів – показників розвитку запального процесу; маркерів ВЗК-синдрому – протеїну С (або АТ-III), розчинного фібрину і протромбіну. Для повної характеристики стану системи гемостазу і для контролю за ефективністю лікування потрібно визначити потенціал фібринолітичної системи – час лізису еуглобулінів і співвідношення активності тканинного активатора плазміногена та його інгібітора PAI-1.

Показано, що для аналізу стану системи гемостазу при даній патології необхідно використовувати певний комплекс високочутливих діагностичних тестів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: система гемостазу, цукровий діабет, ангіопатії, діабетична стопа.

ВСТУП. Цукровий діабет – захворювання, яке супроводжується комплексом ендокринних, обмінних, тканинних порушень та генералізованим ураженням судин (діабетична ангіопатія). Значне розповсюдження, високий рівень захворюваності та частий розвиток судинних ускладнень надають проблемі діабету особливої актуальності й вимагають глибокого вивчення.

Порушення функціонування системи гемостазу у хворих на цукровий діабет характеризуються розвитком гіперкоагуляційних реакцій системи згортання крові з одночасним інгібуванням активності фібринолізу [2, 12, 14, 15, 16]. На даний час залишається невирішеним ряд питань: наскільки порушення в системі гемостазу є первинними, особливості функціонування системи гемостазу при цукровому діабеті I та II типів, реакція системи гемостазу на зміни метаболічних процесів у динаміці розвитку даної хвороби. У зв'язку з цим, необхідні більш детальні дослідження стану системи гемостазу при цукровому діабеті, зокрема, встановлення взаємозв'язку між порушеннями функціонування системи гемостазу та реалізацією ускладнень, що розвиваються в результаті цієї патології. Для вирі-

шення поставлених питань потрібно виконувати комплексний аналіз стану системи гемостазу з використанням специфічних та інформативних діагностичних тестів.

Метою роботи було розробити алгоритм діагностики порушень стану системи гемостазу при цукровому діабеті в динаміці розвитку захворювання для своєчасної корекції серцево-судинних ускладнень, які є однією з основних причин смертності хворих на цукровий діабет.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджено стан системи гемостазу в 139 хворих на цукровий діабет I та II типів. Кров для дослідження брали пункцією ліктьової вени і негайно змішували з 3,8 % розчином лимоннокислого натрію у співвідношенні 9:1. Для одержання плазми кров центрифугували при 1300 g (2,5 тис. об./хв) [5]

Для аналізу стану системи гемостазу визначали вміст фібриногену, час рекальцифікації плазми (АЧР), толерантність плазми до гепарину, тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), аутокоагуляційний тест (АКТ), розчинний фібрин [5].

Визначення вмісту протромбіну та його аномальних форм проводили з допомогою тесту "екамуліновий час (ЕЧ)", який базується на застосуванні ферментного препарату ека-

© Т.М. Платонова, О.М. Савчук, О.В. Горницька, Т.М. Чернишенко, О.І. Гарбарчук, Г.Л. Волков, 2002.

муліну – активатора протромбіну, отриманого з отрути Ефі багатолускової (*Echis multisquamatus*). Тест виконують для виявлення функціонально неактивних форм протромбіну – протромбіну, який з'являється в кровотоці під дією тромбіну і є маркером тромбінемії, та декарбоксильованого протромбіну, що з'являється при лікуванні антикоагулянтами непрямой дії [10].

Активність протеїну С (ПС) визначали за допомогою активатора протеїну С, який був видалений з отрути Щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) [6].

Для характеристики стану фібринолітичної системи визначали час загального лізису еуглобулінів, активність тканинного активатора плазміногена (t-PA) та активність інгібітора тканинного активатора плазміногена першого типу (PAI-1) [8].

Визначення вмісту цитокінів у сироватці крові хворих та здорових людей проводили імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів фірми "BIOSOURCE EUROPE SA" (Бельгія). Оптичну густину проб визначали на приладі "Stat fax-303" (США).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У представленій роботі досліджено параметри системи гемостазу в плазмі крові хворих на цукровий діабет: вперше діагностованих, хворих з ознаками ангіопатій, з ангіопатіями середньої важкості та при наявності діабетичної стопи.

Для характеристики стану системи гемостазу при цукровому діабеті використовували загальновідомі скринінгові тести, такі, як визначення АЧР, АКТ, ТЧ, ПЧ та толерантності плазми до гепарину. Поряд із цим, визначали вміст фібриногену, розчинного фібрину, інгібітора системи згортання – протеїну С, протромбіну та його аномальних форм.

Фібриноген – білок гострої фази; при запальних процесах рівень його в крові значно підвищується, що створює загрозу тромбоутворення. При цукровому діабеті збільшення вмісту фібриногену може бути прогностичним фактором порушень функціонування системи згортання крові, тому його вміст на всіх етапах лікування необхідно постійно контролювати [11]. При даній патології підвищення вмісту

фібриногену має певну залежність від розвитку ангіопатій. Було показано, що при ангіопатії середньої важкості вміст фібриногену складав $(3,4 \pm 0,2)$ г/л при цукровому діабеті I типу і $(5,13 \pm 1,50)$ г/л при діабеті II типу, а при діабетичній стопі вміст фібриногену складав відповідно $(7,6 \pm 0,6)$ та $(5,8 \pm 0,4)$ г/л. Збільшення вмісту фібриногену в динаміці розвитку цукрового діабету може бути наслідком запальних процесів, що виникають при ангіопатіях різного ступеня важкості. Відомо, що одними з індукторів синтезу чи елімінації в кров фібриногену в організмі є прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та пухлинний некротичний фактор (ТНФ) [8]. Встановлено, що при цукровому діабеті I та II типів вміст інтерлейкіну-1 в сироватці крові складав $(3,10 \pm 0,02)$ пг/мл та $(4,6 \pm 0,3)$ пг/мл відповідно (контрольна група донорів – $(0,050 \pm 0,001)$ пг/мл) (табл. 1) [3].

Цитокіновий компонент виявляється при гострому чи хронічному запаленні й тромбозі. Інтерлейкіни є важливою ланкою функціонального зв'язку між імунною системою і фібринолізом. Вони відіграють важливу роль у патогенезі багатьох хвороб і впливають на гемостатичний баланс [9, 13].

Дослідження останніх років показали, що інтерлейкін-1 має важливе значення в імунній регуляції фібринолізу. Обробка ендотеліальних клітин інтерлейкіном-1 призводить до зниження експресії тканинного активатора плазміногена та підвищення активності його інгібітора. Разом із тим, підвищення синтезу факторів, що мають прокоагулянтну активність, зумовлює активацію VII фактора та утворення тромбіну [1].

Дослідження окремих параметрів системи фібринолізу показало зниження загального фібринолітичного потенціалу в плазмі крові вперше діагностованих хворих (група А) та хворих з ознаками ангіопатій (група В) (табл. 2). Активність тканинного активатора плазміногена (t-PA) у хворих групи В у середньому значно менша $(0,14 \text{ IU/мл})$, ніж у хворих групи А $(0,74 \text{ IU/мл})$. Разом із тим, активність інгібітора тканинного активатора плазміногена (PAI-1) в плазмі крові хворих другої групи в два рази вища, ніж у плазмі крові хворих першої групи. Значне зниження фібринолітичного потенціалу зумовлене різкою зміною співвідношення

Таблиця 1 – Вміст цитокінів у периферичній крові хворих на діабет з ангіопатіями

Групи	Кількість обстежених	Цитокіни периферичної крові, пг/мл	
		Інтерлейкін-1	ТНФ
Донори	5	$0,050 \pm 0,001$	$0,05 \pm 0,01$
Хворі на ЦД I типу	12	$3,1 \pm 0,02$	$38,5 \pm 4,2$
Хворі на ЦД II типу	15	$4,6 \pm 0,3$	$45,2 \pm 5,6$

активності тканинного активатора плазміногена та його інгібітора, що може бути причиною загрози виникнення тромботичних ускладнень. Зниження активності t-PA може бути пов'язане як із синтезом активатора, так і з його вивільненням в русло крові під дією різних факторів, таких, наприклад, як інтерлейкін-1. Дані тесту "час загального лізису еуглобулінів" добре коригують з даними про активність тканинного активатора плазміногена.

Представлені в статті дані підтверджують сучасні уявлення про взаємозв'язок між інтерлейкінами та системами згортання крові й фібринолізу. Як видно з таблиць 1 та 2, існує чітка кореляція між активністю тканинного активатора плазміногена та вмістом інтерлейкіну-1 і ТНФ. Зважаючи на те, що активність PAI-1 перебуває в межах норми, ці дані коригують з даними літератури і свідчать про зниження експресії тканинного активатора плазміногена, що призводить до зниження потенціалу фібринолітичної системи.

Відомо, що підвищення рівня цитокінів може зумовити активацію системи згортання, про що свідчить накопичення РФ та протромбіну. Аналіз на розчинний фібрин (етаноловий та β -нафтоловий тести) у плазмі крові хворих на діабет I та II типів з ангіопатіями та діабетичною стопою показав, що в динаміці розвитку судинних уражень відносна кількість хворих, у крові яких визначається розчинний фібрин, збільшується, що може свідчити про активацію локального внутрішньосудинного згортання крові. Так, у хворих при діабеті з ангіопатіями (I та II типів) виявлено розчинний фібрин у 24 % випадків, а при діабетичній стопі – у 74 % випадків, що свідчить про підвищення активації системи згортання при розвитку цих ускладнень.

При використанні таких паракоагуляційних тестів як етаноловий та β -нафтоловий для визначення вмісту розчинного фібрину

необхідно пам'ятати, що, залежно від вмісту фібриногену одержані результати можуть бути як завищені, так і занижені. Це пов'язано з осадженням розчинного фібрину разом із фібриногеном. Протамінсульфатний тест є більш чутливим, але точність його залежить від якості протамінсульфату [7].

З огляду на малоспецифічність вищезазначених тестів, для визначення рівня розчинного фібрину в плазмі крові використовували фосфатний метод. Цей експрес-метод із застосуванням фосфатних буферів виявився найбільш чутливим і дозволив швидко та якісно провести кількісне визначення вмісту РФ у плазмі крові [7].

Висока чутливість фосфатного тесту дозволяє визначати розчинний фібрин у вперше діагностованих хворих, що дуже суттєво для прогнозування можливих ускладнень та вибору методу лікування. Як видно з даних таблиці 3, у хворих, вперше діагностованих (група А), не виявлено аномальних форм протромбіну; вміст розчинного фібрину в 2,5 раза нижчий, порівняно з групою хворих з ознаками ангіопатій (група В). У процесі розвитку захворювання в крові хворих накопичуються маркери внутрішньосудинного мікрозгортання крові (ВЗК-синдрому) – розчинний фібрин, аномальні форми протромбіну [17]. Наявність у плазмі крові хворих групи В великої кількості аномальних форм протромбіну та розчинного фібрину свідчить про активацію системи згортання крові, що підтверджується значним зниженням рівня протеїну С у 20 % хворих групи А та у 40 % хворих групи В.

Разом із тим, дані скринінгових тестів – АЧТЧ, ПЧ, АЧР та АКТ – не виявили активації системи згортання. При відсутності наявних клінічних ознак ангіопатій спостерігається подовження часу згортання плазми крові в тесті АЧР (102,2 с при нормі 62,6 с). Цей факт може бути пов'язаний з дефіцитом факторів

Таблиця 2 – Показники системи фібринолізу при діабеті (група А – початкова стадія захворювання; група В – хворі напередодні операції)

Групи	t-PA, IU/мл	PAI-1, IU t-PA/мл	Час загального лізису еуглобулінів, хв
Донори	2,05±0,06	1-10	150-180
Група А	0,74±0,10	1,13±0,07	241±34
Група В	0,14±0,01	2,07±0,37	539±27

Таблиця 3 – Показники системи гемостазу при діабеті (група А – початкова стадія захворювання; група В – хворі напередодні операції).

Групи	АЧТЧ, с	PC, %	РФ, г/л	Пре, мкг/л
Донори	450±0,4	100,1±1,3	0	0
Група А	40,3±1,2	84,6±9,7	0,017±0,004	0
Група В	45,8±2,3	85,6±12,3	0,044±0,007	2,8±0,24

згортання крові або накопиченням інгібіторів згортання крові (порушенням рівноваги між факторами згортання крові та інгібіторами).

При аналізі плазми крові хворих на діабет I та II типів з наявністю ангіопатій було зафіксовано, що час згортання плазми крові в тесті АЧР не відрізняється від контрольного (57,4-63,3 с, при нормі 62,6 с); в тесті АКТ час досягнення максимальної згортальної активності (норма – 10,0 хв) складає 9,6-11,8 хв. Таким чином, дані, одержані при використанні вищезазначених тестів, не можуть надати повної інформації про наявність порушень стану системи згортання крові та вміст маркерів ВЗК-синдрому, що особливо важливо для своєчасної корекції. Малоінформативним виявився також тест ПЧ – ПІ у випадках діабету I та II типів, як з ангіопатіями, так і за їх відсутності, складав 92,0-96,3 % при нормі 100 %.

ВИСНОВКИ. 1. Для характеристики стану системи гемостазу при цукровому діабеті потрібно визначати вміст фібриногену та цитокінів (показників розвитку запального процесу); протеїну С (або АТ-III), розчинного фібрину та протромбіну як маркерів ВЗК-синдрому.

2. Для повної характеристики стану системи гемостазу та для контролю за ефективністю проведеного лікування необхідно визначати потенціал фібринолітичної системи, а саме час лізису еуглобулінів та співвідношення активності тканинного активатора плазміногена та його інгібітора PAI-1.

3. У зв'язку з глибокими порушеннями стану системи гемостазу при цукровому діабеті запропонований комплекс тестів треба доповнювати іншими інформативними тестами, такими, наприклад, як агрегація тромбоцитів, накопичення продуктів деградації фібриногену тощо [4].

Література

1. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.
2. Гарбарчук О.І. Особливості коагулограми у хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом // Лік. справа. – 1999. – № 1. – С. 62-64.
3. Гарбарчук О.І. Цитокиновий профіль та вміст фібриногену у плазмі крові при синдромі діабетичної стопи та за впливу гепарину // Укр. біохім. журн. – 2000. – № 3. – С.118-119.
4. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. – Мінськ: Беларусь, 1991. – 302 с.
5. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 221 с.
6. Платонова Т.М., Горницька О.В., Мороз Є.Д. Застосування активатора протеїну С з отрути щитомордника звичайного (*arkistodon halys halys*) для визначення активності протеїну С у плазмі крові за різних патологій // Лаб. діагност. – 2001. – № 3. – С. 28-31.
7. Платонова Т.М., Чернишенко Т.М., Горницька О.В. та ін. Лабораторна діагностика стану системи гемостазу // Укр. біохім. журн. – 2000. – № 6. – С. 67-73.
8. Савчук О.М., Гамісонія М.Ш., Кізім О.І., Платонова Т.М. Значимість деяких показників фібринолітичної системи в оцінці стану гемостазу // Фізіол. журн. – 2001. – № 3. – С. 16-21.
9. Салюта М.Ю., Гарбарчук О.І. Вміст проти-запальних цитокінів в периферичній крові при виразкових процесах нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет I та II типів // Матеріали Української

науково-практичної конференції з актуальних питань клінічної імунології та алергології. – К., – 2000. – С. 15-16.

10. Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньосудинного мікрозгортання крові // Методичні рекомендації. – К., 1994. – 22 с.

11. Ernst E. Plasma fibrinogen – an independent cardiovascular risk factor // J. Int. Med. – 1990. – **227**. – P. 365-372.

12. Honing M.L. Endothelial function in diabetes: a disturbed vascular balance // Int. Diabet. Rev. – 1999. – № 3. – P. 6-9.

13. Hooper W., Phillips D., Renshaw M. Activated protein C induction of MCP-1 in human endothelial cells. A possible role for endothelial cell nitric oxide synthase // Thromb. Res. – 2001. – **103**. – P. 209-219.

14. Lutjens A., Jonkhoff-Slok T., Sandkuijl C. et. all Polymerisation and crosslinking of fibrin monomers in diabetes mellitus // Diabetol. – 1988. – **31**. – P. 825-830.

15. Takada Y., Urano T., Watanabe I. et al. Changes in fibrinolytic parameters in male patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // Thromb. Res. – 1993. – **71**. – P. 405-415.

16. Vague P., Juhan-Vague I. Fibrinogen, fibrinolysis and diabetes mellitus: a comment // Diabetol. – 1997. – **40**. – P. 738-741.

17. Yamazaki M., Asakura H., Saito M. et al. Prothrombin fragment 1+2 measures treatment effect in patients with antiphospholipid syndrome // Thromb. Res. – 1998. – **91**, № 3. – P. 121-128.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук, О.В. Горницкая,
Т.М. Чернышенко, О.И. Гарбарчук, Г.Л. Волков
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМ. А.В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ, КИЕВ

Резюме

Исследовали плазму крови больных сахарным диабетом при наличии ангиопатий и диабетической стопы. Полученные данные позволяют сделать вывод, что для характеристики состояния системы гемостаза необходимо определять содержание фибриногена и цитокинов – показателей развития воспалительного процесса; маркеров ДВС-синдрома – протеина С (или АТ-III), растворимого фибрина и протромбина. Для полной характеристики состояния системы гемостаза и для контроля эффективности лечения нужно определять потенциал фибринолитической системы – время лизиса эуглобулинов и соотношение активности тканевого активатора плазминогена и его ингибитора PAI-1.

Показано, что для анализа состояния системы гемостаза при данной патологии необходимо использовать определенный комплекс высокочувствительных диагностических тестов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система гемостаза, сахарный диабет, ангиопатии, диабетическая стопа.

PECULIARITIES OF THE HAEMOSTASIS SYSTEM STATE DISTURBANCES AT DIABETES MELLITUS

T.N. Platonova, A.N. Savchuk, O.V. Gornitskaya,
T.M. Chernyshenko, O.I. Garbarchuk, G.L. Volkov
BIOCHEMISTRY INSTITUTE BY O.V. PALLADIN OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, KYIV

Summary

The blood plasma from diabetic patients with angiopathies and diabetic foot has been investigated. Present data allow to make the conclusion about necessity of fibrinogen, cytokines, protein C (or AT-III), soluble fibrin and prethrombin level determination to characterize the haemostasis system state. It is necessary to estimate the fibrinolytic system potential, namely, euglobuline lysis time, t-PA and PAI-1 activity ratio for total characterization of the haemostasis system state and for effective treatment control.

It has been shown the necessity of using of diagnostic tests complex for analysis of haemostasis system state at diabetes mellitus.

KEY WORDS: haemostasis system, diabetes mellitus, angiopathies, diabetic foot.

Отримано 05.03.2002 р.

Адреса для листування: Г.М. Платонова, пр. Науки, 42/1, корпус 12, кв. 23, Київ-28, 01028, Україна.

Для отримання оперативної інформації звертайтеся до
нашої сторінки в Інтернеті:
<http://www.tdma.ssft.ternopil.ua/journals>

ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ПРООКСИДНО-АНТИОКСИДНУ СИСТЕМУ ОРГАНІЗМУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

О.О. Гончар, М.М. Середенко¹, С.А. Олійник²,
В.В. Степаненко, М.О. Лозинський, І.І. Сеницька
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ, КИЇВ¹
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНИ, КИЇВ²
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, КИЇВ

Досліджували вплив похідної бурштинової кислоти яктону на процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стан антиоксидної системи в тканинах щурів при гострій гемічній гіпоксії, зумовленій введенням натрію нітриту. Встановлено, що введення яктону за 30 хв до гіпоксичного впливу значно зменшує вміст вторинних продуктів ПОЛ, підвищує супероксиддисмутазну активність, активність ферментів глутатіонової системи (глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази), вміст відновленого глутатіону при незначних змінах активності каталази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **яктон, гемічна гіпоксія, прооксидно-антиоксидний гомеостаз.**

ВСТУП. Враховуючи темпи зростання техногенного забруднення довкілля, проблема нітритної інтоксикації і в наш час залишається актуальною. Це зумовлено значним збільшенням надходження цього ксенобіотика в організм людини і тварин та складним патогенезом гіпоксії гемічного та гістотоксичного типів, яка виникає за цих умов [1, 7].

У зв'язку з цим, дуже важливими є пошук та розробка препаратів, які проявляють адаптогенну, антиоксидну, антигіпоксичну дію.

Похідна бурштинової кислоти яктон, синтезований науковцями Інституту органічної хімії НАНУ, є перспективною у фармакологічному відношенні сполукою з широким спектром дії. Він має адаптогенні, стреспротекторні властивості, підвищує стійкість до низьких температур, тривалого опромінення в низьких дозах [8].

Метою дослідження стало вивчення впливу яктону на прооксидно-антиоксидний гомеостаз у тканинах щурів за умов гострої гемічної гіпоксії, зумовленої введенням натрію нітриту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження було проведено на щурах лінії Вістар масою тіла 200-220 г, яких поділили на 3 групи: 1 – щури за нормоксичних умов (контроль); 2 – щури за умов гострої гемічної гіпоксії (введення

під шкіру водного розчину натрію нітриту в дозі 60 мг/кг [7]); 3 – щури за умов гострої гемічної гіпоксії, яким за 30 хв до гіпоксичного впливу внутрішньочеревно вводили водний розчин яктону в дозі 140 мг/кг маси тіла [8]. Тварин другої та третьої груп декапітували через 50 хв після введення натрію нітриту – на висоті метгемоглобіноутворення [7].

З тканин головного мозку, міокарда, легень та печінки виготовляли гомогенати на 0,05 М тріс-буфері (рН=7,4; 1:9). Усі маніпуляції з тканинами проводили при температурі 0-4 °С.

У тканинних гомогенатах вивчали вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти) [19]. Стан антиоксидної системи оцінювали за супероксиддисмутазною (СОД) [18] та каталазною [13] активністю. У всіх досліджуваних органах щурів визначали вміст відновленого глутатіону [21], в постмітохондріальних фракціях (отриманих за загальноприйнятими методами) – активність ферментів глутатіонового циклу: глутатіонредуктази [15] та глутатіонпероксидази [20]. Вміст білка визначали за методом Лоурі [17].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Введення натрію нітриту призводить до значних змін у прооксидно-антиоксидному статусі організму щурів. Так, вміст ТБК-активних продуктів

© О.О. Гончар, М.М. Середенко – д.м.н., проф., С.А. Олійник – к.б.н., В.В. Степаненко, М.О. Лозинський, І.І. Сеницька, 2002.

збільшується в печінці в 1,5 раза, в легенях і міокарді – в 1,7 раза, в мозку – в 2,3 раза, що свідчить про активацію процесів ПОЛ (табл. 1).

Згідно із сучасними уявленнями, токсична дія натрію нітриту пов'язана з розвитком метгемоглобінемії – потужного радикалоутворюючого процесу. При цьому утворюється ряд радикальних метаболітів (NO_2^\cdot ; O_2^\cdot ; HO_2^\cdot ; $\cdot\text{OH}$), які є активними окиснювачами біологічних субстратів, ініціаторами ПОЛ, проявляють виражену цитотоксичну дію [12, 16]. Певну роль у розвитку цих процесів відіграє метаболізм NO_2^- з утворенням NO , а потім нітрозильних комплексів гемового і негемового заліза у крові та тканинах. У присутності супероксид-радикала NO з великою швидкістю перетворюється у високоактивний оксидант пероксинітрит [9].

Підсилення ліпопероксидації й надмірного накопичення продуктів ПОЛ під час нітритної інтоксикації та асоційованого з нею порушення

кисневого забезпечення організму пов'язують зі змінами антиоксидної системи захисту, найважливішими ферментами якої є супероксиддисмутаза, яка каталізує реакції дисмутації O_2^\cdot в H_2O_2 , і каталаза, що розкладає перекис водню, а також глутатіонзалежні пероксидази, які інактивують органічні перекиси [3].

За умов гемічної гіпоксії супероксиддисмутазна активність знижується в печінці в 3,2 раза, в міокарді – в 1,7 раза, в легенях – в 1,6 раза, в мозку – в 1,8 раза. Каталазна активність в усіх досліджуваних органах щурів недостовірно зменшується відносно контролю. Відмічається зниження глутатіонпероксидазної активності в печінці на 29 %, в міокарді – на 21 %, в легенях – на 38 %, в мозку – на 63 %.

Кількісну характеристику ступеня збалансованості антиоксидних процесів дає співвідношення активності ферментів СОД і каталази (СОД/кат.) (табл. 1). Зменшення коефіцієнта СОД/кат. при введенні натрію нітриту свідчить

Таблиця 1 – Показники прооксидно-антиоксидної системи щурів за умов гемічної гіпоксії та введення яктону

Показники	Контроль (нормоксія), n=8	Гемічна гіпоксія, n=8	Гемічна гіпоксія+яктон, n=6
ТБК-активні продукти, нмоль/мг білка	Печінка		
	17,05±1,16	25,02±1,45*	19,98±0,36*,**
	Міокард		
	19,47±0,76	31,98±1,81*	21,81±0,50*,**
	Легені		
	24,31±1,30	40,59±1,23*	33,62±0,97*,**
Мозок			
	17,59±1,10	39,79±1,79*	28,32±0,62*,**
СОД, у. о./1 мг білка	Печінка		
	2,99±0,28	0,93±0,04*	1,57±0,12*,**
	Міокард		
	2,24±0,09	1,33±0,06*	1,57±0,05*,**
	Легені		
	2,80±0,03	1,76±0,10*	2,07±0,09*,**
Мозок			
	2,52±0,19	1,42±0,15*	2,17±0,08**
Каталазна активність, 10 ⁻² МО/1 мг білка	Печінка		
	4,3±0,34	3,70±0,26	4,00±0,18
	Міокард		
	3,40±0,20	3,10±0,31	3,30±0,18
	Легені		
	3,60±0,26	3,20±0,30	3,70±0,17
Мозок			
	2,20±0,10	2,00±0,10	2,40±0,10**
СОД/кат.	Печінка		
	69,53	25,14	39,25
	Міокард		
	65,88	42,90	47,58
	Легені		
	77,78	55,00	55,95
Мозок			
	114,55	71,00	90,42

Примітка. У таблицях 1 та 2: * p<0,05 відносно контролю; ** – p<0,05 стосовно тварин з гемічною гіпоксією, яким не вводили яктон.

про порушення їх узгодженості в роботі, зокрема про зменшення активності СОД, яка є "критичним" ферментом [6], що і призводить до зниження рівня антирадикального захисту тканин.

Значну роль у балансі "прооксиданти-антиоксиданти" відіграє глутатіон, основний антиоксидант якого реалізується через участь у функціонуванні ферментативних антиоксидантів, а також як інгібітора активних кисневих метаболітів, стабілізатора біомембран тощо. Відношення відновлених та окиснених форм глутатіону є важливим критерієм неспецифічної резистентності організму [3, 10].

Під час гемічної гіпоксії зменшується вміст відновленого глутатіону в печінці й міокарді на 34-35 %, у легенях – на 43 %, у мозку – на 29 %, глутатіонредуктазна активність у печінці та міокарді зменшується в 1,5 раза, в легенях – в 1,6 раза, в мозку – в 2,2 раза.

Посилена витрата NADPH при відновленні метгемоглобіну та метаболізмі метгемоглобіноутворювачів з участю мікосомальних ферментів обмежує функціонування глутатіонредуктази, що призводить до накопичення окисненої форми глутатіону та, як наслідок, зниження активності глутатіонпероксидази та накопичення ендogenousного перекису [3].

Застосування яктону на фоні гострої гемічної гіпоксії зумовлює зниження вмісту вторинних продуктів ПОЛ у печінці на 20 %, в міокар-

ді – на 32 %, в легенях – на 17 %, в мозку – на 29 %. Відмічається зростання супероксиддисмутазної активності в печінці в 1,7 раза, в міокарді й легенях – в 1,2 раза, в мозку – в 1,5 раза. При цьому мають місце певні зміни ферментативної антиперекисної системи захисту. Так, глутатіонпероксидазна активність, при практично незмінній активності каталази, зростає в печінці та міокарді на 16-17 %, в легенях – на 25 %, в мозку – на 65 % (табл. 2).

При введенні препарату співвідношення активності СОД/кат. має тенденцію до збільшення відносно стану гемічної гіпоксії, але не досягає контрольного рівня, що свідчить про зменшення дії окисного стресу при збереженні дисбалансу в системі "прооксиданти-антиоксиданти" (табл. 1).

Застосування яктону призводить до значного покращання стану глутатіонової системи. Вміст глутатіону та активність глутатіонредуктази у тканинах зростають: у печінці – на 29 і 30 %, в міокарді – на 18 і 31 %, в легенях – на 46 і 37 %, в мозку – на 22 і 54 %. Слід відмітити, що функціонування ферментативної та неферментативної ланок антиоксидного захисту залежить від клітинного фонду донорів водню. Тому зрив роботи антиокиснювальної системи може бути викликаний блокуванням процесів, що постачають водень [5].

Таблиця 2 – Показники глутатіонової системи щурів за умов гемічної гіпоксії та введення яктону

Показники	Контроль (нормоксія), n=8	Гемічна гіпоксія, n=8	Гемічна гіпоксія+яктон, n=6
Глутатіон, мкмоль/мг білка	Печінка		
	13,38±0,42	8,82±0,24*	12,42±0,42**
	Міокард		
	4,35±0,26	2,82±0,07*	3,44±0,17*,**
	Легені		
7,28±0,18	4,17±0,09*	7,76±0,15**	
Мозок			
9,84±0,16	6,98±0,07*	8,91±0,07*,**	
Глутатіонредуктазна активність, нмоль NADPH/1 мг білка за 1 хв	Печінка		
	28,42±0,24	18,38±0,42*	26,37±0,31*,**
	Міокард		
	10,41±0,28	5,19±0,35*	7,50±0,23*,**
	Легені		
11,62±0,15	6,88±0,19*	10,94±0,18*,**	
Мозок			
12,33±0,75	4,58±0,11*	9,97±0,13*,**	
Глутатіонпероксидазна активність, мкмоль глутатіону/1 мг білка за 1 хв	Печінка		
	5,51±0,12	3,92±0,06*	4,65±0,12*,**
	Міокард		
	5,27±0,08	4,19±0,05*	5,05±0,08**
	Легені		
4,53±0,21	2,82±0,05*	3,78±0,17*,**	
Мозок			
2,91±0,07	1,08±0,09*	3,05±0,04**	

При дії високої концентрації натрію нітриту спостерігаються пригнічення окисно-відновних процесів у мітохондріях, зниження активності ряду дегідрогеназ (сукцинатдегідрогенази, NADH-дегідрогенази тощо), порушення окиснення субстратів. Відновлення NO_2^- у NO відбувається внаслідок акцептування електронів з термінальної ділянки дихального ланцюга мітохондрій, при цьому функцію донора електронів для NO_2^- виконує цитохромоксидаза мітохондрій [14]. Усе це призводить до роз'єднання окисного фосфорилування та, як наслідок, до енергетичного дефіциту.

За таких умов введення в організм похідних бурштинової кислоти, що, як відомо, здатна підсилювати енергопродукцію дихального ланцюга мітохондрій за допомогою активації компенсаторних метаболічних потоків, одним з яких є сукцинатоксидазний шлях окиснення, забезпечує поповнення цитоплазматичного фонду відновлених NAD, NADP, прискорення утворення АТФ, стабілізацію мембранного потенціалу мітохондрій та клітинних мембран тощо [4, 11]. Наявність шляхів обміну електронами між мікосомальними та мітохондріальними окиснювальними системами [2] дозволяє припустити, що активація яктоном

мітохондріальних функцій призводить до активації мікосомального окиснення й інтенсифікації процесів детоксикації.

Імовірно, всі ці процеси сприяють оптимізації прооксидно-антиоксидного гомеостазу організму, що і дозволяє використовувати яктон як коректор метаболічних порушень за умов гострої гемічної гіпоксії.

ВИСНОВКИ. 1. За умов гемічної гіпоксії (підшкірне введення водного розчину натрію нітриту в дозі 60 мг/кг) в печінці, міокарді, легенях та головному мозку щурів спостерігаються виразні порушення прооксидно-антиоксидного гомеостазу, які проявляються підвищенням рівня ТБК-активних продуктів, зниженням вмісту відновленого глутатіону та супероксиддисмутазної, глутатіонредуктазної і глутатіонпероксидазної активності. Каталазна активність при цьому достовірно не змінюється.

2. Профілактичне (за 30 хв до введення натрію нітриту) внутрішньочеревне введення яктону в дозі 140 мг/кг сприяє зменшенню зумовлених гемічною гіпоксією порушень прооксидно-антиоксидного гомеостазу в печінці, міокарді, легенях та головному мозку тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиол. чел. – 1990. – **16**, № 3. – С. 131-149.
2. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975. – 326 с.
3. Барабой В.А., Сутовой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – 420 с.
4. Бурбелло А.Г., Денисенко П.П., Слесарев В.Н. К механизму защитного действия антиоксидантов при гемической гипоксии, вызванной натрия нитритом // Антиоксиданты. – М.: Наука, 1991. – Вып. 27. – С. 89-99.
5. Воскресенский О.Н., Жутаев И.А., Бобырев В.Н. и др. Антиоксидантная система, онтогенез и старение // Вопр. мед. хим. – 1982. – № 1. – С. 4-27.
6. Ломоносова Е.Е., Пикулев А.Г., Курченко В.П. Механизмы антиоксидантной защиты печени крыс при действии ароматических аминов // Биохим. – 1992. – **57**, № 7. – С. 1077-1082.
7. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М. Середенко. – К.: Наукова думка, 1987. – 200 с.

8. Пат. 21966 Україна, МКИ С07С 69/40, С07С 87/127, А61К 31/22. Сукцинат моно[(2-диметил-аміно)етилового ефіру] янтарної кислоти, який має адаптогенну та стреспротективну активність / М.О. Лозинський, Ю.Г. Бобков, А.П. Шиванюк та ін. (Україна). – Опубл. 30.04.98. – Бюл. № 2. – 3 с.
9. Проскуряков С.Я., Коноплянников А.Г., Иванников А.М. и др. Биология окиси азота // Усп. совр. биол. – 1999. – **119**, № 4. – С. 380-395.
10. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // Вопр. мед. хим. – 1988. – № 2. – С. 2-11.
11. Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пущино, 1976. – 233 с.
12. Шугалей И.В., Целинский И.В., Малинина Т.В. О токсическом действии нитрита натрия // Гиг. и сан. – 1991. – № 4. – С. 49-53.
13. Aebi H. Catalasa // Methods of enzymatic analysis / Ed. by H.U. Bergmeyer. – Wienhlim, 1983. – **3**. – P. 277-282.
14. Brudvig G.W., Stevens T.H., Chan S.J. Reactions of nitric oxide with cytochrom c oxidase // Biochem. – 1980. – **19**, № 23. – P. 5275-5280.
15. Carlberg I., Mannervik B. Glutathion reductase // Methods of enzymology / Ed. by A. Meister. – N.-Y.:

Academic Press, 1985. – **113**. – P. 484-490.

16. Doyle M.P., Pickering R.A., Dykstra R.L. et al. Involvement of peroxide and superoxide in the oxidation of hemoglobin by nitrite // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1982. – **105**, № 1. – P. 127-132.

17. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – **193**, № 1. – P. 256-275.

18. Mistra H., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of Epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* –

1972. – **247**, № 10. – P. 3170-3175.

19. Niehans W.G., Samuelsson B. Lipid peroxidation // *Methods of enzymology* / Ed. by S. Fleischer, L. Packer. – San-Francisco–London: Academic Press, 1978. – **52**. – P. 306-310.

20. Olinescu R., Nita S. Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity // *Rev. Roum. Biochem.* – 1973. – **10**, № 2. – P. 119-129.

21. Sedlak J., Lindsay H. Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // *Anal. Biochem.* – 1968. – **25**. – P. 192-205.

ВЛИЯНИЕ ЯКТОНА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

**О.А. Гончар, М.М. Середенко¹, С.А. Олейник²,
В.В. Степаненко, М.О. Лозинский, И.И. Синицкая**

*ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА НАН УКРАИНЫ, КИЕВ¹
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ УКРАИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ, КИЕВ²
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ, КИЕВ*

Резюме

Исследовали влияние производного янтарной кислоты яктон на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной системы в тканях крыс при острой гемической гипоксии, обусловленной введением натрия нитрита. Установлено, что введение яктон за 30 мин до гипоксического влияния значительно уменьшает содержание вторичных продуктов ПОЛ, повышает супероксиддисмутазную активность, активность ферментов глутатионовой системы (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы), содержание восстановленного глутатиона при незначительных изменениях активности каталазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: яктон, гемическая гипоксия, прооксидно-антиоксидный гомеостаз.

INFLUENCE OF YAKTON ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM OF ORGANISM AT ACUTE HEMATIC HYPOXY

**O.A. Gonchar, M.M. Seredenko¹, S.A. Oliynyk²,
V.V. Stepanenko, M.O. Losinsky, I.I. Sinitska**

*INSTITUTE OF PHYSIOLOGY BY O.O. BOHOMOLET'S OF NAS OF UKRAINE, KYIV¹
MEDICAL INSTITUTE OF THE UKRAINIAN ASSOCIATION OF FOLK MEDICINE, KYIV²
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY OF NAS OF UKRAINE, KYIV*

Summary

The influence of an amber acid derivative yakton on lipid peroxidation (LPO) processes and of antioxidant system status in rat tissues at acute hematic hypoxia, caused by sodium nitrite injection is investigated. It is established, that the yakton introduction for 30 min up to hypoxic influence considerably reduces the contents of secondary LPO products, raises superoxide dismutase activity, activity of glutathione system enzymes (glutathione reductase, glutathione peroxidase), contents of reduced glutathione, at insignificant changes of catalase activity.

KEY WORDS: yakton, hematic hypoxia, prooxidative-antioxidative homeostasis.

Отримано 9.01.2002 р.

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

ВПЛИВ СОЛЯНОКИСЛОГО ГІДРАЗИНУ НА АКТИВНІСТЬ НАДФН- ТА АСКОРБАТЗАЛЕЖНОГО ПОЛ У МІКРОСОМАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

І.М. Кліщ, Я.І. Гонський, М.М. Корда

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У модельних експериментах *in vitro* досліджено активність НАДФН- та аскорбатзалежного ПОЛ в умовах інкубації мікосом гепатоцитів щурів різного віку із солянокислим гідразиним. Встановлено, що інкубація із солянокислим гідразиним супроводжується пригніченням активності НАДФН-залежного ПОЛ, що найбільш виражено у тварин 18-24-місячного віку. Інтенсивність аскорбатзалежного ПОЛ в аналогічних умовах зростає максимально у щурів 3-місячного віку. Зроблено висновок, що метаболічна трансформація монооксигеназною цитохром Р-450-залежною системою ендоплазматичного ретикулума не є провідною ланкою активації процесів ліпоперекиснення в гепатоцитах за умови інтоксикації солянокислим гідразиним.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: токсичне ураження печінки, солянокислий гідразин, мікосомы, НАДФН-залежне ПОЛ, аскорбатзалежне ПОЛ, вікові особливості.

ВСТУП. Механізм гепатотоксичної дії солянокислого гідразину, незважаючи на значну кількість досліджень, до кінця не з'ясовано. За даними ряду авторів [1, 7, 8], одним з можливих механізмів його пошкоджувального впливу є активація процесів ліпопероксидації. Утворення вільнорадикальних метаболітів ксенобіотиків та генерація активних форм кисню здійснюються в основному в процесі їх біотрансформації за участю цитохром Р-450-залежних монооксигеназ [1, 3]. Однак існують вікові особливості функціонування мікосомальної монооксигеназної системи [4, 5, 6], що може впливати на активність радикалоутворення.

Виходячи з вищенаведеного, ми поставили собі за мету дослідити активність НАДФН- та аскорбатзалежної систем ПОЛ у мікосомах тварин різних вікових груп за умов їх інкубації із солянокислим гідразиним – типовим гепатотропним ксенобіотиком стеатогенної дії [2, 8].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Мікосомы з печінки тварин виділяли методом низькошвидкісного центрифугування за методом [9] в модифікації В.В. Лемешко [5]. Концентрацію мікосомального білка визначали за Лоурі [10].

© І.М. Кліщ – к.м.н., Я.І. Гонський – д.м.н., проф., М.М. Корда – д.м.н., проф., 2002.

Активність НАДФН- та аскорбатзалежного ПОЛ визначали за швидкістю нагромадження ТБК-активних продуктів [3]. Склад реакційного середовища: 50 мМ тріс-НСІ (рН=7,4), 160 мМ КСІ, 10 мг/мл мікосомального білка, 1 мг/мл солянокислого гідразину. Кінцевий об'єм середовища – 2 мл. За неферментативного (аскорбатзалежного) ПОЛ у середовище додатково вводили 2,5 мкМ $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,2 мМ аскорбінової кислоти; за ферментативного (НАДФН-залежного) – 1 мМ НАДФН, 20 мМ нікотинаміду, 4 мМ АДФ і 2,5 мкМ $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Суміш інкубували при 37 °С протягом 30 хв за постійного струшування. Результати обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження представлено у таблицях 1, 2 та на рисунку 1. Аналізуючи їх, можна стверджувати, що інкубація мікосом із солянокислим гідразиним супроводжується пригніченням, порівняно з інтактними мікосомами, інтенсивності утворення ТБК-активних продуктів в умовах активації окиснення НАДФН. Через 10 хв інкубації у молодих тварин показник нагромадження останніх був

на 24,6 %, дорослих – 24,2 %, а старих – 23,9 % нижчим, ніж аналогічні показники інтактних мікросом.

Через 20 хв інкубації найбільше пригнічення спостерігалось у мікросомах тварин 18-24-місячного віку. В них показник накопичення ТБК-активних продуктів становив 75,2 % від аналогічного показника інтактних мікросом, тоді як у дорослих – 76,6 %, молодих – 81,9 %. Аналогічна тенденція збереглась і через 30 хв інкубації. Таким чином, солянокислий гідрозин пригнічує НАДФН-залежний ланцюг транспорту електронів ендоплазматичного ретикула, причому найбільш виражено у щурів 18-24-місячного віку. Оскільки для функціонування ферментативного ланцюга ПОЛ у мікросомах необхідним компонентом є цитохром Р-450, то причиною інгібування цього процесу може бути інактивація гемопротейну солянокислим гідрозином, оскільки доведено, що останній може утворювати стійкі комплекси внаслідок ковалентної взаємодії, викликаючи незворотну інактивацію цитохрому Р-450. Можливий також інший механізм, пов'язаний з утворенням азоті діазенових сполук – продуктів розпаду гідрозину, котрі також здатні взаємодіяти з гемовою ділянкою цитохрому Р-450. Розпад цих комплексів супроводжується алкілуванням гемів і, відповідно, інактивацією мікросомальних гемопротейнів.

Дослідження активності аскорбатзалежного ПОЛ показало протилежний результат. Інтенсивність генерації ТБК-активних продуктів мікросомами, інкубованими із солянокислим гідрозином, зростала порівняно з інтактними (табл. 2). Ймовірною причиною цього є виражені відновлювальні властивості гідрозину, що може бути джерелом відновлювальних еквівалентів для ініціаторів вільнорадикальних процесів.

У відсотковому відношенні найбільш інтенсивне зростання відмічено у тварин 3-місячного віку, тоді як у старих воно було недостатнім, що можна пояснити зниженням концентрації та здатності мембранних фосfolіпідів до окиснення.

Таким чином, ініціація ферментними системами ендоплазматичного ретикула процесів ліпопероксидації не є провідною ланкою у патогенезі токсичного ураження солянокислим гідрозином. Однак система цитохрому Р-450 не є єдиним шляхом метаболізму гідрозину та його похідних. В окиснювальному метаболізмі гідрозину, як показано [1], можуть брати участь також мітохондріальна моноаміноксидаза, ФАД-вмісна монооксигеназа, простагландинсинтетаза, де як проміжний метаболіт утворюється супероксидний аніонрадикал, що може спричинити активацію ліпоперекиснення.

Таблиця 1 – Активність НАДФН-залежного окиснення ліпідів у мікросомах печінки щурів різних вікових груп за присутності в середовищі інкубації солянокислого гідрозину ($M \pm m$; $n=5$)

Групи тварин	Вихідний рівень (без НАДФН)	НАДФН-залежне ПОЛ, ммоль ТБК-активних продуктів/кг білка (інтактні мікросоми)			НАДФН-залежне ПОЛ, ммоль ТБК-активних продуктів/кг білка (інкубація із солянокислим гідрозином)		
		Тривалість інкубації, хв			Тривалість інкубації, хв		
		10	20	30	10	20	30
3-міс.	4,32±0,21	6,92±0,41*	8,58±0,58*	12,16±0,52*	5,22±0,53	7,03±0,76	8,96±0,63**
8-10-міс.	3,26±0,16	4,79±0,34*	6,21±0,32*	8,72±0,41*	3,68±0,28**	4,76±0,35**	5,96±0,43**
18-24-міс.	2,68±0,17	3,58±0,22	4,36±0,31*	6,14±0,29*	2,76±0,28	3,28±0,34**	4,12±0,28**

Примітка. * – різниця достовірна відносно вихідного рівня тварин відповідної вікової групи;

** – різниця достовірна відносно показників, отриманих при інкубації мікросом з НАДФН.

Таблиця 2 – Активність аскорбатзалежного перекисного окиснення ліпідів у мікросомах печінки щурів різних вікових груп за присутності в інкубаційному середовищі солянокислого гідрозину ($M \pm m$; $n=5$)

Групи тварин	Вихідний рівень (без аскорбату)	Аскорбатзалежне ПОЛ, ммоль ТБК-активних продуктів/кг білка (інтактні мікросоми)			Аскорбатзалежне ПОЛ, ммоль ТБК-активних продуктів/кг білка (інкубація із солянокислим гідрозином)		
		Тривалість інкубації, хв			Тривалість інкубації, хв		
		10	20	30	10	20	30
3-міс.	4,42±0,21	13,35±0,77*	18,38±0,94*	21,57±0,95*	15,89±0,68**	23,28±0,92**	26,21±0,98**
8-10-міс.	3,36±0,19	10,26±0,66*	14,88±0,73*	17,32±0,76*	12,67±0,81**	17,24±0,84**	19,11±0,91
18-24-міс.	2,72±0,13	7,58±0,52*	9,34±0,63*	11,38±0,64*	7,86±0,62	10,41±0,73	11,88±0,83

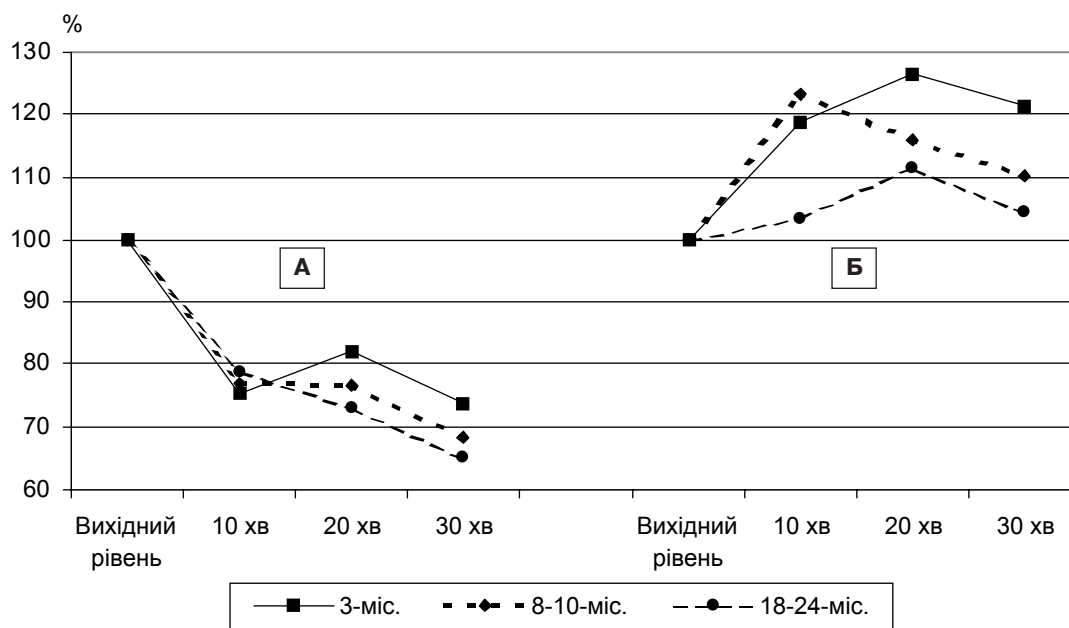


Рис. 1. Динаміка нагромадження ТБК-активних продуктів мікросомами печінки щурів різних вікових груп за умови інкубації з НАДФН (А) та аскорбатом (Б) у присутності в середовищі інкубації солянокислого гідразину.

ВИСНОВКИ. 1. Інкубація мікросом гепатоцитів із солянокислим гідразиним супроводжується пригніченням НАДФН-залежного (максимально у тварин 18-24-місячного віку) та активацією аскорбатозалежного (максимально у тварин 3-місячного віку) ПОЛ.

2. Метаболічна трансформація монооксигеназною цитохром Р-450-залежною системою ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів не є провідною ланкою активації процесів ліпопереокиснення за умови інтоксикації солянокислим гідразиним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авакян А.Х. Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. Активные формы кислорода как ключевые агенты в механизме токсичности // Фармакол. и токсикол. – 1990. – **53**, № 1. – С. 70-73.
2. Блюгер А.Ф., Карташова А.Я. Моделирование патологических процессов в печени. // В кн.: Экспериментальная патология печени. – Рига: Зинатне, 1983. – С. 9-16.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
4. Лемешко В.В., Калиман П.А., Никитченко Ю.В. Перекисное окисление липидов в постъядерной и микросомальной фракциях гомогенатов печени крыс при старении организма // Биохим. – 1981. – **46**, № 4. – С. 620-627.
5. Лемешко В.В. Система микросомального окисления при развитии и старении организма // Биохим. – 1980. – **46**, № 11. – С. 1964-1969.

6. Парамонова Г.И. Возрастные особенности системы микросомального окисления печени крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Киев, 1983. – 24 с.
7. Эрлете Д.Л., Горштейн Э.С., Дудник Л.Б. Влияние введения солянокислого гидразина на перекисное окисление липидов и содержание цитохрома Р-450 в микросомах печени крыс // В кн.: Изменение липидного обмена при патологии внутренних органов. – Рига: Зинатне, 1987. – С. 136-141.
8. Lamb R.G., Williams W.L. Effect of hydrazine exposure on hepatic triacylglycerol biosynthesis // Biochem. Biophys. Acta. – 1979. – **574**, № 3. – P. 440-447.
9. Shenkman J.B., Cinti D.L. Preparation of microsomes with calcium // Meth. of Enzymol. – 1974. – **52**. – P. 83-89.
10. Lowry O.H., Rosenbrough N., Jarr L. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 1. – P. 265-275.

ВЛИЯНИЕ СОЛЯНОКИСЛОГО ГИДРАЗИНА НА АКТИВНОСТЬ НАДФН- И АСКОРБАТЗАВИСИМОГО ПОЛ В МИКРОСОМАХ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

И.Н. Клищ, Я.И. Гонский, М.М. Корда

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В модельных экспериментах *in vitro* исследована активность НАДФН- и аскорбатзависимого ПОЛ в условиях инкубации микросом гепатоцитов крыс разного возраста с солянокислым гидразином. Установлено, что инкубация с солянокислым гидразином сопровождается угнетением активности НАДФН-зависимого ПОЛ, наиболее выраженным у животных 18-24-месячного возраста. Интенсивность аскорбатзависимого ПОЛ в аналогичных условиях возрастает максимально у крыс 3-месячного возраста. Сделан вывод, что метаболическая трансформация монооксигеназной цитохром Р-450-зависимой системой эндоплазматического ретикулула не является ведущим звеном активации процессов липопереокисления в гепатоцитах при условии интоксикации солянокислым гидразином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсичное поражение печени, солянокислый гидразин, микросомы, НАДФН-зависимое ПОЛ, аскорбатзависимое ПОЛ, возрастные особенности.

INFLUENCE OF HYDRAZINE HYDROCHLORIDE ON THE ACTIVITY OF NADPH- AND ASCORBAT-DEPENDENT POL IN LIVER MICROSOMES OF DIFFERENT-AGE RATS

I.M. Klishch, Ya.I. Honsky, M.M. Korda

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

At the model experiments *in vitro* the activity of NADPH- and ascorbat-dependent POL in circumstances of an incubation of microsomes of hepatocytes at rats of different age with hydrazine hydrochloride was explored. It was fixed, that the incubation with hydrazine hydrochloride is accompanied by an oppression of the activity of NADPH-dependent POL, that is most expressed at rats of 18-24-monthly age. The intensity of ascorbat-dependent POL in similar conditions grows maximum at rats of 3-monthly age. The conclusion that metabolic transformation by monoxygenum cytochrome P-450-dependent system of microsomas is not a conducting part of activation of processes of lipoperoxidation in hepatocytes under condition of an intoxication by hydrazine hydrochloride is made.

KEY WORDS: toxic defeat of liver, hydrazine hydrochloride, NADPH-dependent POL microsomes, ascorbat-dependent POL, age features.

Отримано 03.06.2002 р.

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

ЗМІНИ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВІДОКРЕМЛЕНОЇ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА АЛКОГОЛІЗМ

Г.Х. Божко, А.П. Артемчук, В.С. Чурсіна, О.А. Артемчук
ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Дослідження перерозподілу 7 фракцій ліпопротеїнів, який спостерігається в результаті добової інкубації при температурі 37 °С сироватки крові хворих на алкоголізм на стадії інтоксикації (1-а група), у ранній (2-а група) та тривалішій (3-я група) періоди припинення вживання алкоголю, свідчить про повне пригнічення процесів перетворення ліпопротеїнів у хворих 2-ї і 3-ї груп та незначне сповільнення їх в осіб 1-ї групи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпопротеїни, сироватка крові, алкоголізм

ВСТУП. Дослідження ліпопротеїнів (ЛП) привертає пильну увагу завдяки тим важливим функціям, які вони виконують у життєдіяльності організму [6]. Зокрема, здійснюють транспорт холестеролу (ХС) і тригліцеридів (ТГ), механізми якого передбачають ферментативні перетворення ЛП та обмін ліпідними компонентами в кожному з двох основних класів та поміж ними. Інкубація сироватки крові *in vitro* дозволяє при аналізі ЛП виключити участь тканинних механізмів та з'ясувати процеси, що притаманні лише відокремленій сироватці [2]. Оpubліковано численні результати досліджень, які свідчать про інтенсивні зміни вмісту ЛП унаслідок вживання алкоголю чи у хворих на алкоголізм [1, 4, 7, 9].

Метою даної роботи було дослідити перерозподіл ЛП відокремленої сироватки крові хворих на алкоголізм на стадії інтоксикації та у певні періоди припинення вживання алкоголю.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджували сироватку крові 41 хворого на алкоголізм, переважно чоловічої статі, віком від 25 до 52 років. Контрольну групу склали 17 здорових донорів відповідного віку і статі, сироватка крові яких надана регіональною станцією переливання крові.

Хворих поділили на 3 майже рівнозначних за кількісною ознакою групи. Осіб 1-ї групи досліджували на тлі алкогольної інтоксикації у

стані сп'яніння на 3-12 добу запою. Наступну 2-у групу склали хворі, які знаходилися на етапі виходу із стану запою (1-3 день тверезості). Особи 3-ї групи характеризувалися тривалішим періодом тверезості, який перевищував 2 тижні утримання від вживання алкоголю.

Сироватку отримували шляхом центрифугування крові протягом 10 хвилин (3000 об/хв, 4 °С). Зразки сироватки поділяли на дві половини, одну з яких поміщали в холодильну камеру (від 0 до +2 °С), тим часом іншу витримували добу в термостаті при 37 °С. Вживали заходів запобігання бактеріальному забрудненню зразків [2].

Гель-електрофорез здійснювали за методом, який описано в роботі [2]. Визначали апоВ-вмісні ЛП: хіломікрони (ХМ), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛДНЩ), ліпопротеїни проміжної щільності (ЛПЩ) та ліпопротеїни низької щільності (ЛНЩ). До апоА-вмісних ЛП належали субфракції ліпопротеїнів високої щільності: ЛВЩ_{2в}, ЛВЩ_{2а}, ЛВЩ₃. Одержані дані опрацьовували, користуючись методом Стьюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Досліджували зміни вмісту фракцій ЛП відокремленої сироватки крові при її добовій інкубації при різній температурі. Перерозподіл ЛП за цих умов моделює процеси, які відбуваються саме у крові без участі тканинних механізмів, відображаючи дію ферментів перетворення ХС

і ТГ у складові білково-ліпідних комплексів. Дані, наведені в таблиці 1, являють собою відносні величини вмісту кожної фракції ЛП у сироватці крові після її інкубації при температурі 37 °С протягом 24 годин. Аби з'ясувати зміни, порівняно з величинами до інкубації, ці дані зіставляли з результатами кожної групи хворих, що спостерігалися в інтактній крові (%).

У здорових осіб (контроль) загальна кількість апоВ-вмісних ЛП не змінювалася (табл. 1). Відсутність змін суми фракцій зазначеного класу ЛП спостерігалася також у всіх досліджуваних групах хворих на алкоголізм. Те ж саме стосується апоА-вмісних ЛП, сумарна кількість яких ані в контролі, ані у хворих на алкоголізм достовірно не змінювалася. Отже, зазначимо, що в подальшому обговоренні йдеться лише про перерозподіл фракцій за відсутності змін загальної кількості ЛП.

Отримані результати свідчать про те, що за температурної інкубації сироватки крові здорових осіб кількість ЛДНЩ зменшувалася на 21,2 %. Більшою мірою знижувався рівень ЛПЩ (на 39,6 %). На відміну від цих фракцій ЛП, спостерігалася зростання на 33,3 % вмісту ЛНЩ.

Поміж апоА-вмісних ЛП у здорових осіб за температурної інкубації сироватки крові відбувалося зменшення кількості субпопуляцій ЛВЩ_{2b} і ЛВЩ₃ на 24,2 та 38,6 % відповідно. Тим часом на 33,6 % збільшувалася концентрація фракції ЛВЩ_{2a}. Отже, за інкубації сироватки крові *in vitro* також спостерігається перерозподіл і апоА-вмісних фракцій, а не лише апоВ-вмісних ЛП.

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що у хворих 1-ї групи на тлі алкогольної інтоксикації відбуваються якісно подібні до контролю зміни вмісту апоВ-вмісних ЛП. Спостерігаються так само, як у здорових осіб, зниження вмісту ЛПЩ та відповідне підвищення ЛНЩ. Тим часом кількісні відхилення – нагромадження ЛНЩ і, натомість, зниження вмісту ЛПЩ – не такі виражені, як у контролі. З цим узгоджуються результати визначення вмісту ЛДНЩ, кількість яких зменшується до 90,2 %, хоча ці зміни не досягають величини статистичної достовірності. На підставі одержаних результатів можна зробити висновок про те, що за умов алкогольної інтоксикації у відокремленій сироватці крові хворих на алкоголізм зберігаються процеси перетворення апоВ-вмісних ЛП, які, порівняно із здоровими особами, перебігають з дещо меншою інтенсивністю.

Отримані дані свідчать про те, що поміж апоА-вмісних ЛП унаслідок температурної інку-

бації не спостерігаються статистично достовірні зміни концентрації субпопуляцій ЛВЩ_{2b} і ЛВЩ_{2a}. Вміст ЛВЩ₃ складав 80,1 %, порівняно з величиною, яка характеризує інтактну сироватку, тобто знижувався. Отже, у стані алкогольної інтоксикації зберігаються механізми перетворення апоА-вмісних ЛП, але швидкість їх уповільнена, порівняно з контролем.

Результати численних досліджень свідчать про підвищення вмісту загального ХС ЛВЩ унаслідок вживання алкоголю. Водночас незаперечним є спостереження решти індивідуальних клінічних та біохімічних відмінностей у хворих на алкоголізм [1, 10]. Ці відомості є підставою для відокремлення від загальної групи хворих у стані алкогольної інтоксикації підгрупи осіб, які характеризувалися найвищою кількістю загальних апоА-вмісних ЛП. З'ясувалося, що за такою ознакою до підгрупи 1А можна віднести половину хворих (7 осіб з 14).

Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, у хворих досліджуваної підгрупи після температурної інкубації сироватки крові відбувається зниження кількості ЛВЩ₃ на 37,3 %. Кількість ЛП цієї субфракції *in vitro* у хворих майже дорівнювала значенню, яке спостерігалася у здорових осіб (62,7 та 62,4 % відповідно).

На підставі отриманих результатів можна вважати, що, принаймні, в частини хворих на алкоголізм у стані алкогольної інтоксикації інтенсивність перетворення ЛВЩ₃ не відрізняється від норми.

Намагання віднайти подібну ситуацію щодо перетворення ЛВЩ₃ поміж інших досліджуваних груп хворих виявилися марними. Важливо зазначити, що у 2-й групі досліджуваних хворих, тобто під час короткотривалого утримання від вживання алкоголю, лише 5 осіб характеризувалися підвищеною, порівняно з іншими хворими цієї ж групи, концентрацією суми апоА-вмісних ЛП та субфракції ЛВЩ₃. Тим часом у них не спостерігалася нормалізація перетворення ЛВЩ₃, тоді як унаслідок температурної інкубації кількість цієї фракції ЛП складала 82,4 %, себто не відрізнялася від кількості в загальній групі – 82,2 % (табл. 1). Що стосується осіб 3-ї групи, які більш тривалий період утримувалися від вживання алкоголю, то тут взагалі відсутні підстави для поділу хворих на підгрупи через те, що лише одному з них властивий високий вміст ЛВЩ₃.

Аналіз результатів дослідження змін вмісту ЛП унаслідок добової інкубації сироватки крові *in vitro* у хворих 2-ї і 3-ї груп дозволяє зробити висновок про незначні відмінності поміж апоА- та апоВ-вмісними фракціями. Статистично достовірно відхилення спостерігалася лише

Таблиця 1 – Перерозподіл фракцій ліпопротеїнів у сироватці крові хворих на алкоголізм після її інкубації протягом доби при температурі 37 °С (у % до значення інтактної сироватки крові до інкубації) (M±m)

Фракції ліпопротеїнів	Контроль n=17	Хворі на алкоголізм			
		1-а група n=14	1-а А група n=7	2-а група n=13	3-я група n=14
ХМ	98,6±5,0	87,9±4,0	105,5±5,0	105,0±5,0	104,2±5,0
ЛДНЩ	78,8±3,0*	90,2±6,0	108,6±5,0	110,3±5,0	102,4±5,0
ЛПЩ	60,4±2,0*	74,8±4,0*	92,7±4,0	80,6±3,0*	93,3±4,0
ЛНЩ	133,3±7,0*	126,8±6,0*	120,3±6,0*	115,5±6,0	110,2±6,0
ΣapoB	104,0±5,0	112,2±6,0	115,6±6,0	111,5±5,0	106,4±5,0
ЛВЩ _{2a}	75,8±3,0*	104,2±5,0	106,8±5,0	94,4±5,0	102,0±5,0
ЛВЩ _{2a}	133,6±7,0*	88,9±4,0	99,3±5,0	92,8±4,0	87,8±4,0
ЛВЩ ₃	62,4±3,0*	80,1±4,0*	64,0±2,0*	82,2±4,0*	81,8±4,0*
ΣapoA	93,5±5,0	90,1±5,0	99,3±5,0	90,0±5,0	89,5±5,0

Примітка. * – зміни достовірні (p<0,05), порівняно із значенням в інтактній сироватці крові (до інкубації).

стосовно ЛПЩ 2-ї групи та ЛВЩ₃ обох зазначених груп. Отже, одержані дані дають підставу припустити, що у хворих на алкоголізм на тлі синдрому позбавлення алкоголю під час ранньої та пізньої стадій перетворення ЛП у відокремленій сироватці крові *in vitro* майже не відбувається.

Опрацьований нами метод аналізу процесів прямого та зворотного транспорту ХС і ТГ з урахуванням міжквантинного обміну та механізмів перетворення фракцій ЛП відокремленої сироватки крові [2] раніше застосовували в серії досліджень обміну ліпідів при різноманітних неврологічних, психіатричних та соматичних захворюваннях [3, 4, 5]. На основі аналізу змін перерозподілу фракцій ЛП крові кожної зазначеної недуги можна зробити висновок про те, що винятково глибоке пригнічення систем перетворення ЛП відокремленої сироватки, яке характеризує синдром позбавлення алкоголю, відбувається лише у хворих на атеросклероз [4]. Це дає підставу говорити про неможливість, принаймні на основі дослідження ЛП, антиатерогенної запобіжної дії алкоголю [1].

Зіставлення результатів визначення вмісту ЛП відокремленої сироватки крові хворих на алкоголізм у стані інтоксикації, на стадії виходу із запою та в пору тривалішого періоду тверезості показує таке. У стані інтоксикації відбуваються процеси перетворення apoB- та apoA-вмісних ЛП, хоча з інтенсивністю дещо

зниженою, порівняно із здоровими особами. На відміну від цього, при утриманні від вживання алкоголю має місце суцільна відсутність перерозподілу фракцій ЛП. Це може свідчити про незначну активність ферментів, які каталізують перетворення ЛП у судинному руслі. Дане припущення узгоджується з даними літератури [9, 10]. Зважаючи на те, що у хворих за умов алкогольної інтоксикації функція зазначених ферментів активізується, можна вважати, що чинником їх стимуляції є етанол. Це підтверджується даними літератури, принаймні стосовно активності ліполітичних ферментів [8, 11]. Отже, з'ясовані особливості змін обміну ЛП можна розглядати як один із суто метаболічних компонентів виникнення залежності від алкоголю.

ВИСНОВКИ. 1. Перетворення apoB- та apoA-вмісних ліпопротеїнів відокремленої сироватки крові хворих на алкоголізм у стані інтоксикації якісно не відрізняється від перетворення у здорових осіб, тим часом за кількісними ознаками дещо уповільнюється. У половини хворих цієї групи, які відзначаються великою кількістю суми apoA-вмісних ліпопротеїнів, інтенсивність перетворення ЛВЩ₃ абсолютно не відрізняється від норми.

2. У хворих на алкоголізм на тлі синдрому позбавлення алкоголю під час ранньої та пізньої стадій майже не спостерігається перетворення ліпопротеїнів *in vitro*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Божко Г.Х., Волошин П.В. Обмін ліпопротеїнів плазми крові людини і тварин за дії етанолу // Укр. біохім. журн. – 1991. – 63, № 3. – С. 3-12.

2. Божко Г.Х., Кулабухов В.М. Перераспределение липопротеинов сыворотки крови, вызванное введением холестерина // Биохим. – 1993. –

58, № 10. – С. 1594-1603.

3. Божко Г.Х., Кулабухов В.М., Чурсіна В.С., Лапшина Л.А. Дослідження ліпопротеїнів сироватки крові осіб похилого віку, хворих на ДЕ гіпертонічної генези // Укр. вісн. психоневрол. – 2001. – **9**, в. 1 (26). – С. 113-115.

4. Божко Г.Х., Сапрун І.П., Кулабухов В.М., Чурсіна В.С. Особливості перетворення ліпопротеїнів у відокремленій сироватці крові хворих на атеросклероз та ожиріння // Укр. вісн. психоневрол. – 1999. – **7**, в. 4 (22). – С. 9-11.

5. Грищенко В.І., Мерцалова О.В., Чурсіна В.С., Божко Г.Х. Перерозподіл фракцій ліпопротеїнів сироватки крові у жінок з фізіологічною вагітністю та з вагітністю високого ризику // Укр. мед. час. – № 3 (17). – 2000. – С. 114-118.

6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. – Петербург:

Питер, 1999. – 512 с.

7. Chapman M., Nalhus B., Lapland P.H. Ethanol et lipoproteines en relation avec la foretion hepaticque // Ann. Nutr. Metab. – 1990. – **34**, № 1. – С. 53-55.

8. Karsenty C., Baraona E., Savolainen M.J. Effects of chronic ethanol intake on mobilization and excretion of cholesterol in baboons // J. Clin. Invest. – 1985. – **75**, № 3. – P. 976-986.

9. Sadurska B., Skalska-Hilgier E. Effect of two-week ethanol administration on lipoprotein lipase activity and blood serum lipids in the rat // Acta Physiol. Pol. – 1987. – **38**, № 5. – P. 433-438.

10. Savolainen M. J. How does alcohol raise HDL-cholesterol concentration? // Ann. Med. – 1990. – **22**, № 3. – P. 141-142.

11. Varbanov G. Lipid metabolism disorders in acute alcoholic hepatitis patients // Scr. Sci. Med. – 1986. – **23**, № 1. – P. 73-77.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ ИЗОЛИРОВАННОЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Г.Х. Божко, А.Ф. Артемчук, В.С. Чурсина, А.А. Артемчук
ИНСТИТУТ НЕВРОЛОГИИ, ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

Исследование перераспределения 7 фракций липопротеинов, которое наблюдается в результате инкубации в течение суток при температуре 37 °С сыворотки крови больных алкоголизмом на стадии интоксикации (1-я группа), в ранний (2-я группа) и более длительный (3-я группа) периоды прекращения приема алкоголя, свидетельствует о практически полном угнетении процессов превращения липопротеинов у больных 2-й и 3-й групп и незначительном замедлении их у больных 1 группы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липопротеины, сыворотка крови, алкоголизм.

CHANGES OF LIPOPROTEINS OF ISOLATED BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH ALCOHOLISM

G.Kh. Bozhko, A.F. Artemchuk, V.S. Chursina, A.A. Artemchuk
INSTITUTE OF NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND NARCOLOGY OF THE AMS OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

The investigation of redistribution of 7 lipoprotein fractions in the result of the blood serum incubation at 37 °C within 24 hours in patients with alcoholism in the intoxication stage (the 1st group), early (the 2nd group) and continuous (the 3rd group) periods of alcohol abolition testifies to practically complete depression of lipoprotein transformation processes in patients of the 2nd and 3rd groups and their insignificant retarding in patients of the 1st group.

KEY WORDS: lipoproteins, blood serum, alcoholism.

Отримано 6.11.2001 р.

Адреса для листування: Г.Х. Божко, вул. Героїв Праці, 4-г, кв. 37, Харків, 61068, Україна.

ЗАЛЕЖНІСТЬ АКТИВАЦІЇ ПОЛ І ЕФЕКТИВНОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ ГЛУТАПІРОНОМ ПРИ ЕМОЦІЙНОМУ СТРЕСІ ВІД ТИПОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ

К.С. Непорада, І.М. Скрипник, Л.М. Тарасенко, В.Є. Клуша¹
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА
УНІВЕРСИТЕТ ЛАТВІЇ, РИГА¹

На моделі гострого емоційно-больового стресу в щурів з різною стресостійкістю обґрунтовано антиокиснювальні властивості глутатіону, які здійснюються за рахунок гальмування стресорної активації процесів ліпопероксидації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стресостійкість, глутатіон, перекисне окиснення ліпідів.

ВСТУП. Дослідженню ролі підвищення інтенсивності ліпопероксидації в механізмі реалізації патогенних ефектів стресорних факторів присвячено велику кількість робіт. Але вони, в основному, виконані без урахування типологічних особливостей реактивності організму.

Пошук нових стреспротекторних засобів є актуальною проблемою. Новий препарат глутатіону, синтезований у Латвійському інституті органічного синтезу, являє собою динатрієву сіль (2-2,6-диметил-3,5-діетоксикарбоніл-1,4-дигідропіридил-4-карбоксамід) глутарової кислоти, містить структуру 1,4-дигідропіридину і глутамінової кислоти, приєднаної у вигляді натрієвої солі до дигідропіридинового кільця в положенні 4. Глутатіону притаманна антиаритмічна активність, протисудомні властивості [5], доведено його стреспротекторний ефект і антиокиснювальні властивості [4].

Мета нашого дослідження – з'ясувати залежність процесів ПОЛ у тканинах пародонта і шлунка та впливу на них глутатіону від типу реагування тварин при гострому емоційному стресі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проведено на 125 щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 150-200 г, які знаходились на стандартній дієті. Гострий емоційно-больовий стрес (ЕБС) моделювали за методом [13]. Індивідуально-типологічні особливості поведінки тварин і прогностичну оцінку їх стресо-

© К.С. Непорада – к.м.н., І.М. Скрипник – к.м.н., Л.М. Тарасенко – д.м.н., проф., В.Є. Клуша – д.м.н., проф., 2002.

стійкості визначали на підставі тесту “відкрите поле” і факторно-аналітичного методу [6]. Це дало можливість на основі індивідуальних значень виділених факторів, що відображають особливості поведінки і нервової регуляції, поділити тварин на два типи: стресостійких і нестійких до стресу. Контролем до кожної групи були тварини відповідного типу реагування. Забій тварин проводили через 2 години після закінчення відтворення стресу під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно). Об'єктами дослідження були м'які тканини пародонта і слизова оболонка шлунка (СОШ). Процеси перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом у тканинах малонового діальдегіду (МДА) [8], антиоксидний захист – за активністю супероксиддисмутази (СОД) [2] і каталази [1]. Глутатіон вводили внутрішньочеревно в дозі 1 мг/кг маси тіла за 3 години до відтворення емоційного стресу. Отримані результати обробляли статистично, використовуючи критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Гострий ЕБС супроводжується підвищенням концентрації кінцевого продукту ліпопероксидації МДА в тканинах пародонта і СОШ щурів обох типів реагування (табл. 1). Ступінь активації ПОЛ у СОШ нестійких до стресу щурів був достовірно вищим ($p < 0,05$), порівняно із стресостійкими тваринами. Одночасно в групі нестійких до стресу щурів у гомогенаті тканин пародонта і шлунка в середньому в два рази знизилась активність антиоксидного ферменту – СОД,

Таблиця 1 – Показники вільнорадикального окиснення тканин пародонта і СОШ у щурів з різною стресостійкістю і під впливом глутатіону ($M \pm m$)

№	Групи тварин Показники	Типи	
		Не стійкі	Стресостійкі
1	Інтактні		
	Пародонт		
	- МДА, мкмоль/г	25,3±4,2 (8)	27,8±3,6 (8)
	- каталаза, мкат/г	2,85±0,33 (8)	2,87±0,50 (7)
	- СОД, ум. од.	23,5±2,8 (7)	25,3±1,9 (8)
	СОШ		
- МДА, мкмоль/г	15,8±3,5 (8)	17,5±3,2 (8)	
- каталаза, мкат/г	2,65±0,83 (8)	2,82±0,42 (7)	
- СОД, ум. од.	20,5±2,5 (7)	22,3±2,1 (8)	
2	Гострий ЕБС		
	Пародонт		
	- МДА, мкмоль/г	80,5±2,9* (9)	79,6±3,5 *(8)
	- каталаза, мкат/г	2,24±0,53 (8)	2,63±0,34 (7)
	- СОД, ум. од.	10,8±2,5 *(8)	20,8±1,8 (9)
	СОШ		
- МДА, мкмоль/г	68,5±2,6* (9)	59,5±2,8 *(8)	
- каталаза, мкат/г	2,54±0,48 (8)	2,45±0,84 (7)	
- СОД, ум. од.	11,9±2,6 *(8)	20,5±1,9 (9)	
3	Глутатіон (контроль)		
	Пародонт		
	- МДА, мкмоль/г	23,7±3,9 (9)	27,6±2,8 (9)
	- каталаза, мкат/г	3,01±0,36 (8)	2,99±0,56 (7)
	- СОД, ум. од.	21,3±2,1 (7)	19,8±1,9 (8)
	СОШ		
- МДА, мкмоль/г	20,7±2,9 (9)	22,6±2,5 (9)	
- каталаза, мкат/г	2,94±0,26 (8)	2,85±0,46 (7)	
- СОД, ум. од.	19,4±2,2 (7)	19,7±2,1 (8)	
4	Глутатіон+гострий ЕБС		
	Пародонт		
	- МДА, мкмоль/г	30,5±4,1** (9)	27,8±2,6** (9)
	- каталаза, мкат/г	3,06±0,64 (8)	2,75±0,44 (8)
	- СОД, ум. од.	22,4±2,3** (8)	24,5±2,1 (8)
	СОШ		
- МДА, мкмоль/г	28,4±3,5** (9)	22,8±2,5** (9)	
- каталаза, мкат/г	2,96±0,54 (8)	2,45±0,34 (8)	
- СОД, ум. од.	20,4±2,1** (8)	22,5±2,4 (8)	

Примітка. 1. У дужках зазначено кількість тварин.
2. * – $p_{1,2} < 0,05$; ** – $p_{2,4} < 0,05$.

тоді як у стійких до стресу тварин активність даного ферменту в досліджуваних тканинах майже не змінювалась, порівняно з контролем (табл. 1). Активність каталази у стійких і нестійких до стресу тварин під дією стресорного фактора не відрізнялась від контрольних величин. Отже, є підстави вважати, що антиоксидний захист тканин за умов стресорної активації ПОЛ залежить від типу реагування щурів.

Відомо, що активація ПОЛ викликає модифікацію біомембран, порушення білково-ліпідних взаємовідношень та зміну активності мембранозв'язаних ферментів, які беруть участь у метаболізмі та регуляції функції клітин [4, 12, 14]. Обґрунтовано мембранотропну та антиокиснювальну дію похідних 1,4-дигідропіридину,

яка реалізується шляхом їх взаємодії з білковими структурами мембран. Зв'язуючи певні функціональні групи білків, дані сполуки попереджають їх взаємодію з іонами заліза і тим самим знижують кількість центрів радикалоутворення та інгібують реакції ініціації ПОЛ [4].

З урахуванням фармакологічних властивостей похідних 1,4-дигідропіридину ми досліджували вплив глутатіону на процеси ПОЛ у тканинах пародонта і шлунка при гострому стресі. Активація вільнорадикальних процесів є провідним механізмом стресорного ушкодження тканин пародонта і шлунка [7, 9, 10].

Встановлено, що сам глутатіон не впливає на показники ПОЛ в гомогенаті досліджуваних тканин (табл. 1), але на його тлі чітко виражений стрес-протекторний ефект, про що

свідчить зменшення в 2,7 рази вмісту МДА у тканині пародонта і в 2,4 рази в гомогенаті СОШ нестійких до стресу тварин, порівняно із стресованими щурами відповідного типу реагування (табл. 1). Препарат сприяв також нормалізації зниженої за умов стресу активності СОД у тканинах тварин нестійкого типу. У стійких до стресу щурів глутапірон також усунув підвищення вмісту МДА в досліджуваних тканинах.

Раніше нами встановлено типологічні особливості виразкового ураження шлунка та активації резорбції кісткової тканини пародонта при стрес-синдромі, які значною мірою зумовлені порушенням гомеостазу сполучнотканинних структур даних органів [11]. Можна припустити, що стресорна активація ПОЛ ініціює ушкодження основної речовини сполучної тканини, яка відзначається послабленим, порівняно з іншими тканинами, антиоксидним захистом [3].

Отже, глутапірон володіє вираженим антиокиснювальним впливом, що дозволяє віднести його до ефективних стреспротекторних засобів.

ВИСНОВКИ. 1. Гострий емоційно-больовий стрес підвищує активність ліпопероксидації в тканинах пародонта і шлунка залежно від типу реагування – більшою мірою виражена активація ПОЛ у тварин нестійкого типу, порівняно із стійким типом реагування.

2. Глутапірон, похідний 1,4-дигідропіридину, здійснює стреспротекторний ефект на тканини пародонта і шлунка за рахунок гальмування стресорної активації процесів ліпопероксидації.

Автори висловлюють щире вдячність професору Г. Дубуру – керівникові лабораторії Латвійського інституту органічного синтезу – за надання препарату глутапірону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
2. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных функций на аутоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биол. – 1976. – № 1. – С. 33-34.
3. Герасимов А.М. Антиокислительная ферментная система цитозоля животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1981. – 19 с.
4. Губский Ю.И., Горюшко А.Г., Литвинова Н.В. и др. Антиокислительные свойства и мембранотропное действие некоторых производных 1,4-дигидропиридина // Укр. біохім. журн. – 1999. – **71**, № 4. – С. 35-39.
5. Карпова М.Н., Германе С.К., Цебер Г. и др. Противосудорожные свойства глутапирона – производного нового типа – аминокислотосодержащих 1,4-дигидропиридинов // Бюл. эксперим. биол. – 1993. – № 9. – С. 283-285.
6. Майоров О.Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1988. – 45 с.
7. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод опре-

деления малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // В кн.: Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

9. Тарасенко Л.М., Скрипник И.Н., Непорада К.С. Параллелизм метаболических нарушений в тканях желудка и пародонта при стрессорных воздействиях // Бюл. эксперим. биол. – 2000. – № 7. – С. 31-35.

10. Тарасенко Л.М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1985. – 33 с.

11. Тарасенко Л.М., Скрипник И.М., Непорада К.С. та ін. Ушкодження сполучнотканинних структур як провідний патогенетичний механізм стрес-синдрому // Мед. хім. – 2002. – **3**, № 2. – С. 26-30.

12. Тимочко М.Ф., Алексевич Я.И., Ботков Ю.Г. О некоторых механизмах жизнеобеспечения у высокорезистентных животных // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1991. – № 2. – С. 28-29.

13. Desiderato O., MacKinnon J., Nisson N. Development of gastric ulcers in rats following stress termination // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1974. – **87**, № 4. – P. 208-214.

14. Kovacs P., Juranck I., Stankovicova T., Svec P. Lipid peroxidation during acute stress // Pharmazie. – 1996. – **51**, № 1. – P. 51-53.

ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВАЦИИ ПОЛ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ГЛУТАПИРОНОМ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ ОТ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА

К.С.Непорада, И.Н.Скрипник, Л.М.Тарасенко, В.Е. Клуша¹
УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА
УНИВЕРСИТЕТ ЛАТВИИ, РИГА¹

Резюме

На модели острого эмоционально-болевого стресса у крыс с различной стрессоустойчивостью обоснованы антиокислительные свойства глутапирона, которые осуществляются за счет торможения стрессорной активации процессов липопероксидации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стрессоустойчивость, глутапирон, перекисное окисление липидов.

DEPENDENCE OF LIPID PEROXIDATION ACTIVATION AND GLUTAPIRONE CORRECTION ON TYPOLOGICAL PECULIARITIES OF THE ORGANISM REACTION AT EMOTIONAL STRESS

K.S. Noporada, I.M. Skrypnyk, L.M. Tarasenko, V.E. Klusha¹
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA
UNIVERSITY OF LATVIA, RYGA¹

Summary

Antioxydation features of Glutapirone have been substantiated on the model of acute emotional and painful stress in rats with different stress resistance. They are realized due to inhibition of stress activation of lipoperoxidation processes.

KEY WORDS: stress resistance, Glutapirone, lipid peroxidation.

Отримано 29.11.2001 р.

Адреса для листування: Л.М. Тарасенко, Українська медична стоматологічна академія, кафедра біологічної хімії, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36024, 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

Медична хімія — т. 4, № 2, 2002

ВПЛИВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ “ФІБРАБЕТ” ТА МЕТАЛОКОМПЛЕКСУ ГІСТИДИНУ З МІДДЮ НА СТАН ДЕТОКСИКУЮЧОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ З ХІМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

С.С. Гранківська

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Ураження тварин 3- та 18-місячного віку нітритом натрію і тетрахлорметаном призводило до зниження активності монооксигеназної системи і підвищення вмісту малонового діальдегіду в печінці. Встановлено, що комбінована дія нітриту натрію та тетрахлорметану на організм тварин молодого і старшого віку зумовлювала більші зміни, порівняно з тільки нітритним ураженням. Введення ентеросорбенту “Фібрабет” та металокомплексу гістидинату міді викликало поліпшення цих показників у печінці отруєних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хімічне ураження печінки, детоксикуюча система, малоновий діальдегід, ентеросорбент “Фібрабет”, гістидинат міді, вік.

ВСТУП. Широке застосування нітратів потягнуло за собою різке зростання їх кількості в навколишньому середовищі, а в кінцевому результаті – збільшення нітритного навантаження на людину [4].

Майже всі ксенобіотики піддаються в печінці перетворенням під дією мікросомальних ферментів внаслідок окиснювальних, відновлювальних і гідролітичних реакцій [7]. Однак нерідко ці процеси призводять до утворення проміжних реакційноздатних активних метаболітів, продуктів неповного відновлення кисню, які хімічно модифікують макромолекули і стимулюють реакції перекисного окиснення [3]. Вільнорадикальні продукти метаболізму ксенобіотиків пошкоджують, перш за все, мембрани ендоплазматичного ретикулума, що призводить до зменшення вмісту цитохрому Р-450 [1].

У роботі наведено результати вивчення поєднаного впливу ентеросорбенту “Фібрабет” та металокомплексу гістидинату міді на стан детоксикуючої системи і переокиснення ліпідів тварин, уражених нітритом натрію і тетрахлорметаном.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях 3-

(статевонезрілі) та 18-місячного віку (старі), яких утримували на стандартному раціоні віварію. Інтоксикацію тварин нітритом натрію викликали шляхом дворазового внутрішньошлункового введення нітриту натрію в дозі 70 мг/кг маси тіла ($\frac{1}{3}$ ЛД₅₀) з інтервалом в одну добу. На тлі нітритної інтоксикації (на четверту добу після першого введення нітриту натрію) одноразово внутрішньошлунково вводили 50 % олійний розчин тетрахлорметану з розрахунку 0,25 мл на 100 г маси тіла щура. З метою корекції метаболічних порушень тварини щодоби, починаючи з першого дня введення нітриту натрію, одержували внутрішньошлунково ентеросорбент “Фібрабет” у дозі 1 г/кг та гістидинат міді в дозі 0,94 мг/кг (біотична доза міді в крові). Усіх піддослідних тварин поділили на чотири групи (по 6 у кожній): I – інтактні щури, II – уражені нітритом натрію, III – з комбінованим ураженням нітритом натрію та тетрахлорметаном, IV – ліковані “Фібрабетом” та гістидинатом міді. Декапітацію проводили під ефірним наркозом на 1, 4 та 7-му доби після останнього введення ксенобіотика. Предметом дослідження були гомогенат печінки і мікросоми, виділені з печінки. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за методикою [2]. Мікросоми ви-

© С.С. Гранківська, 2002.

діляли за методикою [6], визначення гідроксилазної та деметилазної активності проводили згідно з методикою [5].

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу з використанням коефіцієнта Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що в печінці старих здорових тварин з віком досліджувані показники детоксуючої системи зазнають зниження, порівняно з молодими щурами (табл. 1). Такі зміни, очевидно, відображають загальну тенденцію до зниження обміну речовин з віком.

У результаті досліджень встановлено також, що поєднана дія нітриту натрію та тетрахлорметану викликає більш суттєві зміни, порівняно з нітритним ураженням. Так, рівень деметилазної активності мікросом найбільшою мірою знижувався у тварин 3-місячного віку, причому максимальні зміни спостерігалися на 4-у добу при ураженні нітритом натрію (46 %), а при комбінованому ураженні – на 1-у добу (30,8 % від рівня інтактних). У щурів 18-місячного віку максимальні зміни відбувались на 7-у добу як при ураженні нітритом натрію, так і при комбінованому введенні токсинів, і, від-

повідно, становили 53 та 36,4 % (від рівня інтактних тварин) ($p < 0,05$).

При дослідженні швидкості гідроксилювання аніліну встановлено, що у тварин з нітритною інтоксикацією найменші показники відмічались на 4-у добу експерименту в молодих та на 7-у добу в старих щурів. Комбінація ж нітриту натрію та тетрахлорметану призвела до більш глибоких змін (34,8 % (3-місячні тварини) та 41,3 % (18-місячні) від рівня інтактних щурів ($p < 0,05$)).

За даними [3], зниження монооксигеназної активності цитохромів P-450 тісно корелює з підвищенням концентрації малонового діальдегіду та інших продуктів переокиснення ліпідів. Нами встановлено, що концентрація МДА в печінці протягом усього експерименту зростала, що вказує на те, що введення токсинів призвело до підвищення пероксидного окиснення ліпідів (рис. 1).

З метою корекції виявлених порушень ми застосували ентеросорбент "Фібрабет" та металокомплекс гістидинату міді. Після введення цих засобів ураженим тваринам (рис. 1) виявлено достовірне зниження вмісту МДА у всі терміни дослідження в печінці 3-місячних щурів при нітритному та комбінованому

Таблиця 1 – Динаміка активності мікросомального окиснення (мкмоль/(кг×хв)) у печінці тварин, уражених нітритом натрію і тетрахлорметаном, у процесі корекції ентеросорбентом "Фібрабет" та гістидинатом міді ($M \pm m$; $n=6$)

Вік	Показник		Група тварин						
			Інтактні	Уражені, доба експерименту					
				NaNO ₂	NaNO ₂ + CCl ₄	NaNO ₂	NaNO ₂ + CCl ₄	NaNO ₂	NaNO ₂ + CCl ₄
		1	4		7				
3-міс.	N-деметил. активність мікросом	уражені	16,22±0,45	11,01±0,64*	4,99±0,64*	7,46±0,63*	9,10±0,36*	10,94±0,70*	10,67±0,61*
		кориговані		9,58±0,93	8,00±0,80#	14,16±0,81#	12,04±1,11#	15,32±0,71#	13,34±1,24#
	p-гідроксил. активність мікросом	уражені	1,61±0,06	1,16±0,05*	0,56±0,06*	0,71±0,05*	0,89±0,05*	1,02±0,05*	1,08±0,07*
		кориговані		0,96±0,08#	0,80±0,14#	1,09±0,08#	1,00±0,11	1,42±0,08#	1,21±0,10
18-міс.	N-деметил. активність мікросом	уражені	8,07±0,35	6,64±0,63*	5,75±0,61*	4,99±0,64*	4,38±0,93*	4,31±0,81*	2,94±0,63*
		кориговані		7,80±1,12	6,78±0,80	6,37±0,80	4,24±0,93	7,05±1,00#	4,31±0,81#
	p-гідроксил. активність мікросом	уражені	0,75±0,04	0,62±0,06*	0,59±0,07*	0,44±0,06*	0,40±0,07*	0,39±0,08*	0,31±0,08*
		кориговані		0,68±0,08	0,64±0,08	0,50±0,10	0,35±0,08	0,58±0,04#	0,44±0,04#

Примітка. * – зміни достовірні відносно інтактних тварин ($p < 0,05$);

– зміни достовірні відносно уражених тварин ($p < 0,05$).

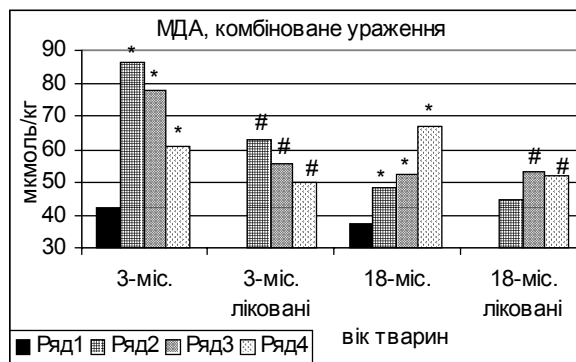
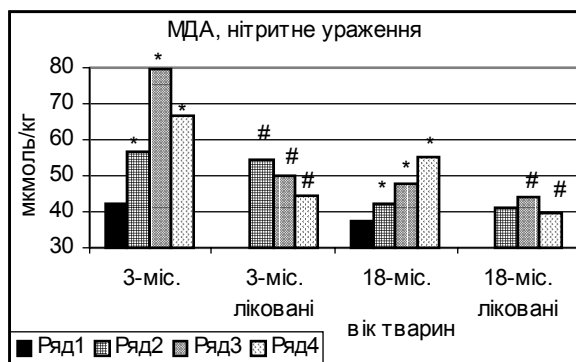


Рис. 1. Динаміка вмісту МДА в печінці тварин, уражених нітритом натрію і тетрахлорметаном та лікованих ентеросорбентом "Фібрабет" і гістидинатом міді.

Примітка. Ряди: 1 – інтактні тварини; 2, 3, 4 – уражені тварини відповідно на 1-у, 4-у і 7-у доби експерименту; * – зміни достовірні відносно інтактних тварин ($p < 0,05$); # – зміни достовірні відносно уражених тварин ($p < 0,05$).

ураженні, порівняно з нелікованими тваринами, і на 4-у та 7-у доби у тварин 18-місячного віку.

Корекція запропонованими нами чинниками сприяла також нормалізації активності монооксигеназ у печінці (табл. 1). Швидкість деметилювання диметиланіліну мікросомами печінки молодих тварин, отруєних нітритом натрію, достовірно підвищувалася на 4-у і 7-у доби експерименту. При комбінованому ураженні в результаті проведеної корекції достовірно покращання показників деметилазної активності зафіксовано у всі терміни дослідження. У 18-місячних щурів застосування ентеросорбенту та гістидинату міді призвело до достовірної активізації деметилазної активності мікросом тільки на 7-у добу експерименту. Подібні закономірності зареєстровано нами і при дослідженні р-гідроксилазної активності мікросом.

Отже, результати досліджень свідчать про те, що "Фібрабет" та гістидинат міді прояв-

ляють позитивний вплив на досліджувані показники, що дає підставу вважати можливим застосування такої комбінації засобів при токсичних ураженнях печінки.

ВИСНОВКИ. 1. У процесі старіння інтактних тварин інтенсивність ПОЛ, як і ферментів детоксикуючої системи, знижується, що свідчить, очевидно, про сповільнення метаболічних процесів у період старості.

2. Поєднана дія ксенобіотиків (нітрити натрію та тетрахлорметану) призводить до зниження N-диметилазної і Р-гідроксилазної активності мікросом та підвищення вмісту МДА в печінці тварин. Найчутливішими до дії токсикантів є молоді (3-місячні) щури.

3. Корекція ентеросорбентом "Фібрабет" та гістидинатом міді підвищує детоксикуючі властивості організму і знижує активність ПОЛ (зростання монооксигеназної активності, нормалізація вмісту МДА).

ЛІТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975. – 327 с.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
3. Головенко Н.Я. Некоторые аспекты биохимии, молекулярной биологии и генетики цитохрома Р-450 // Совр. пробл. токсикол. – 2001. – № 3. – С. 17-23.
4. 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. 47-52.

5. Карузина И. И., Арчаков А.И. Выделение микросомальной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 49-62.

6. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.

7. Туряница И.М., Пашенко А.Е., Фабри З.И. и др. Экологическая биохимия человека и высших животных. – Ужгород: УжГУ, 1996. – 251 с.

ВЛИЯНИЕ СОВМЕШНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТА “ФИБРАБЕТ” И МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСА ГИСТИДИНА С МЕДЬЮ НА СОСТОЯНИЕ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ХИМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

С.С. Гранкивская

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Поражение животных 3- и 18-месячного возраста нитритом натрия и тетрахлолметаном приводило к снижению активности монооксигеназной системы и повышению содержания малонового диальдегида в печени. Установлено, что комбинированное действие нитрита натрия и тетрахлолметана на организм животных молодого и старшего возраста обуславливало большие изменения, по сравнению с только нитритным поражением. Введение энтеросорбента “Фибрабет” и металлокомплекса гистидината меди вызывало улучшение этих показателей в печени отравленных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: химическое поражение печени, детоксикационная система, малоновый диальдегид, энтеросорбент “Фибрабет”, гистидинат меди, возраст.

THE EFFECT OF COMBINED ACTION OF ENTEROSORBENT FIBRABET AND METAL COMPLEX OF HISTIDINE WITH COPPER ON DETOXICAL SYSTEM DIFFERENT-AGED ANIMALS WITH CHEMICAL LESION OF THE LIVER

S.S. Hrankivska

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY OF I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The activity of monoxygenase system was decreased and malonic dialdehyde was increased in liver of the animals aged 3 and 18 months with lesion of the liver by sodium nitrite and tetrachlormethane. During all experiment the maximal changes in most indices were observed in the young and old animals with combined action of sodium nitrite and tetrachlormethane as compared with lesion by sodium nitrite. Administration of enterosorbent Fibrabet and metal complex of copper histidinate caused normalization of these indices in the liver of poisoned animals.

KEY WORDS: the chemical lesion of the liver, detoxical system, malonic dialdehyde, enterosorbent Fibrabet, histidinate of copper, age.

Отримано 14.02.2002 р.

Адреса для листування: С.С. Гранківська, вул. Київська, 9, кв. 256, Тернопіль, 46000, Україна.

Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
<http://www.tdma.ssft.ternopil.ua/journals>

СТАН БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН У ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ АУДИОГЕННОЇ ЗБУДЛИВОСТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛІВ

Л.Д. Попова

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Вивчено вплив поліетиленгліколю Л-502 на фосфоліпідний склад гепатоцитів та еритроцитів, активність Са²⁺-АТФази печінки та проникність мембран еритроцитів для іонів К⁺ у щурів з різним рівнем аудіогенної збудливості. Поліетиленгліколь викликав суттєві зміни у відсотковому співвідношенні фосфоліпідних фракцій, призводив до зниження активності Са²⁺-АТФази та підвищення проникності мембран у щурів обох груп. Вплив Л-502 на вміст сфінгомієліну в гепатоцитах, фосфатидилінозитолу в еритроцитах та проникність еритроцитарних мембран у тварин з високою аудіогенною збудливістю був більш виразним. Обговорюється зв'язок між змінами у фосфоліпідному складі мембран, їх проникністю та активністю мембранних ферментів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліетиленгліколи, аудіогенна збудливість, фосфоліпіди, Са²⁺-АТФаза, проникність мембран.

ВСТУП. Поліетиленгліколи, які широко використовують у різних галузях промисловості, здатні впливати на структуру та функції біологічних мембран. Це зумовлено декількома причинами. По-перше, фізико-хімічні властивості поліетиленгліколів дають їм можливість виявляти безпосередні мембранотропні ефекти [11]. По-друге, знешкодження поліетиленгліколів призводить до активації мікросомальної окиснювальної системи (МОС) печінки [6], що є важливим джерелом утворення активних форм кисню (АФК), тому активація МОС викликає посилення вільнорадикальних процесів та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Очевидно, ефекти поліетиленгліколів на стан біологічних мембран залежать від вихідного стану вільнорадикальних процесів в організмі. У тварин з високою аудіогенною збудливістю виявлено підвищене утворення АФК у головному мозку [7], більшу реактивність NO-синтази та ПОЛ [5].

У зв'язку з цим, метою дослідження було вивчення фосфоліпідного складу гепатоцитів та еритроцитів, проникності мембран еритроцитів для іонів калію та активності Са²⁺-АТФази печінки у щурів з різним рівнем аудіогенної збудливості.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на 72 щурах-самцях лінії Вістар, тестованих за чутливістю до аудіогенного

© Л.Д. Попова – к.б.н., 2002.

подразника (дзвінок силою 96 дБ) [1]. Із загальної популяції щурів було відібрано 2 групи: з низькою (Н) та високою (В) аудіогенною збудливістю. Тварин використовували в експерименті через 2 тижні після тестування. Дослідна група щурів була токсикована перорально протягом 30 днів водним розчином (1/100 ДЛ₅₀) поліетиленгліколю Л-502.

Після декапітації щурів під легким ефірним наркозом для аналізу використовували еритроцити, відмиті від плазми 0,9 % NaCl, та гомогенати печінки. Екстракцію ліпідів проводили за методом Кейтса [2]. Для поділу індивідуальних фосфоліпідів на фракції застосовували двомірну мікротонкошарову хроматографію [15]. Ідентифікацію фосфоліпідів проводили за стандартними розчинами фосфоліпідів і за допомогою специфічних реакцій на фосфоліпіди [3]. Вміст загальних та індивідуальних фосфоліпідів у ліпідних екстрактах оцінювали за кількістю неорганічного фосфору, який визначали за допомогою молібденового реагента [8]. Співвідношення фосфоліпідних фракцій розраховували у відсотках фосфору фосфоліпідів кожної фракції до суми фосфору всіх ліпідів, прийнятих за 100 %.

Для дослідження проникності еритроцитарних мембран використовували метод визначення швидкості вільного та індукованого специфічним іонофором (валіноміцином) виходу іонів К⁺ у безкалієве середовище за

допомогою скляного селективного електрода 2407 K⁺. Визначення активності Ca²⁺-АТФази проводили за загальноприйнятими методиками [4]. Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні фосфоліпідного складу гепатоцитів та еритроцитів у щурів з високою аудіогенною збудливістю спостерігались зменшення вмісту сфінгомієліну (СМ) та накопичення лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) (табл. 1, 2).

Однією з причин зниження фракції СМ у мембранах щурів групи В може бути підвищене утворення АФК у головному мозку цих тварин [6]. Згідно з літературними даними, АФК підвищують активність сфінгомієлінази [9]. Фосфорилхолін, що утворюється у процесі розпаду СМ, може бути джерелом для біосинтезу фосфатидилхоліну (ФХ) [13]. Зниження вмісту СМ може суттєво вплинути на активність та життєздатність клітин. Деякі автори припускають, що СМ виконує цитозахисну функцію [14], захищаючи ФХ від окиснювального ушкодження. Згідно з останніми літературними даними, система "СМ – церамід" є еволюційно консервативною, розповсюдженою системою трансдукції сигналу, яка регулює багато функцій клітини, включаючи апоптоз [9, 16].

Оскільки співвідношення СМ та холестерину впливає на проникність мембран для K⁺ [10], було вивчено проникність мембран еритроцитів для цих іонів. У тварин групи В виявлено підвищення як вільного, так і індукованого валіноміцином виходу K⁺ (табл. 3).

Було показано, що окиснювальний стрес у печінці, серці та мозку провокує вихід K⁺ та підвищує внутрішньоклітинну концентрацію вільного Ca²⁺ [12]. У ході експериментів на підшлунковій залозі встановлено, що індукований окиснювальним стресом вихід K⁺ реалізується, головним чином, через вивільнення Ca²⁺ із внутрішньоклітинного депо [16]. У зв'язку з цим, було доцільним вивчити активність Ca²⁺-АТФази, яка забезпечує повернення внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺ до вихідного рівня. Різниця в активності Ca²⁺-АТФази печінки у щурів груп Н та В не виявлено (табл. 4). Отримані результати дають можливість припустити, що підвищена проникність мембран для іонів K⁺ пов'язана зі змінами у кількості СМ, а внаслідок цього – і співвідношення СМ/холестерин.

Поліетиленгліколь Л-502 проявляв дуже суттєвий вплив на фосфоліпідний склад гепатоцитів і еритроцитів у щурів як із низькою, так і з високою аудіогенною збудливістю (табл. 1, 2). Після перорального введення Л-502 спостерігались накопичення ЛФХ, зниження

Таблиця 1 – Вплив поліетиленгліколю Л-502 на фосфоліпідний склад гепатоцитів (у % від суми ліпідного Р) у щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями аудіогенної збудливості (M±m)

Фосфоліпіди	Контрольна група		Дослідна група	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Фосфатидилхолін	42,2±2,2	42,3±1,3	47,0±1,4	48,3±1,3*
Фосфатидилетаноламін	21,2±2,2	22,3±0,5	23,3±0,7	24,1±0,8
Сфінгомієлін	15,1±0,6	12,3±0,7*	11,5±0,5**	9,0±0,5** **
Фосфатидилсерин	10,1±0,4	10,0±0,4	7,9±0,3**	7,5±0,4**
Фосфатидилінозитол	9,2±0,7	9,0±0,5	5,0±0,5**	5,5±0,6**
Лізофосфатидилхолін	2,2±0,2	4,1±0,3***	5,3±0,4***	5,6±0,3**

Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – 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 поліетиленгліколю Л-502 на фосфоліпідний склад еритроцитів (у % від суми ліпідного Р) у щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями аудіогенної збудливості (M±m)

Фосфоліпіди	Контрольна група		Дослідна група	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Фосфатидилхолін	44,6±1,2	42,5±1,6	46,5±0,4	46,2±0,4*
Фосфатидилетаноламін	19,1±1,8	21,4±1,7	24,1±1,9	25,3±1,8
Сфінгомієлін	14,1±0,8	11,0±0,4*	10,8±0,4**	9,8±0,5
Фосфатидилсерин	12,0±0,7	12,2±0,4	7,8±0,3***	8,1±0,3***
Фосфатидилінозитол	8,1±0,3	8,0±0,4	5,2±0,2***	4,2±0,3* ***
Лізофосфатидилхолін	3,0±0,3	5,0±0,3***	5,6±0,4***	6,4±0,5*

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

** – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – достовірність різниці між контрольною та дослідною групами.

вмісту СМ, фосфатидилсерину (ФС) та фосфатидилінозиту (ФІ). На відміну від щурів з низькою аудіогенною збудливістю, у тварин групи В дещо зростав відсоток ФХ. Різниця у фракційному складі фосфоліпідів між групами Н та В після впливу Л-502 спостерігалась для СМ (у гепатоцитах) та ФІ (в еритроцитах). Зменшення відсотка цих фракцій у щурів групи В було більш виразним.

Зміни, що відбувалися після введення поліетиленгліколю, впливали як на взаємодію мембранних білків, зокрема ферментів, з ліпідним матриксом, так і на проникність біологічних мембран. Так, Л-502 значно зменшував

активність Ca^{2+} -АТФази, причому різниці в активності цього ферменту в щурів груп Н та В не спостерігалось (табл. 4). Проникність еритроцитарних мембран під впливом поліетиленгліколю значно підвищувалась, це підвищення було більш суттєвим у щурів групи В (табл. 3). Підвищена проникність еритроцитарних мембран після впливу Л-502, можливо, зумовлена трьома причинами: зниженням вмісту СМ та ФІ й зменшенням активності Ca^{2+} -АТФази. Різницю у проникності мембран еритроцитів для іонів K^+ у щурів груп Н та В після дії Л-502 можна пояснити різницею в інтенсивності метаболізму ФІ у досліджуваних тварин (табл. 2).

Таблиця 3 – Вплив поліетиленгліколю Л-502 на проникність мембран еритроцитів для іонів K^+ (мкмоль K^+ /хв $\cdot 10^6$ еритроцитів) у щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями аудіогенної збудливості (М \pm m)

Група тварин	Вільний вихід K^+		Вихід K^+ , індукований валіноміцином	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Контрольна група	0,101 \pm 0,008	0,241 \pm 0,003*	6,15 \pm 0,26	10,53 \pm 0,42*
Дослідна група	1,44 \pm 0,03*	2,06 \pm 0,01* •	11,15 \pm 0,37*	15,6 \pm 0,6* •

Примітка. * – $p < 0,001$ – достовірність різниці між групами Н та В;

• – $p < 0,001$ – достовірність різниці між контрольною та дослідною групами.

Таблиця 4 – Вплив поліетиленгліколю Л-502 на активність Ca^{2+} -АТФази печінки у щурів з низьким (Н) та високим (В) рівнями аудіогенної збудливості (М \pm m)

Група тварин	Активність Ca^{2+} -АТФази, мкмоль Р/год на 1 мг білка	
	Група Н	Група В
Контрольна група	46,2 \pm 1,6	48,9 \pm 2,4
Дослідна група	36,5 \pm 3,1*	34,6 \pm 2,7**

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достовірність різниці між контрольною та дослідною групами.

ВИСНОВКИ. У щурів з низьким та високим рівнями аудіогенної збудливості має місце різниця у вихідному фракційному фосфоліпідному складі гепатоцитів та еритроцитів і проникності еритроцитарних мембран для іонів K^+ . Поліетиленгліколь викликає значні зміни у відсотковому співвідношенні фосфоліпідних фракцій, що суттєво впливає на функціональну

активність біологічних мембран та їх проникність. Зокрема, зменшується активність Ca^{2+} -АТФази та підвищується проникність мембран для іонів K^+ . Існують деякі особливості впливу Л-502 на фосфоліпідний склад еритроцитів та гепатоцитів у щурів з високою аудіогенною збудливістю, що позначається на процесах проникності біомембран.

ЛІТЕРАТУРА

- Захария Е.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. – К.: Здоров'я, 1974. – 200 с.
- Кейтс М. Техника липидологии. – М.: Мир, 1975. – 322 с.
- Методы биохимических исследований, липидный и энергетический обмен / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: ЛГМУ, 1982. – 272 с.
- Мешкова Н.П., Северин С.Е. Практикум по биохимии. – М.: МГУ, 1979. – 428 с.
- Моисеева Ю.В., Егорова Л.К., Онуфриев М.В. и др. Активность NO-синтазы и показатели свобод-

норадикального окисления в отделах мозга крыс линии Вистар, устойчивых и склонных к аудиогенной эпилепсии: эффекты иммобилизационного стресса // Нейрохим. – 1999. – 16, № 1. – С. 54-61.

6. Попова Л.Д. Влияние простых полиэфиров на состояние микросомальной окислительной системы печени крыс // Экология и здоровье человека: Мат. научн.-техн. конф. – Харьков, 2001. – С. 106-109.

7. Попова Л.Д. Перекисное окисление липидов в головном мозге крыс с разным уровнем судорожной готовности // Биол. вестн. – 1998. – 2, № 1. – С. 46-49.

8. Brockhuse R.M. Phospholipid structure of erythrocytes and hepatocytes // Clin. Biochem. – 1974. – **14**, № 3. – P. 117-158.
9. Cutler P.G., Mattson M.P. Sphingomyelin and ceramide as regulators of development and lifespan // Mech. Aging. – 2001. – **122**, № 9. – P. 895-908.
10. Hao Y.H., Chen J.W. Influence of cholesterol on the biophysical properties of the sphingomyelin/DOPC binary system // J. Membr. Biol. – 2001. – **183**, № 2. – P. 85-92.
11. Haque M.E., Mc Intosh T.J., Lentz B.P. Influence of lipid composition on physical properties and peg-mediated fusion of curved and uncurved model membrane vesicles: "nature's own" fusogenic lipid bilayer // Biochem. – 2001. – **40**, № 14. – P. 4310-4318.
12. Hennige A.M., Lembert M., Wahl M.A., Ammon H.P. Oxidative stress increases potassium efflux from pancreatic islets by depletion of intracellular calcium stores // Free Radic. Res. – 2000. – **33**, № 5. – P. 507-516.
13. Janson S.M., Groener J.E., Bax W. et al. Biosynthesis of phosphatidyl choline from phosphocholine precursor pool derived from the late endosomal/lysosomal degradation of sphingomyelin // J. Biol. Chem. – 2001. – **276**, № 22. – P. 18722-18727.
14. Vaskovsky V.E., Terekkive T.A. URTIC of phospholipids mixtures containing phosphatidyl glycerols // J. High. Res. Chromatogr. – 1979. – **2**, № 11. – P. 671-672.
15. Subbaiah P.V., Sargis R.M. Sphingomyelin: a natural modulator of membrane homeostasis and inflammation // Med. Hypoth. – 2001. – **57**, № 2. – P. 135-138.
16. Zhang Y., Mattjus P., Schmid P.C. et al. Involvement of the acid sphingomyelinase pathway in UVA-induced apoptosis // J. Biol. Chem. – 2001. – **276**, № 15. – P. 11775-11782.

СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН У КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АУДИОГЕННОЙ ВОЗБУДИМОСТИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕЙ

Л.Д. Попова

ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Изучено влияние полиэтиленгликоля Л-502 на фосфолипидный состав гепатоцитов и эритроцитов, активность Ca^{2+} -АТФазы печени и проницаемость мембран эритроцитов для ионов K^+ у крыс с разным уровнем аудиогенной возбудимости. Полиэтиленгликоль вызывал существенные изменения в процентном соотношении фосфолипидных фракций, приводил к снижению активности Ca^{2+} -АТФазы и повышению проницаемости мембран у крыс обеих групп. Влияние Л-502 на содержание сфингомиелина в гепатоцитах, фосфатидилинозитола в эритроцитах и проницаемость эритроцитарных мембран у животных с высокой аудиогенной возбудимостью было более выраженным. Обсуждается связь между изменениями в фосфолипидном составе мембран, активностью мембранных ферментов и проницаемостью мембран.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиэтиленгликоли, аудиогенная возбудимость, фосфолипиды, Ca^{2+} -АТФаза, проницаемость мембран.

THE STATE OF BIOLOGICAL MEMBRANES IN RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF AUDIOGENOUS SUSCEPTIBILITY UNDER THE INFLUENCE OF POLYETHYLENE GLYCOLS

L.D. Popova

KHARKIV STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The influence of polyethylene glycol L-502 on the phospholipid composition of hepatocytes and erythrocytes, liver Ca^{2+} -ATPase activity and the permeability of erythrocyte membranes to K^+ ions in rats with different level of audiological susceptibility was studied. Polyethylene glycol caused the changes in percentage ratio of phospholipid fractions, led to Ca^{2+} -ATPase activity decreasing and membrane permeability increasing in rats of both groups. The influence of L-502 on the contents of sphingomyelin in hepatocytes, phosphatidylcholine in erythrocytes and the permeability of erythrocyte membrane in animals with high audiological susceptibility was more expressed. The interrelation between phospholipid composition changes, membrane enzyme activities and membrane permeability is discussed.

KEY WORDS: polyethylene glycols, audiological susceptibility, phospholipids, Ca^{2+} -ATPase, membrane permeability.

Отримано 13.12.2001 р.

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

ПОЄДНАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КЛІМАДИНОНУ ТА ЕСТРОГЕЛЮ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З ПОСТКАСТРАЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

С.О. Галникіна

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У щурів-самок із посткастраційним синдромом внаслідок видалення матки та її придатків вивчали стан процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидної системи й ефективність поєданого застосування клімадинону і естрогелю для їх корекції. Встановлено, що видалення матки з придатками призводить до активації процесів ліпідної пероксидації та пригнічення активності системи антиоксидного захисту. Поєдане використання клімадинону та естрогелю сприяє нормалізації досліджуваних показників. Зроблено висновок про доцільність поєданого застосування клімадинону та естрогелю в комплексному лікуванні посткастраційного синдрому.

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

ВСТУП. Із настанням клімактеричного періоду в жіночому організмі відбуваються значні зміни. Яєчники виробляють значно менше жіночих статевих гормонів, які протягом тривалого часу регулювали обмінні процеси в організмі жінки. Особливо швидко це відбувається після хірургічного видалення яєчників, що призводить до розвитку синдрому хірургічної менопаузи [2, 6, 10]. Важливе значення в цьому має порушення співвідношення в системі ПОЛ/АОС, що супроводжується накопиченням реакційноздатних продуктів ліпоперекиснення та подальшим їх впливом на мембранні структури і біополімери [5]. Частими проявами цих порушень є патологічні процеси у шкірі та її придатках – спостерігаються ороговіння епітелію, сухість і ламкість нігтів, випадання волосся, поява зморшок, причому констатовано, що, чим тяжче перебігає посткастраційний синдром, тим більш вираженими є шкірні прояви [2]. Відбуваються зміни і з боку кісток, які проявляються розвитком остеопорозу [5, 9, 14].

Для зменшення негативної дії токсичних продуктів вільнорадикального окиснення необхідно проводити екзогенну корекцію [2, 6, 12]. Одним із сучасних засобів, які засто-

© С.О. Галникіна – к.м.н., 2002.

совуються з цією метою, є естрогель-гелева форма 17- β -естрадіолу, яка зручна у використанні та забезпечує тривалий ефект. Однак використання естрогелю можливе лише з 8-ї доби післяопераційного періоду через небезпеку виникнення тромбоемболічних ускладнень. Проте останнім часом з'явилися публікації, в яких вказується на хороший ефект від застосування препаратів, які містять фітоестрогени. Їх використання вважається хорошою альтернативою замісної терапії синтетичними естрогенами. Одним з таких препаратів є клімадинон – рослинний засіб, який містить екстракт кореня цимицифуги. До складу даної рослини входить фітоестроген форманетин, який здатен зв'язуватись з естрогенними рецепторами як α -, так і β -типу. Метою нашого дослідження було вивчення поєданого впливу естрогелю та клімадинону на активність процесів ліпопероксидації і стан системи антиоксидного захисту в динаміці перебігу посткастраційного синдрому.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження було виконано на 66 статевозрілих щурах-самках віком 8-10 міс. Тварин було поділено на три групи: I – інтактні; II – контрольні (щури, яким оперативним шляхом видалили матку з

придатками); III – ліковані (тварини, яким проводили корекцію за допомогою естрогелю та клімадинону). Препарат “Естрогель” фірми “Besing-Iscovesco” наносили на шкіру спини, на якій попередньо видаляли шерсть, у дозі 35 мкг/кг, що відповідає 0,021 мкг 17- β -естрадіолу, з 8-ї доби післяопераційного періоду. Дозування естрогелю проводили за допомогою спеціальної планшети, яка додається до препарату. Нами було використано клімадинон фірми “Bionogica” у вигляді розчину для приймання всередину. Спиртовий препарат розводили в 50 разів дистильованою водою і вводили щоденно внутрішньошлунково зондом протягом усього терміну дослідження із розрахунку 1 мл/кг, що відповідає 0,4 мг/кг екстракту кореня циміцифуги. Інтактні тварини отримували ідентичний об’єм 0,9 % розчину етанолу.

Активність процесів ліпопероксидації оцінювали за концентрацією в плазмі крові дієнових кон’югат [11], гідроперекисів ліпідів [3] та ТБК-реагуючих продуктів [1]. Про стан антиоксидної системи судили за активністю у плазмі крові супероксиддисмутази (СОД) [13], каталази (КТ) [8], церулоплазміну (ЦП) [7] та концентрацією відновленого глутатіону (GSH) [15].

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

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналізуючи отримані нами результати, можна констатувати, що кастрація супроводжується значними змінами в системі ПОЛ/АОС у піддослідних тварин. На 1-у добу після операції було зафіксовано (табл. 1) виражене підвищення показників, що характеризують активність процесів вільнорадикального переокиснення ліпідів, про що свідчить значне зростання концентрації дієнових кон’югат, гідроперекисів ліпідів та ТБК-реагуючих продуктів. У цей термін дослідження ми виявили також підвищення активності показників антиоксидного захисту: СОД, каталази, церулоплазміну. Не зазнавала суттєвих змін концентрація відновленого глутатіону. 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, ми спостерігали пригнічення системи антиоксидного захисту, що вказує на певне виснаження основних факторів антиоксидного захисту до 7-ї доби.

На 14-у добу експерименту нами відмічено незначну стабілізацію показників у системі ПОЛ/АОС. Концентрація дієнових кон’югат та гідроперекисів ліпідів знижувалась, порівняно з попередніми термінами. Це може бути на-

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

Показник	Інтактні тварини	Тварини після екстирпації матки з придатками					Корекція за допомогою естрогелю та клімадинону				
		1-а доба	7-а доба	14-а доба	30-а доба	45-а доба	1-а доба	7-а доба	14-а доба	30-а доба	45-а доба
Дієнові кон’югати, ммоль/л	11,22 \pm 0,79	22,21 \pm 0,92*	18,51 \pm 0,98*	15,24 \pm 1,11*	14,46 \pm 0,96*	14,39 \pm 0,85	17,34 \pm 1,11**	13,32 \pm 0,96**	12,07 \pm 0,91**	11,57 \pm 0,84	11,27 \pm 0,91**
Гідроперекиси ліпідів, ум. од./мл	1,83 \pm 0,12	3,55 \pm 0,18*	2,96 \pm 0,16*	2,72 \pm 0,12*	2,38 \pm 0,17*	2,36 \pm 0,14	3,13 \pm 0,13**	2,36 \pm 0,18**	2,21 \pm 0,11**	2,04 \pm 0,12	1,90 \pm 0,12**
ТБК-реагуючі продукти, ммоль/л	2,19 \pm 0,11	3,98 \pm 0,14*	3,46 \pm 0,15*	2,98 \pm 0,18*	2,86 \pm 0,21*	2,58 \pm 0,18	3,25 \pm 0,21**	2,42 \pm 0,16**	2,14 \pm 0,14**	2,28 \pm 0,15	2,21 \pm 0,11
СОД, ум. од./мг білка	6,55 \pm 0,22	7,32 \pm 0,38	3,80 \pm 0,24*	4,72 \pm 0,16*	5,12 \pm 0,22*	5,66 \pm 0,19*	7,53 \pm 0,23	5,03 \pm 0,28**	5,54 \pm 0,26**	5,96 \pm 0,24	6,32 \pm 0,26**
КТ, мкат/л	5,87 \pm 0,42	9,68 \pm 0,53*	7,82 \pm 0,74*	6,97 \pm 0,72*	6,53 \pm 0,56	6,19 \pm 0,47	9,70 \pm 0,88	8,24 \pm 0,52	7,16 \pm 0,43	6,38 \pm 0,38	5,98 \pm 0,42
ЦП, мг/л	228,3 \pm 6,8	314,5 \pm 9,4	154,4 \pm 8,6*	157,8 \pm 11,2*	162,7 \pm 12,9*	178,5 \pm 9,2*	335,6 \pm 9,4	187,9 \pm 12,0**	198,9 \pm 9,8**	203,3 \pm 11,1	211,2 \pm 11,0**
GSH, ммоль/л	2,19 \pm 0,12	2,24 \pm 0,08	1,45 \pm 0,08*	1,62 \pm 0,10*	1,86 \pm 0,09*	1,88 \pm 0,11	2,45 \pm 0,10	1,74 \pm 0,09**	1,99 \pm 0,08**	2,02 \pm 0,12	2,14 \pm 0,11

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

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

слідком формування в організмі компенсаторних механізмів регуляції, а також певної стабілізації антиоксидної системи. Так, активність СОД та церулоплазміну – основних антиоксидантів інтрацелюлярного середовища та плазми, порівняно з ранніми періодами експерименту, дещо підвищувалась, становлячи, відповідно, 72 та 78 % від норми. Про зниження процесів деградації мембран свідчить також зменшення у плазмі крові активності каталази. Концентрація відновленого глутатіону також дещо зросла.

На 30-у та 45-у доби після операції, хоч і спостерігалась нормалізація активності процесів ліпопереокиснення та стану АОС, однак до норми досліджувані нами показники так і не приходили, що вказує на нездатність організму до повної компенсації тих порушень, які виникають внаслідок значного зниження синтезу естрогенів у зв'язку з видаленням матки та її придатків.

Застосування клімадинону покращувало показники співвідношення ПОЛ/АОС у тварин із посткастраційним синдромом. Уже на 1-у добу експерименту концентрація дієнових кон'югат знижувалася, порівняно з контрольною групою тварин, на 6,3 %. Аналогічна тенденція спостерігалась і відносно проміжних продуктів ліпідної пероксидації – гідроперекисів ліпідів та ТБК-реагуючих продуктів, вміст яких був меншим від контрольних, відповідно, на 12,1 та 18,3 %. Активність антиоксидних ферментів з 1-ї доби мала тенденцію до підвищення, однак, порівняно з контрольною групою тварин, зміни були недостовірними. На 7-у добу експерименту спостерігалось подальше зниження показників ПОЛ. Порівняно з контрольними тваринами, вміст ДК зменшився в 1,4 раза,

гідроперекисів ліпідів – у 1,2 раза, ТБК-реагуючих продуктів – у 1,3 раза. Усі зміни були достовірними. Відбувалась подальша нормалізація активності антиоксидних ферментів. Достовірно підвищувалась активність СОД, перевищуючи аналогічний показник контрольних тварин на 32,3 %, церулоплазміну – на 21,7 %. Зросла також концентрація відновленого глутатіону, в 1,2 раза перевищивши рівень оперованих тварин. На 14-у добу після оперативного втручання, коли застосовувались вже і клімадинон, і естрогель, показники системи ПОЛ/АОС зазнавали ще більших змін у бік нормалізації. Спостерігалось достовірне зниження вмісту дієнових кон'югат, гідроперекисів ліпідів, ТБК-реагуючих продуктів, зростали активність СОД та концентрація відновленого глутатіону. До 30-ї доби ця тенденція зберігалась, хоч у відсотковому відношенні показники були дещо нижчими. На 45-у добу нами зафіксовано достовірне зниження концентрації ДК та гідроперекисів ліпідів, які на 29,7 та 21,1 % були нижчими від контрольних тварин. Знижувався і вміст ТБК-реагуючих продуктів. Спостерігалась також нормалізація показників АОС, причому вони наближались до рівня здорових тварин.

ВИСНОВКИ. 1. Поєднане застосування клімадинону та естрогелю у тварин із посткастраційним синдромом супроводжується пригніченням інтенсивності ліпідної пероксидації та покращанням функціонального стану антиоксидної системи захисту.

2. В комплексній терапії посткастраційного синдрому доцільно використовувати комбінацію клімадинону та естрогелю.

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. Балан В.Е. Лечение климактерического синдрома // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 3. – С. 25-28.

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

4. Галникіна С.О., Белінська Л.А., Маланчук Л.М. Біохімічні зміни при менопаузі в жінок // Мед. хім. – 2000. – 2, № 1. – С. 9-11.

5. Галникіна С.О., Белінська Л.А. Особливості перекисного окиснення ліпідів та показники антиоксидного захисту у жінок із посткастраційним синдромом // Мед. хім. – 2001. – 3, № 4. – С. 63-65.

6. Гудкова М.А. Современные принципы гормонотерапии больных с климактерическим синдромом // Акуш. и гинекол. – 1994. – № 2. – С. 7-10.

7. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1986. – 312 с.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
9. Крымская М.Л. Климактерический период. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
10. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глейзер Г.А. Климактерический синдром – М.: Медицина, 1989. – 285 с.
11. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 280 с.
12. Татарчук Т.Ф., Нетрусова С.Г. Вплив замісної гормональної терапії на психопатологічні прояви патологічного клімаксу у жінок // ПАГ. – 2001. – № 3. – С. 102-108.
13. 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.
14. Murphy S. Endogenous sex hormones and bone mineral density among community-based postmenopausal women // Postgraduate Med. – 1992. – 68, № 4. – P. 908-913.
15. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl group // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 83. – P. 70-77.

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КЛИМАДИНОНА И ЭСТРОГЕЛЯ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И 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 вследствие удаления матки с ее придатками изучали состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и эффективность сочетанного применения климадинона и эстрогеля с целью их коррекции. Установлено, что удаление матки с придатками приводит к активации процессов липидной перекисидации и угнетению системы антиоксидантной защиты. Сочетанное использование климадинона и эстрогеля содействует нормализации исследуемых показателей. Сделано вывод о целесообразности сочетанного применения климадинона и эстрогеля в комплексном лечении посткастрационного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посткастрационный синдром, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, коррекция, эстрогель, климадинон.

COMBINED APPLICATION OF CLIMADYNONE AND ESTROGEL WITH THE PURPOSE OF CORRECTION OF INDICES OF THE LIPID PEROXIDATION AND THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF PROTECTION AT EXPERIMENTAL ANIMALS WITH SURGICAL MENOPAUSE

S.O. Halnykina

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

At female rats with surgical menopause owing to erasion of a uterus with appendages, studied a state of processes of lipid peroxydation and antioxydant system, and also the efficiency of combined application of climadynone and estrogel with the purpose of their correction. It was fixed, that the erasion of an uterus with appendages results in activation of the processes of lipid peroxydation and oppression of the system of antioxydant protection. The combined application of climadynone and estrogel promoted the normalization of the explored indices. It was made the conclusion about the opportunity of combined application of climadynone and estrogel in complex treatment for surgical menopause.

KEY WORDS: surgical menopause, lipid peroxydation, antioxydant system, correction, estrogel, climadynone.

Отримано 23.05.2002 р.

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

ЗАСТОСУВАННЯ ТІОСУЛЬФАТУ НАТРІЮ В ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ

В.П. Польовий, І.Ф. Мещишен, П.В. Присяжнюк
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

При експериментальному розлитому перитоніті має місце активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ) крові. Ступінь ОМБ плазми крові є досить чутливим і раннім маркером ендогенної інтоксикації. Розвиток розлитого перитоніту на ранніх стадіях (6 год) викликає в крові та печінці індукцію антиоксидних ферментів (церулоплазміну, каталази, глутатіонпероксидази) з наступним (після 24 год) зниженням їх активності. Застосування в лікуванні собак з експериментальним перитонітом тіосульфату натрію призводило до зниження активності перекисного окиснення ліпідів, ступеня окиснювальної модифікації білків і підвищення активності ферментів антиоксидного захисту (АОЗ) крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розлитий експериментальний перитоніт, тіосульфат натрію, антиоксидні ферменти, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків.

ВСТУП. Перитоніт – одне з найважчих ускладнень гострих хірургічних захворювань, що має місце після оперативних втручань на органах черевної порожнини, а тому є найбільш актуальною проблемою в невідкладній хірургії [9]. Незважаючи на суттєві досягнення в його діагностиці та лікуванні, зумовлена ним летальність сягає від 16 до 92 %, коливається залежно від поширеності процесу, використаних методів лікування і не має тенденції до стійкого зниження [9, 10].

Важливу роль у розвитку та клінічній маніфестації перитоніту відіграє ендотоксикоз [9]. Утворення великої кількості токсичних речовин та їх розповсюдження призводить до розвитку поліорганної дисфункції, яка є основною причиною смерті таких хворих [9, 10]. Механізми утворення токсичних речовин до цього часу вивчено недостатньо, хоча відомо про важливу роль у цьому процесі порушення рівноваги між оксидним та антиоксидним станом організму пацієнтів, що є однією з патогенетичних ланок у розвитку патологічних вогнищ, що призводить до прогресування деструктивних явищ. А тому такі дані необхідні для оцінки розвитку патологічного процесу і корекції оксидно-антиоксидного стану організму за допомогою застосування в комплексному лікуванні розлитого перитоніту

тіосульфату натрію (ТСН). Тіосульфат натрію – препарат, який володіє антиоксидними, дезінтоксикаційними, десенсибілізуючими властивостями, а також здатний стимулювати регенерацію тканин [4].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 20 безпородних собаках масою 12-16 кг – 15 тварин основної групи (I група) і 5 контрольної (II група). Експериментальний перитоніт викликали шляхом інтраопераційної перфорації сліпої кишки з наступним ушиванням її на 6 год перебігу даної хвороби і санацією черевної порожнини. На 6 і 24 год перебігу експериментального перитоніту внутрішньовенно краплинно в периферичну вену вводили 10 мл 30 % розчину ТСН (тваринам контрольної групи вводили в тому ж об'ємі ізотонічний розчин натрію хлориду). Кров забирали з периферичної ліктьової вени до оперативного втручання, на 6, 7, 24 і 48 год (через 1, 18, 42 год після введення ТСН) перебігу захворювання. У процесі перебігу експериментального перитоніту загинули чотири тварини основної групи. У плазмі крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) [1], ступінь окиснювальної модифікації білків [7]; в еритроцитах і гомогенаті печінки – вміст малонового діальдегіду (МДА) [3], активність антиоксидних ферментів – церулоплазміну [КФ 1.16.3.1] [5], глутатіонпероксидази [КФ

© В.П. Польовий, І.Ф. Мещишен – д.м.н., проф., П.В. Присяжнюк, 2002.

1.11.1.9] [2], глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) [КФ 2.5.1.18] [12], каталази [КФ 1.11.1.6] [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз окисно-антиоксидного стану еритроцитів крові собак (табл. 1) у реактивній стадії перебігу хвороби свідчить про підвищення активності антиоксидних ферментів, особливо через 6 год від її початку, коли помітно зростає активність глутатіонпероксидази, каталази, церулоплазміну.

Результати проведених досліджень показали (табл. 2), що в плазмі крові рівень молекул середньої маси підвищувався протягом усього експерименту. Деякими авторами відмічені взаємозв'язки між показниками МСМ і їх впливом на інтенсивність ПОЛ. Показано, що при зростанні показників молекул середньої маси, темп зростання показників МДА помітно знижувався, на основі чого автори припустили наявність у МСМ антиоксидних властивостей, які мали чітко виражений дозовий характер [11].

Ступінь окиснювальної модифікації білків також зростав впродовж перебігу експериментального перитоніту. Через 1 год після введення тіосульфату натрію ступінь ОМБ в основній групі залишався на рівні показника на 6-у год

після операції, тоді як у тварин контрольної групи він підвищувався на 10 %.

Активність церулоплазміну у реактивну фазу на 6 год перебігу перитоніту підвищувалася на 11,9 %, тоді як при введенні тіосульфату натрію рівень його активності в крові, порівняно з контролем, знижувався.

Як свідчать дані таблиці 3, активність антиоксидних ферментів печінки собак (ГП, Г-S-T, КТ) у реактивну фазу перитоніту зростає, особливо на 6 год з часу моделювання хвороби. Через 1 год після введення ТСН активність ГП знизилась на 28 %, Г-S-T – на 10 %, а КТ – на 29 %. На 24 год перебігу експериментального перитоніту активність цих ферментів знову зростає, порівняно з контролем.

Через 1 год після введення тіосульфату натрію активність ГП знижується на 20 %, що спостерігається до 24 год перебігу розлитого перитоніту. Рівень малонового діальдегіду підвищується з перших годин перебігу захворювання. Через 1 год після введення ТСН його вміст у крові залишається на рівні контрольних показників.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що одним з пускових механізмів у розвитку розлитого перитоніту є активізація процесів переокисного окиснення ліпідів і

Таблиця 1 – Показники активності глутатіонпероксидази, каталази і вмісту малонового діальдегіду в еритроцитах крові собак за умов лікування експериментального перитоніту тіосульфатом натрію (M±m)

Строки досліджень	Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв·г Hb		Каталаза, ммоль/хв·г Hb		Малоновий альдегід, мкмоль/мл ер.	
	I група, n=15	II група, n=5	I група, n=15	II група, n=5	I група, n=15	II група, n=5
До операції	189,2±4,8	183,00±6,82	155,9±5,3	154,0±17,6	12,2±0,6	10,80±0,62
Після операції на:						
6 год	224,3±5,2	232,0±16,3	169,3±5,2	182,0±15,7	13,2±0,6	14,80±1,12
7 год	195,7±4,9	192,00±8,86	167,1±5,2*	206,0±11,6	12,3±0,7*	14,70±1,42
24 год	164,2±7,2	146,0±10,2	137,7±4,5*	91,0±7,6	12,9±0,4*	15,20±1,24
48 год	163,8±6,9*	132,0±9,2	129,8±4,7*	86,0±8,9	12,9±0,5*	20,60±1,62

Примітка. Тут і в наступних таблицях: n – кількість спостережень;
* – достовірні відмінності, порівняно з контролем (p<0,05).

Таблиця 2 – Показники вмісту середніх молекул, ступеня окиснювальної модифікації білків і активності церулоплазміну в плазмі крові собак за умов лікування експериментального перитоніту тіосульфатом натрію (M±m)

Строки дослідження	Середні молекули, ДЕ/г білка		Окиснювальна модифікація білків, ДЕ/г білка		Церулоплазмін, ДЕ/г білка	
	I група, n=15	II група, n=5	I група, n=15	II група, n=5	I група, n=15	II група, n=5
До операції	3,56±0,27	3,44±0,31	40,2±2,0	37,60±3,07	100,3±4,2	101,2±6,1
Після операції на:						
6 год	3,66±0,31	3,76±0,32	44,3±4,0	42,3±3,7	118,8±6,1	128,6±6,6
7 год	3,89±0,42*	4,69±0,38	44,3±2,5*	52,60±4,22	109,7±7,4	114,7±8,6
24 год	4,12±0,20*	4,84±0,24	52,1±3,4*	59,40±3,16	141,2±8,2*	186,4±9,7
48 год	4,29±0,44	4,98±0,36	56,7±7,2*	67,20±4,74	151,0±5,2*	127,0±11,6

Таблиця 3 – Активність глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази і каталази у печінці собак за умов лікування експериментального перитоніту тіосульфатом натрію (M±m)

Строки дослідження	Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв мг білка		Глутатіон-S-трансфераза, мкмоль/хв мг білка		Каталаза, мкмоль/хв мг білка	
	I група, n=15	II група, n=5	I група, n=15	II група, n=5	I група, n=15	II група, n=5
До операції	141,7±4,0	148,8±4,3	48,6±2,1	47,50±2,64	86,1±4,4	85,20±2,68
Після операції на:						
6 год	300,2±6,2	306,7±7,1*	62,9±2,2	57,80±3,62	151,7±4,0	149,80±5,57*
7 год	204,6±5,8*	235,4±9,4	53,0±2,5*	40,40±4,96	100,3±3,0*	122,80±4,34*
24 год	248,3±4,8*	176,6±14,2*	79,1±2,5*	88,40±4,27	129,6±4,3*	122,40±4,05*
48 год	242,3±4,3*	132,5±9,8*	72,5±5,4*	39,60±2,39	119,6±3,7*	74,50±3,64

окиснювальної модифікації білків. Інтенсифікація окиснювальної модифікації білків є критерієм ступеня ураження тканин активними формами кисню та одним із механізмів утворення токсичних речовин [9]. Причинами надлишкового утворення активних форм кисню в процесі розвитку запального процесу в черевній порожнині є блокування ключових ферментів антиоксидного захисту (каталази, глутатіонпероксидази і глутатіон-S-трансферази). Активація процесів вільнорадикального окиснення фосфоліпідів і білків клітинних мембран призводить до втрати ними структури і функції, загибелі клітин та прогресування ендотоксикозу [8]. Одним із механізмів антиоксидної дії ТСН може бути його участь у відновленні S-S-зв'язків у молекулах фер-

ментних, неферментних білків та небілкових S-S-вмісних сполуках до SH-груп. Останні можуть проявляти антирадикальний ефект. Не виключається можливість безпосередньої взаємодії ТСН з активними формами кисню.

ВИСНОВОК. Проведене дослідження показало, що тіосульфат натрію при його внутрішньочеревному введенні собакам з гострим перитонітом володіє антиоксидними властивостями, які проявляються зниженням концентрації одного з кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду, ступеня окиснювальної модифікації білків і підвищенням активності антиоксидних ферментів (каталази, церулоплазміну, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази).

ЛІТЕРАТУРА

1. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
2. Геруш І.В., Мецишен І.Ф. Стан глутатіонової системи організму при дії спиртової настоянки ехінацеї пурпурової // Ліки. – 1998. – № 3. – С. 18-21.
3. Гончаренко М.С., Латінова А.М. Метод оцінки перекисного окислення ліпідів // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 60-61.
4. Каралова Е.М., Канаян А.С., Араратян Л.А. и др. Цитологическое исследование действия тиосульфата натрия на процесс индуцированного острого панкреатита у крыс // Цитол. – 1990. – **32**, № 12. – С. 1205-1210.
5. Колб В.Г., Камышников В.Г. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 368 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
7. Мецишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісн. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156-158.
8. Мецишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Бук. мед. вісн. – 1999. – **3**, № 1. – С. 196-205.
9. Петров В.И., Пауков В.С. Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита // Арх. пат. – 1992. – **54**, № 1. – С. 30-36.
10. Спиженко Ю.П., Мильков Б.О., Лагода А.Е. и др. Острый гнойный перитонит. – Харьков: Прапор, 1997. – 189 с.
11. Тупилова З.А. Влияние молекул средней массы, выделенных из сыворотки крови обожженных, на процессы перекисного окисления липидов // Вопр. мед. хим. – 1983. – № 3. – С. 108-110.
12. Habig W.H., Parst M.J., Jacoby W.B. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. – 1974. – **249**, № 22. – P. 7130-7139.

ПРИМЕНЕНИЕ ТИОСУЛЬФАТА НАТРИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

В.П. Полевой, И.Ф. Мещишен, П.В. Присяжнюк
БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

При экспериментальном разлитом перитоните имеет место активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков крови (ОМБ). Степень ОМБ плазмы крови является довольно чувствительным и ранним маркером эндогенной интоксикации. Развитие разлитого перитонита на ранних стадиях (6 часов) вызывает в крови и печени индукцию антиоксидных ферментов (церулоплазмينا, каталазы, глутатионпероксидазы) с последующим (после 24 часов) снижением их активности. Применение в лечении собак с экспериментальным перитонитом тиосульфата натрия приводило к снижению активности перекисного окисления липидов, степени окислительной модификации белков и повышению активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **разлитый экспериментальный перитонит, тиосульфат натрия, антиоксидные ферменты, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков.**

APPLICATION OF SODIUM THIOSULFATE IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE PURULENT PERITONITIS

V.P. Polyovy, I.F. Meshchysheh, P.V. Prysiazhnyiuk
BUKOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY, CHERNIVTSI

Summary

In the case of generalized peritonitis the activation of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins (OMP) take place. The degree of OMP in blood plasma is enough sensitive and early marker of endogenous intoxication. The development of generalized peritonitis at the early stages (6 hr) causes an induction of antioxidative enzymes (ceruloplasminum, catalase, glutathionperoxidase) in blood and liver with the subsequent (24 hr) exhaustion of its activity. The application of sodium thiosulfate in treatment of experimental peritonitis in dogs resulted in reduction of lipid peroxidation activity and oxidative protein modification and increase of activity of antioxidative protective enzymes.

KEY WORDS: **generalized experimental peritonitis, sodium thiosulfate, antioxidative enzymes, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins.**

Отримано 22.01.2002 р.

Адреса для листування: І.Ф. Мещишен, Буковинська державна медична академія, Театральна площа, 2, Чернівці, 58000, Україна.

Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
<http://www.tdma.ssft.ternopil.ua/journals>

БЕНЗОАТИ 6,9-ДІАМІНО-2-ЕТОКСІАКРИДИНІЮ, ЇХ СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

О.А. Бризицький, С.Г. Ісаєв, О.М. Свечнікова, Н.І. Філімонова
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ, ХАРКІВ

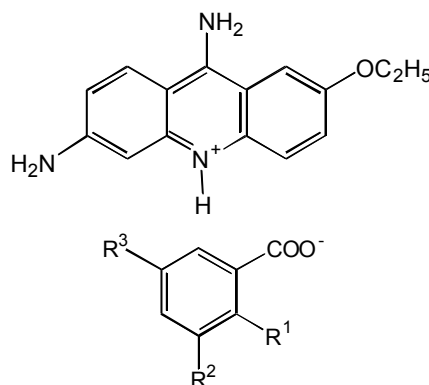
З метою оптимізації пошуку сполук з антимікробною дією здійснено синтез солей на основі заміщених 6,9-діаміно-2-етоксиакридину з похідними бензойної кислоти. Будову солей підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопії. Встановлено, що бензоати 9-аміноакридинію, поряд із високою бактеріостатичною дією, виявляють виражений протизапальний, антиоксидний, гепатозахисний ефекти та підвищують активність бензилпеніциліну натрієвої солі в суббактеріальній концентрації. Солі 9-аміноакридинію, за класифікацією К.К. Сидорова, належать до класу малотоксичних речовин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бензоати, солі акридину, фармакологічний скринінг.

ВСТУП. У світовій медичній практиці з успіхом використовують понад 30 препаратів, структурною основою яких є акридинова система. Особливе місце серед них займають 9-аміноакридини та їх похідні. Але їхньому застосуванню в медицині перешкоджають доволі високий рівень токсичності та погана розчинність у біологічних рідинах організму. Праці останніх років [2, 3, 4, 7, 8, 12, 13] вказують на те, що дані недоліки можна значно зменшити шляхом синтезу органічних речовин катіонно-аніонного характеру. На основі вищенаведеного як об'єкт досліджень нами було обрано органічні солі – бензоати 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сполуки, що досліджувалися, синтезовано на кафедрах аналітичної хімії та фармацевтичної хімії Національної фармацевтичної академії України. Солі (I-XII) одержували шляхом об'єднання гарячих етанольних розчинів відповідних кислот з 6,9-діаміно-2-етоксиакридином згідно з методикою [3]. Будову нових сполук (I-XII) (рис. 1) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектрів. Чистоту речовин визначали методом тонкошарової хроматографії.

© О.А. Бризицький, С.Г. Ісаєв – к.фарм.н., О.М. Свечнікова – д.х.н., Н.І. Філімонова – к.м.н., 2002.



- I-R¹=Cl, R²=R³=H;
 II-R¹=Br, R²=R³=H;
 III-R¹-Cl, R²-H, R³=NO₂;
 IV-R¹-Cl, R²=R³=NO₂;
 V-R¹=NHCOCH₃, R²=H, R³=NO₂;
 VI-R¹=NHCOCH₃, R²=R³=NO₂;
 VII-R¹=Br, R²=SO₂NH₂, R³=NO₂;
 VIII-R¹=Br, R²=SO₂NHCH₃, R³=NO₂;
 IX-R¹-Br, R²=SO₂NHC₃H₇-ізо, R³=NO₂;
 X-R¹-Cl, R²=SO₂NH₂, R³=NO₂;
 XI-R¹-Cl, R²=SO₂NHCH₃, R³=NO₂;
 XII-R¹-Cl, R²=SO₂NHC₃H₇-ізо, R³=NO₂.

Рис. 1. Бензоати 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію.

Дослідження бактеріостатичної активності "in vitro" проводили за методом двократних серійних розведень [9] у рідкому живильному середовищі відносно золотистого стафілокока, сінної, кишкової та синьогнійної паличок та

мікроорганізмів роду *Salmonella*. Мікробне навантаження для бактерій становило $2,5 \times 10^5$ клітин амінопептидної 18-годинної культури в 1 мл середовища. Для вирощування грибів використовували середовище Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження складало 500 тис. репродуктивних тілець в 1 мл.

Протизапальну дію синтезованих сполук вивчали на моделі карагенінового набряку в білих мишей обох статей масою 18-20 г за методом [11]. Досліджувані речовини вводили у дозі 20 мг на 1 кг маси тіла тварини. Для сполук I, II, XII розраховано DE_{50} . Рефренс-препаратом був вольтарен у дозі 8 мг/кг (DE_{50}).

Гепатопротекторні властивості визначали на моделі гострої жирової тетрахлорметанової дистрофії печінки (1 мл 50 % масляного розчину CCl_4 на 100 мл маси тіла підшкірно) [5]. Сполуки вводили тваринам у дозі 50 мг/кг за одну годину та через дві години після введення чотирьохлористого вуглецю. Через 24 год після ін'єкції в мишей досліджували жовчогінну функцію печінки за вищезазначеною методикою.

Антиоксидний ефект досліджуваних речовин оцінювали за рівнем концентрацій кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах печінки. Концентрацію МДА визначали за відомим методом [10].

Для сполук I-VI нами вивчено можливість їх використання в суббактеріостатичній концентрації як мікродобавки до антибіотика бензилпеніциліну натрієвої солі з метою підвищення його активності [6].

Гостру токсичність синтезованих речовин (DL_{50}) вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам за методом [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати вивчення біологічних властивостей синтезованих сполук наведено в таблицях 1,2. Аналіз мікробіологічних досліджень показав, що бензоати 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію (I-XII) проявляють бактеріостатичну дію в наступних концентраціях: щодо золотистого стафілокока – 3,9-62,5 мкг/мл, сінної палички – 3,9-125,0 мкг/мл, синьогнійної палички – 3,9-500,0 мкг/мл, кишкової палички та мікроорганізмів роду *Salmonella* – 3,9-500 мкг/мл. Активність солей у більшості випадків значно перевищує активність кислот та 9-аміноакридину. Крім того, введення як аніонної частини похідних бензойної кислоти сприяє зменшенню гострої токсичності (DL_{50} солей дорівнює 2940-4000 мг/кг), яка за нешкідливістю перевершує етакридину лактат (DL_{50} – 21 мг/кг при внутрішньочеревному введенні). У дослідях "in vitro" встановлено, що суббактеріостатичні концентрації солей (I-VI) підвищують активність бензилпеніциліну натрієвої солі в 1,13-18,00 разів відносно золотистого стафілокока та в 3,12-5,20 раза стосовно синьогнійної палички. Таким чином, наші дослідження підтверджують можливість використання похідних акридину для підвищення специфічної дії антибіотиків.

Для сполук (VII-XII) характерна фунгістатична активність відносно *Phialophora spissum*, *Trichophyton gipseum*, *Tr. rubrum* та *Microsporum canis* у концентрації 500 мкг/мл.

Таблиця 1 – Бактеріостатична активність бензоатів 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію

Сполука	R ¹	R ²	R ³	Штами мікроорганізмів, МПК (мкг/мл) *								DL ₅₀ , мг/кг
				1	2	3	4	5	6	7	8	
I	Cl	H	H	3,9	3,9	7,8	3,9	7,8	4,5	4,5	3,9	> 4000
II	Br	H	H	3,9	3,9	7,8	7,8	4,5	3,9	3,9	7,8	> 2940
III	Cl	H	NO ₂	7,8	3,9	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	3,9	> 3000
IV	Cl	NO ₂	NO ₂	15,6	15,6	15,6	15,6	31,2	15,6	31,2	7,8	> 2000
V	NHCOCH ₃	H	NO ₂	15,6	4,5	31,2	62,5	31,2	62,5	7,8	31,2	-
VI	NHCOCH ₃	NO ₂	NO ₂	7,8	3,9	31,2	15,6	31,2	62,5	7,8	31,2	-
VII	Br	SO ₂ NH ₂	NO ₂	31,2	125	62,5	500	250	62,5	62,5	62,5	-
VIII	Br	SO ₂ NHCH ₃	NO ₂	31,2	62,5	31,2	500	125	125	62,5	125	> 4000
IX	Br	SO ₂ NHC ₃ H ₇ -ізо	NO ₂	62,5	31,2	125	500	125	62,5	62,5	250	-
X	Cl	SO ₂ NH ₂	NO ₂	31,2	31,2	31,2	500	62,5	62,5	125	125	-
XI	Cl	SO ₂ NHCH ₃	NO ₂	31,2	31,2	31,2	500	31,2	62,5	62,5	125	-
XII	Cl	SO ₂ NHC ₃ H ₇ -ізо	NO ₂	62,5	125	125	250	250	500	500	500	> 4000
Етакридину лактат				31,2	15,6	31,2	62,5	125	125	125	125	21 **

Примітки:

1. * – Як тест-мікроорганізми використовували: 1) *Staphylococcus aureus*; 2) *Bacillus subtilis*; 3) *Esherichia coli*; 4) *Pseudomonas auruginosa*; 5) *Salmonella choreasuis*; 6) *Salmonella dublin*; 7) *Salmonella typhimurium*; 8) *Salmonella typhisuis*.

2. ** DL_{50} – при внутрішньочеревному введенні.

Таблиця 2 – Біологічна активність та потенціуюча дія солей 9-аміноакридинію на бактеріостатичний ефект бензилпеніциліну натрієвої солі (БПNa)

Сполука	Протизапальна, %, у дозі 20 мкг/кг або DE ₅₀	Антиоксидна, %, у дозі 50 мг/кг	Гепатозахисна, %, у дозі 25 мг/кг	Потенціуюча дія сполук на бактеріостатичну активність БПNa	
				Золотистий стафілокок, МПК (мкг/мл)	Синьогнійна паличка, МПК (мкг/мл)
I	8,8 (DE ₅₀)	-	-	0,08	3,9
II	10,0 (DE ₅₀)	-	-	0,05	3,9
III	30,0	-	-	0,6	4,5
IV	38,1	-	-	0,8	5,0
V	26,5	-	-	0,7	3,9
VI	24,1	-	-	0,2	3,0
VII	0	27,1	-	-	-
VIII	34,1	58,8	-	-	-
IX	19,1	-	-	-	-
X	28,1	-	-	-	-
XI	0	-	-	-	-
XII	27,1 (DE ₅₀)	-	-	-	-
Вольтарен	37,5 (DE ₅₀)	-	-	-	-
Мефенамова кислота	30,0 (DE ₅₀)	-	-	-	-
Вітамін Е	-	52,2	30,1	-	-
Силібор	-	34,7	31,9	-	-
БПNa	-	-	-	0,9	15,6

5-нітро-2-бром-3-сульфамойлбензоати 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію (VII-VIII) проявляли виражену антиоксидну (в дозі 50 мг/кг) та гепатозахисну дію (в дозі 25 мг/кг). Як свідчать дані таблиці 2, при введенні сполуки (VIII) кількість малонового діальдегіду зменшувалася на 58,8 % порівняно з контролем, що на 6,6 % більше, ніж у вітаміну Е. Гепатозахисний ефект солі (VIII) знаходився на рівні силібору.

Проведені дослідження свідчать про те, що сполуки катіонно-аніонної будови, до складу яких входять похідні 9-аміноакридину та заміщені бензойної кислоти, виявляють виражену бактеріостатичну, протизапальну, антиоксидну та гепатозахисну дію і потенціують вплив бензилпеніциліну натрієвої солі в суббактеріостатичній концентрації.

ВИСНОВКИ. 1. Здійснено синтез бензоатів 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію, встановлено їх будову, досліджено бактеріостатичну, фунгістатичну, протизапальну, антиоксидну, гепатозахисну активність та виявлено елементи взаємозв'язку "структура-дія".

2. Бензоати 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію проявляють високий рівень інгібуючої дії на золотистий стафілокок, сінну, кишкову та синьогнійну палички, мікроорганізми роду *Salmonella*. Встановлено, що деякі солі також мають високий протизапальний, антиоксидний, гепатозахисний ефект.

3. Солі 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію можуть бути використані як мікрододаток до бензилпеніциліну натрієвої солі для потенціювання дії антибіотика.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – М.: Медгиз, 1963. – 152 с.
2. Исаев С.Г., Ткач А.А., Алексеева Т.В. и др. Производные 5-нитро- и 6-аминоакридина, их синтез, свойства и антимикробная активность // Вестн. пробл. биол. и мед. – 1998. – № 4. – С. 139-144.
3. Исаев С.Г., Павлій О.О., Огіренко О.О. та ін. Синтез і протимікробна активність похідних 5-нітро-9-М-К-акридину // Вісн. фармац. – 2000. – № 2 (22). – С. 7-10.

4. Исаев С.Г. Фармакологическая активность замещенных 5-нитро-9-[2'-окси-2'-п-(нітрофеніл)-етил] аміноакридину // Ліки. – 2001. – № 3/4. – С. 72-74.
5. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 226 с.
6. Метод использования бензоатов 5-нитро-9-аминоакридиния в качестве микродобавок с целью повышения специфической активности бензилпеницилина натриевой соли: Информ. письмо № 61-98 / Сост.: С.Г. Исаев, В.Д. Яременко, А.А. Ткач и др. – Харьков, 1998. – Вып. № 7 по проблеме "Фармация". – 2 с.

7. Пат. № 30654А Україна, МПК С 07 Д 219/08, А 61 К 31/435. Нітро- та галогенбензоати 9-аміноакридинію, які проявляють антимікробну активність / С.Г. Ісаєв, В.Д. Яременко, О.О. Павлій та ін. (Україна). – Заявл. 08.04.98; Опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7. – 2 с.

8. Пат. № 19283 Україна, МКІ С 07 Д 219/10, С 07 С 101/54, А 61 К 31/435. 2-етоксі-6,9-діаміноакридиній 2-аміно-4-нітробензоат, що проявляє антимікробну активність / С.Г. Ісаєв, О.С. Євдокимова, І.А. Зупанець та ін. (Україна). – Заявл. 06.07.93; Опубл. 25.12.97, Бюл. № 6. – 2 с.

9. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера. – М.: Медицина, 1982. – 462 с.

10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью

тиобарбитуровой кислоты // В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 44-46.

11. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели карагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. – Х., 1987. – 6с. – Деп. в УкрНИИИТИ 07.07.87, № 1908. – Ук 87.

12. Isaev S.G. Prospects of dmg creation with cation-anion action / Drugs for man: International science collected articles of science practice conference in creating and approving new medicine preparations. – Kaunas, 1997. – Bd V. – P. 382-383.

13. Shanmugasundaram P., Probahar K.I., Pamakrishnan V.T. A new class of laser-olyses from acridine-dione derivatives // J. Heterocycl. Chem. – 1993. – 3, № 4. – P. 1003-1007.

БЕНЗОАТЫ 6,9-ДИАМИНО-2-ЭТОКСИАКРИДИНИИ, ИХ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

А.А. Бризицкий, С.Г. Исаев, Е.Н. Свечникова, Н.И. Филимонова
НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

С целью оптимизации поиска соединений с антимикробным действием проведен синтез солей на основе замещенных 6,9-диамино-2-этоксиякридина с производными бензойной кислоты. Строение солей подтверждено данными элементного анализа и ИК-, УФ-, ПМР-спектроскопии. Установлено, что бензоаты 9-аминоакридиния наряду с высоким бактериостатическим действием, проявляют выраженный противовоспалительный, антиоксидный, гепатопротективный эффекты и повышают активность бензилпеницилина натриевой соли в суббактериальной концентрации. Соли 9-аминоакридиния, по классификации К.К. Сидорова, относятся к классу малотоксичных веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **бензоаты, соли акридина, фармакологический скрининг.**

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BENZOATES OF 6,9-DIAMINO-2-ETOXYACRIDINE

O.A. Bryztsky, S.G. Isayev, O.M. Svechnikova, N.I. Philimonova
UKRAINIAN NATIONAL ACADEMY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

With the purpose of optimization of search of compounds with antimicrobial action it has been carried out synthesis of salts on the basis of substituents of 6,9-diamino-2-etoxyacridine with derivative of benzoic acid. The structure of salts is confirmed by the data of the element analysis and IR-, UV-, PMR-spectroscopy. It is determined, that benzoate of 9-ammoacridine alongside with high bacteriostatical action show expressed antiinflammatory, antioxized, hepatoprotective effect and raises activity of sodium salts of benzylpenicillinum in subbacterial concentration. Salts of 9-aminoacridine on classification by K.K. Sidorov concern to classes of mini-toxical substances.

KEY WORDS: **benzoates, salts of acridine, pharmacological screening.**

Отримано 18.03.2002 р.

Адреса для листування: О.А. Бризицкий, кафедра аналітичної хімії, Національна Фармацевтична академія України, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

ЗМІНИ ВМІСТУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТИРОКСИНОВИМ ТОКСИКОЗОМ**Л.М. Сас***ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО*

У досліджах на білих щурах-самцях з'ясовано, що в умовах тироксинового токсикозу (І-тироксин у дозі 500 мкг/кг маси тіла протягом 5-14 діб) зменшується кількість ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків серця. Це зменшення сприяє розвитку синусової тахікардії, а також гіпоксичних уражень міокарда, й обмежує його пристосовні можливості при стресорних впливах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тироксиновий токсикоз, міокард, ацетилхолін.

ВСТУП. Вегетативна регуляція серця при гіперфункції щитоподібної залози піддається істотним змінам і характеризується значним переважанням адренергічних регуляторних впливів над холінергічними [9, 11, 12]. Кардіальним проявом вегетативного дисбалансу в умовах гіпертиреозу є синусова тахікардія. Переважання адренергічної регуляції над холінергічною може статися за рахунок протилежних змін обох відділів вегетативної нервової системи, проте роль парасимпатичного відділу з'ясовано недостатньо. Спираючись на результати дослідів із стимуляцією блукаючого нерва і дослідів на ізольованому серці тварин з експериментальним гіпертиреозом, можна припустити, що ця перебудова відбувається на рівні периферичних холінергічних структур, найімовірніше – на рівні синапсів між термінальними волокнами блукаючого нерва і кардіоміоцитами провідної системи серця. Мета даної роботи – з'ясувати, як змінюється вміст парасимпатичного медіатора ацетилхоліну в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди виконано на білих щурах-самцях лінії Вістар. Гіпертиреоз моделювали шляхом перорального введення тваринам І-тироксину в дозі 500 мкг/кг маси тіла щодобово. Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом на прямому м'язі живота жаби, окремо в міокарді передсердь і шлуночків контрольних щурів, а також щурів, яким давали І-тироксин ("Фармак", Україна) протягом 5, 10 і 14 діб. Тварин умертвляли

шляхом швидкої декапітації. Достовірність різниці між середніми величинами оцінювали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Середні дані про вміст ацетилхоліну в міокарді контрольних та гіпертиреоїдних щурів наведено в таблиці 1. Досліди показали, що в серці контрольних щурів ацетилхолін розподілений нерівномірно. У передсердях вміст ацетилхоліну перебував у межах 15,96-50,64 нмоль/г тканини, в шлуночках – у межах 2,75-11,28 нмоль/г тканини.

Отже, вміст ацетилхоліну в передсердях, порівняно із шлуночками, виявився у 4,2 раза більшим. Ці дані відповідають тим, які є в науковій літературі. У досліджах К.Е. Rotschuh [10] рівень ацетилхоліну в передсердях переважав рівень ацетилхоліну в шлуночках у 3,0 рази, у досліджах Н.С. Herrlich et al. [7] – в 5,7 рази. Нерівномірність розподілу ацетилхоліну, яка спостерігалася в наших досліджах, відповідає розподілу закінчень блукаючого нерва в серці. Відомо, що вагусні терміналі сконцентровані, головним чином, у передсердях, особливо в ділянці синоатріального вузла, значно менше їх – у міокарді шлуночків. Зменшення вмісту ацетилхоліну в напрямку від передсердь до шлуночків визначає неоднакову функціональну активність цих відділів серця. Воно збігається із зменшенням ступеня автоматизму провідної системи. Як показали G. Fauson et al. [8], ступінь автоматизму в собак зменшується в напрямку від синоатріального вузла до лівого передсердя й основи шлуночків, а далі – до верхівки шлуночків, тобто в напрямку зменшення вмісту ацетилхоліну.

© Л.М. Сас, 2002.

Таблиця 1 – Вміст ацетилхоліну в міокарді щурів з тироксиновим токсикозом ($M \pm m$)

Серії дослідів	Вміст ацетилхоліну, нмоль/г	
	Передсердя	Шлуночки
Контроль	29,16±3,41 (11)	7,40±0,84 (10)
Тироксиновий токсикоз: 5 діб	31,08±3,43 (10) $p_1 > 0,5$	7,15±0,92 (10) $p_1 > 0,5$
10 діб	7,34±2,26 (10) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,98±1,04 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
14 діб	10,90±1,90 (10) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$	2,15±1,66 (10) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$

Примітка. p_1 – достовірність різниці, порівняно з контролем;
 p_2 – достовірність різниці, порівняно з попереднім етапом дослідження;
в дужках – кількість тварин у серії.

Роль ацетилхоліну, зосередженого в передсердях і шлуночках, не тотожна. Ацетилхолін передсердь, насамперед правого, виконує медіаторну роль, опосередковуючи регуляторні хронотропні впливи блукаючого нерва на кардіоміоцити провідної системи. Ацетилхолін шлуночків несе трофічне навантаження. Він впливає, зокрема, на такі процеси, як поглинання кисню міокардом і підтримання трансмембранного потенціалу скоротливих кардіоміоцитів.

У щурів з 5-добовим тироксиновим токсикозом вміст ацетилхоліну в міокарді практично не змінився. Незначне збільшення його в передсердях (на 6,58 %) і шлуночках (на 3,38 %) було недостовірним. Співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках також майже не змінилося і дорівнювало 4,4. Ці дані свідчать про те, що до 5-ї доби гіпертиреозидизації холінергічна регуляція серця утримується на рівні контролю.

Різкі зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді сталися між 5-ю і 10-ю добами експерименту. І в передсердях, і в шлуночках вміст медіатора зменшився. Проте звертає на себе увагу нерівномірність цих змін. У передсердях вміст медіатора зменшився, порівняно з контролем, на 74,82 %, а порівняно з 5-добовим гіпертиреозом – на 76,38 %. У шлуночках зниження не було таким значним. Порівняно з контролем, воно складало 59,73 %, а порівняно з 5-добовим гіпертиреозом – 58,32 %. Змінилося і співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках, воно знизилося до 2,5. Результати наших дослідів вказують на те, що на 10-у добу розвитку тироксинового токсикозу зменшується вміст ацетилхоліну в усіх відділах серця, але найбільше – в передсердях.

До 14-ї доби тироксинового токсикозу вміст ацетилхоліну в шлуночках продовжував зменшуватися. Порівняно з 10-добовим токсикозом, зниження його не було достовірним (на 27,85 %, $p > 0,5$), але порівняно з контролем сумарне зменшення досягло 70,95 %. У передсердях вміст ацетилхоліну у тварин з 14-добовим токсикозом не тільки не зменшився, але навіть дещо зріс, порівняно з 10-добовим токсикозом (на 48,50 %). У зв'язку з цим співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках зросло до 5,1. Деяке збільшення вмісту ацетилхоліну в передсердях слід розглядати як компенсаторне явище. Завдяки цьому серце довше залишається під регуляторним контролем блукаючого нерва в умовах хронічної гіпертиреозидизації.

Зменшення вмісту ацетилхоліну в тиреотоксичному серці негативно діє на його функціонування. Обмеження холінергічних впливів стає одним із механізмів розвитку синусової тахікардії та інших аритмій, які можуть призвести до серцевої недостатності. Крім того, ацетилхолін виконує в серці киснезберігальну функцію, дефіцит його сприяє розвитку функціональних і структурних уражень міокарда, характерних для гіпертиреозу в людей [2, 6] та експериментальних тварин [1, 3, 4]. Нарешті, парасимпатичну іннервацію розглядають як окрему стреслімітувальну, антиаритмічну систему [5], в разі обмеження якої підвищується ймовірність пошкодження міокарда при насиченні організму тиреоїдними гормонами.

Висновки. 1. У тварин з тироксиновим токсикозом зменшується вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків.
2. Зменшення вмісту ацетилхоліну в серці при гіпертиреозі є одним із патогенетичних механізмів розвитку синусової тахікардії.
3. Зменшення вмісту ацетилхоліну в серці при гіпертиреозі сприяє виникненню гіпоксичних уражень міокарда.

Висновки. 1. У тварин з тироксиновим токсикозом зменшується вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків.

2. Зменшення вмісту ацетилхоліну в серці при гіпертиреозі є одним із патогенетичних механізмів розвитку синусової тахікардії.

3. Зменшення вмісту ацетилхоліну в серці при гіпертиреозі сприяє виникненню гіпоксичних уражень міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вадзюк С.Н., Файфура В.В., Гнатюк М.С. Морфофункціональні зміни серця при експериментальному тиреотоксикозі // Физиол. журн. – 1991. – **37**, № 1. – С. 103-106.
2. Вайчулис І.А. Структурні зміни серця у хворих токсичним зобом по даним ехокардіографії // Росс. кардіол. журн. – 1999. – № 4 (приложение). – С. 22.
3. Карсанов Н.В., Мелашвили Н.О., Хугашвили З.Г. і др. Субклітинні основи порушення скоротливої здатності серця при І-тироксिनотоксикозі // Кардіол. – 1990. – **30**, № 2. – С. 81-87.
4. Лосев Н.І., Галкин Р.А., Хитров Н.К. і др. Функція і реактивність міокарда при тиреотоксикозі і в посттиреотоксическому стані // Пробл. ендокринології. – 1987. – **33**, № 2. – С. 78-82.
5. Меерсон Ф.З., Калвінш І.Я., Абдікалієв Н.А. Устранення порушень електричної стабільності серця і аритмій з допомогою синтетичного аналога ацетилхоліну // Бюл. експерим. біол. і мед. – 1991. – **41**, № 1. – С. 13-16.
6. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Яковлев В.В. Особливості гемодинаміки при порушеннях функцій щитовидної залози // Клин. мед. – 2000. – № 8. – С. 61-65.
7. Herrlich H.C., Raab W., Gige W. Influence of muscular training and of catecholamines on cardiac acetylcholine and cholinesterase // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1960. – **129**, № 1-2. – P. 201-215.
8. Faucon G., Eureux J.C., Bazaugour R. et al. Gradients cardiaques d'automatisme sur le coeur in situ // J. Physiol. – 1971. – **63**, № 6. – P. 211-214.
9. Polikar R., Burger A.G., Scherrer U. et al. The thyroid and the heart // Circulation. – 1993. – **87**, № 5. – P. 1435-1441.
10. Rotschuh K.E. Das herzmuskeleigene Acetylcholine. II. Mitteilung. Der normale Acetylcholingehalt der Vorhofs- und Kammermuskulatur beim Frosch und bei der Ratte // Pflüg. Arch. – 1954. – **258**, № 4. – S. 481-488.
11. Swaveling J., Batink H.D., Taguchi K. et al. Thyroid status affects the rat cardiac beta-adrenoceptor system transiently and time-dependently // J. Auton. Pharmacol. – 1998. – **18**, № 1. – P. 1-11.
12. Toft P., Botker H.E. Hyperthyroidism and heart disease. Is thyrotoxic cardiomyopathy a disease entity? // Ugeskr. Laeger. – 1993. – **155**, № 18. – P. 1354-1357.

ІЗМЕНЕННЯ СОДЕРЖАННЯ АЦЕТИЛХОЛІНА В МІОКАРДЕ КРЫС С ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ТИРОКСИНОВЫМ ТОКСИКОЗОМ

Л.М. Сас

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ГОСУДАРСТВЕННА МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Резюме

В опытах на белых крысах-самцах показано, что в условиях тироксिनотоксикоза (I-тироксин в дозе 500 мкг/кг массы тела в течение 5-14 суток) уменьшается количество ацетилхолина в миокарде предсердий и желудочков сердца. Это уменьшение способствует развитию синусовой тахикардии, а также гипоксических поражений миокарда, и ограничивает его приспособительные возможности при стрессорных влияниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тироксिनотоксикоз, миокард, ацетилхолин.

THE CHANGES OF ACETYLCHOLINE CONTENT IN THE MYOCARDIUM OF THE RATS WITH EXPERIMENTAL THYROXIN TOXICOSIS

L.M. Sas

TERNOPIIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Resume

In the rats-males with experimental thyroxin toxicosis (I-thyroxin in dose 500 mg/kg of the body weight during 5-14 days) decreases the content of the acetylcholine in the myocardium of the atrial and ventricle. This decreasing causes the development of sinus tachycardia, hypoxia lesion of the myocardium and lowers its adapt possibility under the conditions of stress.

KEY WORDS: thyroxin toxicosis, myocardium, acetylcholine.

Отримано 04.02.2002 р.

Адреса для листування: Л.М. Сас, кафедра патологічної фізіології, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

СТАН ТА МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ

А.І. Гоженко, В.П. Бабій, С.І. Доломатов, С.Г. Котюжинська, Ю.В. Зубкова
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Вивчено механізми міграції лейкоцитів на слизову оболонку ротової порожнини. Виявлено кореляційний зв'язок між ступенем міграції і кількістю лейкоцитів крові, а також між інтенсивністю міграцією й оксидом азоту (NO). Отримані дані свідчать про те, що процеси міграції залежать від проникності судин і зумовлені NO.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міграція лейкоцитів, оксид азоту, слина.

ВСТУП. Одним із показників активності лейкоцитів є їх міграція, а також їх фагоцитарна активність. Ці процеси значною мірою визначають стан неспецифічної ланки місцевого імунітету слизової оболонки в ротовій порожнині. Однак залежність міграції лейкоцитів на слизову оболонку ротової порожнини від проникності судин досліджено недостатньо. Особливо мало відомо про роль оксиду азоту (NO) в проникності стінки судин слизової оболонки ротової порожнини та його взаємозв'язок з міграцією лейкоцитів.

Метою роботи було вивчити стан міграції лейкоцитів на слизову оболонку ротової порожнини та її взаємозв'язок з іншими гуморальними факторами і метаболітом оксиду азоту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведено дослідження змішаної нестимульованої слини, змивів ротової порожнини і венозної крові у 18 практично здорових людей віком 20-22 років. Серед них жінок було 8, чоловіків – 10.

Інтенсивність еміграції лейкоцитів на слизову оболонку ротової порожнини визначали методом послідовних промивань [5], за допомогою якого динаміка еміграції лейкоцитів доступна для кількісного підрахунку.

Функціональну активність лейкоцитів визначали за допомогою відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Методику проводили у двох варіантах – спонтанний і активований латексом НСТ-тест у крові [2], паралельно вивчали НСТ-тест для лейкоцитів у змивах [6].

© А.І. Гоженко – д.м.н., проф., В.П. Бабій, С.І. Доломатов, С.Г. Котюжинська, Ю.В. Зубкова, 2002.

Визначення вмісту молекул середньої маси (МСМ) у плазмі, слині та змивах проводили за методом [3].

Згідно з літературними даними, в тканинах NO шляхом неферментативного окиснення переходить у нітрит (NO₂) [4], що дозволяє за рівнем останнього судити про швидкість утворення NO. Для визначення концентрації в плазмі крові, слині та змивах NO₂ використовували методику [1].

Вміст кальцію (Ca²⁺) в дослідних матеріалах визначали спектрофотометричним методом за допомогою комплексоутворюючого реагента Арсеназу-III ("Bioson", Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Показники інтенсивності міграції лейкоцитів у ротову порожнину знаходились в межах від 174 тис./хв до 324 тис./хв. Було виявлено кореляційні зв'язки між загальною кількістю лейкоцитів крові й інтенсивністю їх міграції, а також їх функціональною активністю в реакції відновлення нітросинього тетразолію. При цьому коефіцієнт кореляції з активованим НСТ-тестом був нижчим, ніж із спонтанним. Отримані результати також підтверджують наявність кореляції між інтенсивністю міграції і вмістом МСМ у змивах (табл. 1).

Функціональна активність нейтрофілів у змивах, визначена за спонтанним і активованим НСТ-тестами становила (6,9±1,7) % і (9,4±2,4) % відповідно. У крові відповідні показники були більші у 2,5 раза. Кореляція між функціональною активністю нейтрофілів крові й змивів була відсутня, але виявлено незначну

кореляцію між показниками НСТ-тесту крові та загальною кількістю лейкоцитів крові.

Під час дослідження вмісту МСМ виявили, що їх концентрація у слині становила $(0,10 \pm 0,04)$ од. оптич. густ. при $\lambda=254$ нм і $(0,14 \pm 0,01)$ од. оптич. густ. при $\lambda=280$ нм, що є більше, ніж у змивах з ротової порожнини. Кореляційний аналіз виявив високі показники кореляції між МСМ і NO_2 у змивах, а також її відсутність із МСМ слини і крові. Ці дані дозволяють припустити можливість потрапляння МСМ у ротову порожнину із крові через стінку судин, проникність якої може бути зумовлена NO , тим більше, що кореляція між ними була відсутня у слині й крові. Це може також підтверджуватись наявністю кореляції між МСМ та інтенсивністю міграції нейтрофілів у змивах (табл. 1).

Вміст Ca^{2+} у змивах склав у середньому $(0,24 \pm 0,11)$ мкмоль/л. У крові цей показник був вищий у 8,3 рази. У даному випадку кореляційний аналіз показав значний взаємозв'язок між вмістом Ca^{2+} у змивах і рівнем NO_2 у слині. Коефіцієнт кореляції $r=0,69$. Вміст Ca^{2+} у слині залежить не тільки від концентрації у плазмі, а й від швидкості секреції слини. Тому можна припустити, що надходження кальцію через ендотелій судин при зниженні його вмісту у змивах під час полоскання ротової порожнини також може бути зумовлений наявністю NO і залежати від проникності судин.

Під час дослідження слини на наявність NO_2 у ній виявили коливання його вмісту в широкому діапазоні – від 64,38 до 530,70 мкмоль. У змивах цей показник був нижчий у 2,1 рази. Вміст NO_2 у крові становив $(18,2 \pm 7,9)$ мкмоль/л і був у 6,3 рази менший, ніж у змивах. Про-

ведений кореляційний аналіз (табл. 2) показників NO_2 слини, змивів і крові виявив незначну кореляцію між NO_2 слини і змивів. Динаміка цих показників дає можливість припустити наявність самостійних, деякою мірою незалежних механізмів утворення NO у крові й ротовій порожнині. Крім того, виявлено відносно незначну кореляцію між NO_2 у змивах та інтенсивністю міграції лейкоцитів на слизову ротової порожнини.

Показник осмоляльності для крові склав $(302 \pm 3,4)$ мосм/кг, був значно нижчим для слини – $(74,0 \pm 6,9)$ мосм/кг, що свідчить про гіпотонічність слини. Безумовно, в цьому випадку осмотична стійкість лейкоцитів слини значно знизиться, і вони будуть швидше руйнуватися, поповнюючи слину гідролазами, про що можуть свідчити високі показники NO_2 та МСМ у слині.

ВИСНОВОК. Проведені нами дослідження підтверджують, що в порожнині рота здорових людей на слизовій оболонці завжди присутні лейкоцити, які мігрують із крові та виконують захисні функції місцевого імунітету. Міграція лейкоцитів деякою мірою залежить від їх кількості та активності, але більше вона пов'язана з дією місцевих факторів, що активують процес міграції і функціональну активність лейкоцитів. Існує залежність інтенсивності міграції від проникності судин, яка пов'язана з NO ротової порожнини, що підтверджується вмістом МСМ у змивах, значна кількість яких, можливо, також проходить через судини в місцях найбільшої проникності епітелію слизової оболонки за механізмом трансудації.

Таблиця 1 – Кореляція між інтенсивністю міграції лейкоцитів та показниками крові й змивів ($M \pm m$; $n=18$)

Інтенсивність міграції лейкоцитів, тис./хв	Показники крові	Показники змивів				
	кількість лейкоцитів, г/л	NO_2 , мкмоль/л	МСМ, од. оптич. густ., $\lambda=254$ нм	МСМ, од. оптич. густ., $\lambda=280$ нм	НСТ-тест спонт., %	НСТ-тест актив., %
$250,6 \pm 38,9$	$7,7 \pm 1,3$ $r = 0,57$	$115,07 \pm 28,20$ $r = 0,59$	$0,051 \pm 0,010$ $r = 0,45$	$0,038 \pm 0,010$ $r = 0,70$	$6,9 \pm 1,7$ $r = 0,57$	$9,4 \pm 2,4$ $r = 0,39$

Таблиця 2 – Кореляція досліджених показників у змивах ($M \pm m$; $n=18$)

	МСМ, од. оптич. густ., $\lambda=254$ нм	МСМ, од. оптич. густ., $\lambda=280$ нм	НСТ-тест спонт., %	НСТ-тест актив., %
NO_2 , мкмоль/л	0,82	0,81	0,57	0,38

ЛІТЕРАТУРА

1. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. – М.: Наука, 1969. – 760 с.
2. Бумагина Т.К., Шмелов Е.И. Использование активированного НСТ-теста для выявления расстройств фагоцитоза при воспалительных заболеваниях легких // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 200-201.
3. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клин. лаб. диагн. – 1999. – № 2. – С. 13-17.
4. Григлевски Р.Е. Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простаглицлина и окиси азота // Новости фармац. и мед. – 1997. – **31**, № 1-2. – С. 2-8.
5. Канканян А.П., Акопов С.Э. Инактивация оксида азота полиморфноядерными лейкоцитами как механизм развития поражений пародонта // Стоматол. – 1996. – **75**, № 1. – С. 12-14.
6. Робустова Т.Г., Лебедев К.А., Понякина И.Д. и др. Комплекс экспресс-микрометодов оценки общего и местного иммунитета для практической стоматологии // Стоматол. – 1990. – № 2. – С. 22-27.

СОСТОЯНИЕ И МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

А.И. Гоженко, В.П. Бабий, С.И. Долوماتов, С.Г. Котюжинская, Ю.В. Зубкова
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Изучены механизмы миграции лейкоцитов на слизистую оболочку ротовой полости. Выявлена корреляционная связь между миграцией и количеством лейкоцитов крови, а также между миграцией и оксидом азота (NO). Полученные данные свидетельствуют о том, что процессы миграции зависят от проницаемости сосудов и обусловлены NO.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миграция лейкоцитов, оксид азота, слюна.

THE STATE AND MECHANISMS OF NONSPECIFIC PROTECTION FORMATION OF ORAL CAVITY MUCOUS MEMBRANE IN HEALTHY PEOPLE

A.J. Gozhenko, V.P. Babiy, S.G. Kotuzhinska, S.I. Dolomatov, U.V. Zubkova
ODESA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

Mechanism of leukocytes emigration onto mucous membrane of oral cavity and their connection with some components of the blood, saliva and washings have been studied. Correlation between emigration and amount of leukocytes in the blood and also between emigration and nitric oxide (NO) has been revealed. The processes of emigration were concluded to depend on vascular permeability, stipulated by NO.

KEY WORDS: leukocytes emigration, nitric oxide, saliva.

Отримано 29.11.2001 р.

Адреса для листування: А.І. Гоженко, кафедра загальної і клінічної патофізіології, пров. Валівський, 2, Одеса, 65026, Україна.

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БІОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЕЛОНЕФРИТ

М.І. Швед, О.В. Гевко

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Проведено порівняльний аналіз діагностичної цінності парамеційного, сперматозоїдного біотестів, методик визначення ступеня ендогенної інтоксикації за концентрацією середніх молекул у 30 хворих на хронічний піелонефрит з хламідійною інфекцією та без неї. У хламідієінфікованих хворих на хронічний піелонефрит виявлено більший ступінь ендогенної інтоксикації, ніж у хворих без хламідійної інфекції. Встановлено вищу діагностичну цінність біотестів, порівняно з методом визначення ендогенної інтоксикації за концентрацією середніх молекул.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендогенна інтоксикація, хронічний піелонефрит, хламідійна інфекція, сперматозоїдний тест, парамеційний тест, молекули середньої маси.

ВСТУП. Протягом останніх років синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) все більше привертає увагу клініцистів та науковців, тому що визначає ступінь тяжкості перебігу патології і необхідність призначення різних видів детоксикаційної терапії. Існує велика кількість методик діагностики ступеня ендотоксемії: визначення токсичності плазми за парамеційним тестом, концентрації середніх молекул, лейкоцитарного індексу інтоксикації тощо [1, 2, 3].

Метою наших досліджень було вивчити стан ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний піелонефрит (ХП) з хламідійною інвазією та без неї і визначити діагностичну цінність методик визначення СЕІ за показниками концентрації середніх молекул (СМ) та біотестуванням.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджували плазму крові у 30 хворих на ХП віком від 23 до 42 років без клінічно значущої супровідної патології. Пацієнтів було поділено на дві групи. До I групи включено хворих з діагностично значущим титром антихламідійних антитіл. Представниками II групи були хворі на ХП без хламідійного інфікування. До контрольної групи ввійшло 20 здорових осіб того ж віку, що і пацієнти дослідної групи.

Показник кількості СМ в еритроцитах крові визначали при довжині хвилі 280 (СМП1) та 254 нм (СМП2) [4]. Сперматозоїдний тест виконували за методикою [3]. Принцип методики полягає в порушенні здатності сперматозоїдів під впливом токсинів сприймати барвники. Живі клітини забарвлюються в голубий колір, загиблі клітини – в червоний. Розраховували відсоток мертвих клітин (Вм). При відсутності в сироватці крові токсичних речовин Вм не перевищує 5 %. Парамеційний тест проводили за методом [1], використовуючи культуру парамецій. Про токсичність сироватки крові свідчить показник середньої тривалості життя парамецій, який визначають за формулою: $t = \sum (n_i \times t_i) : n$, де t – середній час загибелі парамецій, хв; n_i – кількість загиблих особин за кожну i -хвилину; t_i – час загибелі кожної особини; n – загальна кількість особин.

Антихламідійні антитіла класів G, M виявляли в сироватці крові за допомогою реактивів Diagnostic AUTOMATION, INC (США) та імуноферментного аналізатора "Statfax-303".

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики. Оцінку достовірності здійснювали за допомогою критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У 60 % хворих на ХП відмічали наявність хламідійної інфекції. Разом із тим, ендогенну інтоксикацію за сперматозоїдним і парамеційним тестами виявлено в 99,33 %. При цьому слід підкреслити, що в пацієнтів з підвищеним титром антихламідійних Ig M та Ig G діагностувались суттєво більші відхилення від норми показників ендогенної інтоксикації, визначені за допомогою біотестів, ніж у хворих без хламідійної інфекції. У хламідієінфікованих хворих на ХП відмічали достовірне зростання Вм на 20,29 %. Разом із тим, аналогічний показник у пацієнтів II групи підвищувався лише на 8,90 %. Різниця між показниками Вм у пацієнтів I та II груп складає 11,39 % і є достовірною ($p < 0,05$).

Показники парамеційного тесту в хламідієінфікованих осіб були на 60,56 % нижчими, ніж у контрольній групі, тоді як у хворих на ХП без хламідійної інфекції спостерігався знижений t на 33,45 %. Час життя парамецій у пацієнтів I групи був на 27,11 % меншим, порівняно з даними у хворих II групи (рис. 1). Між показниками біотестів у хворих I та II груп існував тісний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,86$).

Вищевказані зміни параметрів EI супроводжувались особливостями клінічного перебігу хронічного пієлонефриту в обстежених. Так у хламідієінфікованих хворих на ХП відмічались лейкоцитурія ($(30 \pm 5) \text{ Le}$ в полі зору), виражені дизуричний та больовий синдроми. У представників II групи клінічні прояви ХП були стертими: лейкоцитурія в межах $(15 \pm 2) \text{ Le}$ в полі зору, дизурії не спостерігалось, больовий синдром був незначно вираженим і виникав лише в момент сечовипускання.

З результатів проведених досліджень (табл. 1) випливає той факт, що у представників I та II груп рівень СМП1 перевищував норму відповідно на 48,54 і 46,98 % при відсутності достовірної різниці між цими параметрами. Рівень СМП2 у хворих I та II груп перевищував показники в контрольній групі на 25,80 та 28,91 %. Опосередковано отримані дані, очевидно, свідчать про те, що хламідійна інфекція на фоні хронічного пієлонефриту не

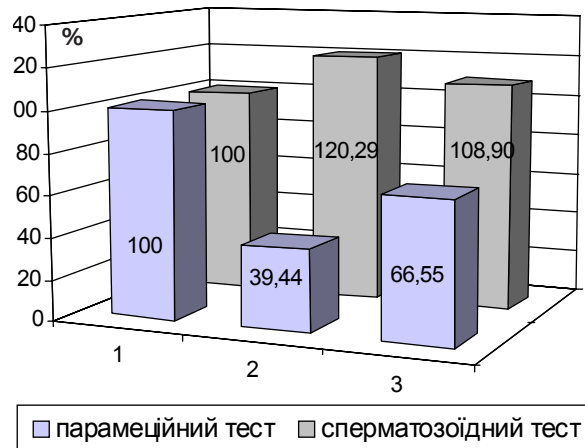


Рис. 1. Показники ендотоксемії залежно від наявності хламідійної інфекції у хворих на хронічний пієлонефрит за даними сперматозоїдного та парамеційного тестів.
1 – контрольна група;
2 – хламідієінфіковані хворі на ХП;
3 – хворі на ХП без наявності хламідійної інфекції.

має суттєвого впливу на концентрацію в крові токсичних гідрофільних сполук.

На основі отриманих результатів дослідження можна зробити висновок, що наявність хламідійної інфекції у хворих на ХП призводить до підвищення ступеня синдрому ендотоксемії, який, у свою чергу, погіршує клінічний перебіг захворювання та сприяє його прогресуванню. При цьому було встановлено достовірно вищі діагностичні можливості визначення EI за допомогою сперматозоїдного та парамеційного тестів, порівняно з методом визначення ендогенної інтоксикації за концентрацією СМ.

ВИСНОВКИ. 1. Синдром ендогенної інтоксикації діагностується в 99,33 % хворих на хронічний пієлонефрит.

2. Ступінь ендогенної інтоксикації достовірно вищий у пацієнтів із супровідною хламідійною інфекцією.

3. Діагностична цінність біотестів суттєво вища, ніж методу визначення ендотоксемії за концентрацією середніх молекул.

4. Застосування сперматозоїдного або парамеційного біотестів дозволяє діагностувати наявність хламідійної ендотоксемії.

Таблиця 1 – Стан ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний пієлонефрит

Показник	Контроль	I група	II група
СМ1, опт. од.	330,14 \pm 5,50	<u>490,38\pm2,53</u>	<u>485,25\pm2,99</u>
СМП2, опт. од.	163,15 \pm 4,30	<u>205,24\pm5,90</u>	<u>210,32\pm6,39</u>
t, хв	14,02 \pm 1,50	5,53 \pm 1,05	9,33 \pm 1,25*
Вм	4,83 \pm 0,21	<u>5,81\pm0,12</u>	<u>5,26\pm0,15*</u>

Примітки: 1. Підкреслені значення показників достовірно відрізняються від даних контролю.

2. * – параметри достовірно відрізняються від даних I групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. Методи дослідження ендогенної інтоксикації // Методичні рекомендації. – К., 1998. – 31 с.
2. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації // Вісн. наук. досл. – 2000. – № 1. – С. 11-13.
3. Бігуняк В.В., Бех М.Д., Романюк А.М. Спосіб визначення токсичності сироватки крові при опіковій хворобі та інших патологічних станах // Інтенсивна терапія і аферентні методи детоксикації при гнійно-септичних захворюваннях: Тези міжобл. конф. лікарів анестезіологів-реаніматологів. – Тернопіль, 1993. – С. 29-30.
4. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Н.И. Швед, Е.В.Гевко

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Проведён сравнительный анализ диагностической ценности парамеционного, сперматозоидного биотестов, методик определения степени эндогенной интоксикации по концентрации средних молекул у 30 больных хроническим пиелонефритом с хламидийной инфекцией и без нее. У хламидиинфицированных больных хроническим пиелонефритом обнаружено большую степень эндогенной интоксикации, чем у больных без хламидийной инфекции. Установлено более значимую диагностическую ценность биотестов, по сравнению с методом определения эндогенной интоксикации по концентрации средних молекул.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенная интоксикация, хронический пиелонефрит, хламидийная инфекция, сперматозоидный тест, парамеционный тест, молекулы средней массы.

THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF BIOLOGICAL METHODS OF ENDOGENIC INTOXICATION DEFINITION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

M.I. Shved, E.V. Gevko

TERNOPIIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The comparative analysis of the diagnostic importance of paramecial, spermatozoal biotests, techniques of definition of endogenic intoxications degree carried out by means of establishment of concentration of medium molecules in 30 patients with chronic pyelonephritis at presence and absence of chlamidial infection. At chlamidial-infected patients with chronic pyelonephritis it is revealed the high degree of endogenic intoxication in comparison with patients at absence of infections. It is determined more significant diagnostic value of biotests comparing with a technique of endogenic intoxication definition by concentration of medium molecules.

KEY WORDS: endogenic intoxication, chronic pyelonephritis, chlamidial infection, spermatozoal test, paramecial test, molecules of medium mass.

Отримано 24.01.2002 р.

Адреса для листування: О.В. Гевко, кафедра факультетської терапії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ ПОРІВНЯНО З БІОФЛАВОНІДНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Т.С. Сахарова, Ю.В. Нікітченко, В.Н. Дзюба
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ, ХАРКІВ

На модельних системах in vitro, в яких створювалися умови для генерації активних радикалів кисню, показано наявність прямих антирадикальних властивостей в елагової кислоти – оригінальної субстанції на основі дубильних речовин. Встановлено, що елагова кислота ефективно інактивує як супероксиданіони, так і гідроксильні радикали. За здатністю до знешкодження гідроксильних радикалів елагова кислота переважає біофлавоноїдні препарати кверцетин та силібор.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: елагова кислота, кверцетин, силібор, гідроксильні радикали, супероксиданіони, антирадикальна активність.

ВСТУП. Відомо, що у фізіологічних умовах близько 5-6 % усього кисню, який витрачається в реакціях метаболізму та забезпечення життєдіяльності, відновлюється до супероксидних радикалів. Як одна з найактивніших форм кисню $O_2^{\cdot-}$ здатен ініціювати вільнорадикальне окиснення (ВРО) біомакромолекул та спричиняти низку ушкоджень на клітинному рівні. Існує також точка зору, що реакційна спроможність супероксиданіона опосередковується через генерацію інших активних метаболітів кисню: гідроксильного радикала (OH^{\cdot}), пероксинітританіона ($OONO^{\cdot}$), можливо, синглетного кисню тощо [1, 4]. Здатність до інактивації вільних радикалів, зокрема активних метаболітів кисню, у клітинах тканин виявляють фактори як ендогенного (ферменти антиоксидного захисту, глутатіон, сечовина, стероїдні гормони тощо), так і екзогенного походження, переважно фенольної структури (токофероли, убіхінони, нафтохінони, рослинні поліфенольні сполуки та ін.) [1, 3, 4]. Доведено, що із збільшенням кількості фенольних гідроксильних груп антирадикальна активність поліфенольних сполук підвищується [3]. Наведена залежність стала обґрунтуванням вивчення впливу нового препарату на основі рослинних елаготанінів на процеси генерації супероксиданіона та гідроксильного радикала в модельних систе-

мах in vitro порівняно з біофлавоноїдними препаратами.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами нашого дослідження було обрано оригінальну субстанцію елагової кислоти, а також субстанції відомих препаратів біофлавоноїдного складу – силібору та кверцетину. Елагова кислота (лактон гексаоксидифенової кислоти), отримана із суплідь вільхи клейкої та сірої сімейства березових, – індивідуальна сполука, яка у природному стані є агліконом елаготанінів.

Антирадикальну активність досліджуваних субстанцій відносно супероксиданіонів визначали за їх здатністю гальмувати реакцію переходу адреналіну в адренохром у сильно-лужному середовищі (pH-10,2), що, як відомо, відбувається за участю супероксиданіонів [6]. Спектр поглинання адренохрому записували за допомогою двопроменевого спектрофотометра Specord UV VIS при 480 нм, антирадикальну активність визначали у відсотках гальмування окиснення адреналіну. Ефективність субстанцій відносно інактивації OH^{\cdot} -радикалів оцінювали за їхньою здатністю гальмувати руйнування дезоксирибози гідроксильним радикалом, який генерується модельною системою "Fe-ЕДТА+пероксид водню+аскорбат" [5]. Антирадикальну активність визначали у відсотках гальмування руйнування дезоксирибози.

© Т.С. Сахарова – к.фарм.н., Ю.В. Нікітченко – к.б.н., В.Н. Дзюба – к.б.н., 2002.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження гальмівного впливу субстанцій на процес окиснення адреналіну в присутності O_2 наведено на рисунку 1. Гальмівна здатність кверцетину щодо окиснюючої дії супероксиданіонів починає виявлятися вже при концентрації 2,5 мкг/мл, стримуючи окиснення субстрату на $(24,4 \pm 1,6) \%$, а при концентрації 6 мкг/мл його антирадикальна активність досягає максимальної виразності $((48,0 \pm 4,2) \%)$, залишаючись на рівні 34,3-30,8 % при концентрації 12,24 мкг/мл та зменшуючись з підвищенням концентрації більше 48 мкг/мл. Для субстанції елагової кислоти початкова діюча концентрація становила 6 мкг/мл. Подальше збільшення вмісту елагової кислоти в реакційному середовищі супроводжувалось поступовим підвищенням її антирадикальної активності. Концентрація 48 мкг/мл виявилася для означеної субстанції максимально ефективною за здатністю попереджувати окиснення адреналіну супероксиданіонами й становила $(36,7 \pm 4,3) \%$. З підвищенням концентрації елагової кислоти до 180 мкг/мл антирадикальна активність її поступово знижувалась до значення $(15,2 \pm 2,9) \%$. Силібор у всіх обраних концентраціях виявив лише слабовиражену тенденцію до перехоплювання супероксид-

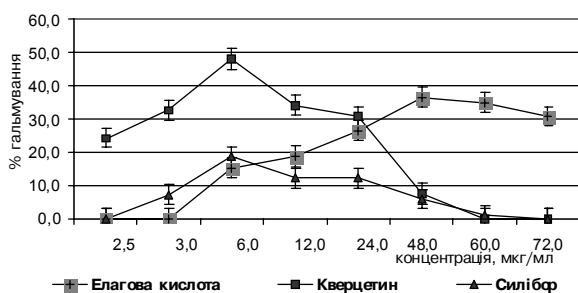


Рис. 1 Антирадикальна (відносно супероксиданіонів) активність субстанцій елагової кислоти, кверцетину та силібору.

ВИСНОВКИ. 1. В умовах *in vitro* доведено наявність прямої антирадикальної активності елагової кислоти – оригінальної субстанції на основі дубильних речовин з групи елаготанінів.

2. Антирадикальна активність елагової кислоти проявляється як інактивацією супероксиданіонів, так і гідроксильних радикалів.

3. За здатністю до інактивації гідроксильних радикалів елагова кислота переважає біо-

аніонів, досягаючи максимальної виразності ефекту $((18,7 \pm 3,2) \%)$ при концентрації 6 мкг/мл.

Під час аналізу результатів вивчення впливу досліджуваних субстанцій на інактивацію гідроксильного радикала встановлено, що в обраній модельній системі їхня дія проявляється при більших концентраціях, ніж у попередньому досліді (рис. 2). Звертає на себе увагу здатність елагової кислоти, як і кверцетину, знешкоджувати і супероксиданіони, і гідроксильні радикали, хоча за ефективністю в останньому випадку кверцетин поступався елаговій кислоті. Антирадикальну активність у межах 50 % елагова кислота виявляла при концентрації 400 мкг/мл, з підвищенням концентрації до 600 мкг/мл ефект досягав $(70,3 \pm 2,4) \%$.

Для кверцетину, порівняно з елаговою кислотою, ефект встановлено при концентраціях 600 мкг/мл та 900 мкг/мл відповідно. Високу антирадикальну активність щодо інактивації гідроксильного радикала мала й субстанція силібору: при концентрації 400 мкг/мл окиснення дезоксирибози гальмувалося вже на $(32,3 \pm 3,0) \%$, з підвищенням концентрації до 900 мкг/мл ефект зростав до $(77,1 \pm 1,1) \%$. Усі досліджувані субстанції при концентраціях вищих за максимально ефективні втрачали здатність до інактивації ОН-радикалів.

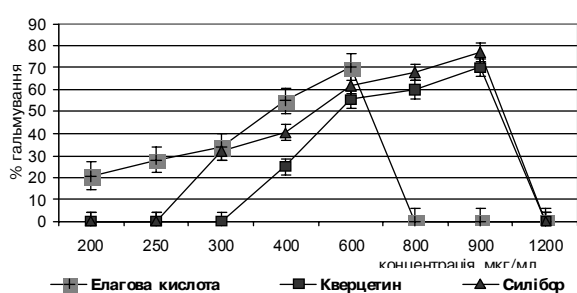


Рис. 2. Антирадикальна (відносно гідроксильних радикалів) активність субстанцій елагової кислоти, кверцетину та силібору

флавоноїдні препарати кверцетин та силібор і дещо поступається кверцетину в здатності знешкоджувати супероксиданіони.

4. З досліджуваних біофлавоноїдних препаратів ефективнішим стосовно знешкодження супероксиданіонів виявився кверцетин, проте в модельній системі, яка генерує гідроксильні радикали, силібор ефективніший, ніж кверцетин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окисли-

тельном стрессе // Усп. совр. биол. – 1993. – **113**, № 4. – С. 456-469.

2. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. В.М. Ковальова. – Харків: Прапор, 2000. – С. 169-317.

3. Ferguson L.R. Role of plant polyphenols in genomic stability // *Mutat. Res.* – 2001. – № 475. – P. 89-111.

4. Halliwell B. Antioxydant characterization: methodology and mechanism // *Biochem. Pharma-*

col. – 1995. – **49**, № 10. – P. 1341-1348.

5. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Aruoma O.I. The desoxyribose method: a simple "test-tube" assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals // *Anal. Biochem.* – 1987. – **165**, №1. – P. 215-219.

6. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the antioxydation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // *J. Biol. Chem.* – 1972. – **247**, № 10. – P. 3170-3175.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ В СРАВНЕНИИ С БИОФЛАВОНОИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Т.С. Сахарова, Ю.В. Никитченко, В.Н. Дзюба

НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

На модельных системах *in vitro*, в которых создаются условия для генерации активных радикалов кислорода, показано наличие прямых антирадикальных свойств у эллаговой кислоты – оригинальной субстанции на основе дубильных веществ. Установлено, что эллаговая кислота эффективна относительно инактивации как супероксиданионов, так и гидроксильных радикалов. По способности обезвреживать гидроксильные радикалы эллаговая кислота превосходит биофлавоноидные препараты кверцетин и силибор.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эллаговая кислота, кверцетин, силибор, гидроксильные радикалы, супероксиданионы, антирадикальная активность.

EXPERIMENTAL RESEARCH OF ANTIRADICAL ACTIVITY OF ELLAGIC ACID COMPARED WITH BIOFLAVONOID DRUGS

T.S. Sakharova, Yu.V. Nikitchenko, V.N. Dziuba

NATIONAL PHARMACEUTICAL ACADEMY OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

The presence of direct antiradical properties of ellagic acid – original substance on the basis of tannic matters was shown on modelling systems *in vitro*, reconstructing condition of generation of active radicals of oxygenium. It has been established that the ellagic acid is effective concerning inactivation of superoxydanions and hydroxyl radicals. On ability to decontaminate hydroxyl radicals ellagic acid surpasses quercetin and siliborum.

KEY WORDS: ellagic acid, quercetinum, siliborum, hydroxyl radicals, superoxydanions, antiradical activity.

Отримано 03.01.2002 р.

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

СТАН КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ОСТЕОПАТІЇ

В.А. Отченашенко

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У роботі наведено дані про зв'язок між порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини і кальцій-фосфорним обміном, маркерами кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет I та II типів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет I та II типів, мінеральна щільність кісткової тканини, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, оксипролін.

ВСТУП. Кістка є динамічною тканиною, в якій постійно перебігають процеси ремоделювання [8], і, водночас, резервом мінеральних речовин для стабілізації іонного складу внутрішнього середовища [7]. Нормальна мінералізація тканин скелета відбувається за умови достатньої кількості кальцію, фосфату, інтактності метаболічної і транспортної функцій остеобластів, наявності колагенового матриксу, можливості фосфорилування його компонентів і при низькій концентрації інгібіторних речовин – протеогліканових агрегатів або неорганічного пірофосфату [6].

Однак питання про стан мінералізації кісток та її маркерів при цукровому діабеті (ЦД) вивчено і висвітлено в науковій літературі недостатньо. Тому завданням нашої роботи стало дослідження показників кальцій-фосфорного обміну та біохімічних маркерів кісткового метаболізму у хворих на ЦД I і II типів з метою адекватної та своєчасної корекції порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 60 хворих на ЦД. Серед них – 30 пацієнтів із ЦД I типу (17 чоловіків і 13 жінок) віком 19-58 років, 30 пацієнтів із ЦД II типу (14 чоловіків і 16 жінок) віком від 37 до 65 років. Тривалість захворювання склала $(11,0 \pm 1,2)$ року. Всім хворим, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних обстежень, проводили оцінку МЩКТ поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегна методом двофотонної рентгенівської денситометрії на апараті ДРХ-А

© В.А. Отченашенко, 2002.

(Lunar, USA). Рівень кальцію в крові та його добову екскрецію із сечею визначали за допомогою трилонометричного титрування у присутності мурексиду [2, 5]. Для визначення вмісту неорганічного фосфору в крові та добовій сечі використовували метод відновлення фосфорно-молібденової кислоти аскорбіновою кислотою [3]. Загальну лужну фосфатазу в крові досліджували двонатрієво-фенілфосфатним методом [1]. Вільну фракцію оксипроліну як маркер резорбції кісток у сироватці крові досліджували методом [4]. Отримані результати оброблено за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За отриманими даними денситометрії всіх обстежених із ЦД I типу поділили на такі групи: пацієнти з нормальною МЩКТ (6), із зниженою МЩКТ (24), в тому числі з остеопенією I ступеня (13), остеопенією II ступеня (6), остеопенією III ступеня (3), остеопорозом (2).

Аналіз наведених у таблиці 1 даних вказує на нормальні рівні кальцію як в крові хворих на ЦД I типу із незміненою МЩКТ, так і у пацієнтів з остеопенією. Лише у 2-х обстежених з остеопорозом значення кальцію перебували на нижній межі норми.

Рівень фосфору в крові відповідав нормі у всіх хворих із незміненою МЩКТ та при остеопенії різного ступеня вираження. Отримані дані підтверджуються результатами дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну в крові у хворих на ЦД I типу та іншими авторами [8].

Аналізуючи показники кальцію в добовій сечі, бачимо, що у хворих на ЦД I типу як з

нормальною МЩКТ, так і з остеопенією, мала місце гіпокальційурія. Рівень виділення фосфору із сечею був значно підвищеним у пацієнтів із незміненою МЩКТ та осіб з остеопенією різного ступеня вираження.

Зниження екскреції кальцію із сечею можна пояснити специфічним дефектом його всмоктування або недостатністю механізмів адаптації до низького вмісту кальцію в дієті [6]. Гіперфосфатурию можна пов'язати з адекватним вмістом у дієті фосфатів при недостатньому вживанні кальцію [2].

Не було виявлено прямого зв'язку між нормальним вмістом кальцію в крові та гіпокальційурією, нормофосфатемією, гіперфосфатуриєю.

У всіх обстежених хворих на ЦД I типу рівень лужної фосфатази (маркера кісткоутворення) в крові не відрізнявся від контролю. На нормальні значення лужної фосфатази в крові хворих на ЦД I типу вказують і інші дослідники [9, 11].

Значення оксипроліну як маркера резорбції кістки перебували на верхній межі норми у хворих на ЦД I типу з незміненою МЩКТ. У пацієнтів із зниженою МЩКТ його рівень був достовірно підвищеним, порівняно з контролем. Ця закономірність зберігалася незалежно від ступеня втрати кісткової маси з найбільшим вираженням при остеопенії III ступеня та остеопорозі. В літературі є дані про чіткий зв'язок між МЩКТ і підвищеним рівнем оксипроліну в крові хворих на ЦД I типу [8].

Хворих на ЦД II типу, згідно з результатами денситометрії, було поділено на такі групи: пацієнти з нормальною МЩКТ (11), із зниженою МЩКТ (3) та з остеосклерозом (16).

Як свідчать представлені в таблиці 2 дані, у пацієнтів із ЦД II типу рівні кальцію та фосфору в крові не відрізнялися від контролю ($p > 0,05$), що підтверджується іншими авторами [10].

Виявлено знижені величини кальцію в добовій сечі хворих на ЦД II типу, що узгоджується з роботою [6], на фоні різнонаправлених змін МЩКТ, порівняно із здоровими ($p < 0,05$). Показники фосфору в сечі всіх обстежених були в межах норми.

Отримані дані щодо вмісту кальцію і фосфору в крові та сечі хворих на ЦД I і II типів свідчать про значну їх роль у розвитку порушень МЩКТ, однак вони не однаково виражені за ступенем і направленістю змін маси кісток.

У хворих на ЦД II типу з нормальною та із зниженою МЩКТ рівень лужної фосфатази не відрізнявся від рівня здорових. У 16 обстежених з остеосклерозом активність ферменту була вищою від норми. Можна припустити, що таке підвищення пов'язане з посиленням ремоделювання кісткової тканини і збільшенням інтенсивності кісткоутворення.

Значення вмісту оксипроліну в крові як маркера остеокластичної активності у всіх пацієнтів були вищими, порівняно з контролем ($p < 0,05$), що вказує на посилену кісткову резорбцію при ЦД II типу [10].

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на ЦД I та II типів показники вмісту кальцію і фосфору в крові та сечі не відображають порушень МЩКТ.

2. У пацієнтів із ЦД I типу рівень лужної фосфатази знаходиться в межах норми незалежно від змін МЩКТ. Існує пряма залежність між ступенем втрати кісткової маси та збільшеним вмістом оксипроліну в крові.

3. Підвищення інтенсивності кісткоутворення у хворих на ЦД II типу з остеосклерозом супроводжується високими значеннями лужної фосфатази. У пацієнтів із незміненою і зниженою МЩКТ лужна фосфатаза знаходиться в межах норми.

Таблиця 1 – Показники кальцій-фосфорного гомеостазу та маркери кісткового метаболізму у хворих на ЦД I типу ($M \pm m$)

МЩКТ	К-сть хворих	Показники					
		Кальцій у крові, ммоль/л	Фосфор у крові, ммоль/л	Кальцій у сечі, ммоль/д	Фосфор у сечі, ммоль/д	Лужна фосфатаза, ммоль/(с·л)	Оксипролін у крові, ммоль/л
Норма	6	2,56±0,07	1,35±0,05	1,71±0,16*	93,77±4,54*	2,15±0,32	31,70±0,24
Знижена	24	2,42±0,02	1,21±0,05	1,60±0,07*	85,55±1,99*	1,88±0,13	43,32±0,87*
ОП I ст.	13	2,46±0,03	1,25±0,08	1,70±0,11*	87,40±3,16*	2,07±0,19	40,82±0,72*
ОП II ст.	6	2,45±0,04	1,09±0,07	1,62±0,16*	86,23±4,97*	1,39±0,13	42,38±1,48*
ОП III ст.	3	2,31±0,02	1,22±0,08	1,22±0,33*	82,81±6,89*	1,90±0,08	50,30±1,34*
Остеопороз	2	2,27±0,01*	1,23±0,26	1,43±0,84*	75,62±1,33*	2,13±1,11	51,85±1,20*
Контроль	20	2,62±0,14	1,26±0,06	4,35±0,70	40,86±2,88	1,61±0,09	28,00±2,51

Примітки:

- * – різниця, порівняно з контролем, достовірна.
- ОП – остеопенія.

Таблиця 2 – Показники кальцій-фосфорного обміну та маркери метаболізму кісткової тканини у хворих на ЦД II типу (M±m)

МЦЦКТ	К-сть хворих	Показники					
		Кальцій у крові, ммоль/л	Фосфор у крові, ммоль/л	Кальцій у сечі, ммоль/д	Фосфор у сечі, ммоль/д	Лужна фосфатаза, ммоль/(с·л)	Оксипролін у крові, ммоль/л
Норма	11	2,58±0,02	1,25±0,05	1,54±0,12*	45,36±3,06*	1,92±0,07	35,99±0,47*
Знижена	3	2,55±0,03	1,23±0,08	1,27±0,12*	54,62±7,36	1,61±0,41	37,07±0,45*
Остеосклероз	16	2,66±0,02	1,36±0,04	2,25±0,16*	55,75±2,32	2,45±0,06*	36,02±0,34*
Контроль	20	2,62±0,14	1,26±0,06	4,35±0,70	40,86±2,88	1,61±0,09	28,00±2,51

Примітка. * – різниця, порівняно з контролем, достовірна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Йордан Тодоров. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София: Медицина и физкультура, 1966. – 1038 с.
2. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под. ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.
3. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям / Под ред. Л.Г. Смирновой, Е.А. Кост. – М.: Медгиз, 1960. – 963 с.
4. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически изменённой соединительной ткани. – М.: Медицина, 1969. – 376 с.
5. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, Н.С. Кисляк. – М.: Медицина, 1979. – 624 с.
6. Стефен М. Крейн, Майкл Ф. Холик. Метаболические заболевания костной ткани. Внутренние болезни: В 10 кн. Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1997. – Кн. 9. – С. 412-421.
7. Ченский А.Д., Гаркави А.В. Остеопороз // Мед. помощь. – 1998. – № 4. – С. 32-35.
8. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет I типа и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 1. – С. 2-6.
9. Bouillon R., Bex M., Van Herck E. et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – **80**. – P. 1194-1202.
10. Isaia G.C., Ardissoni P., Di Stefano M. et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetol. – 1999. – **36**, № 1-2. – P. 35-38.

СОСТОЯНИЕ Кальций-ФОСФОРНОГО ГОМЕОСТАЗА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОПАТИИ

В.А. Отченашенко

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В работе приведены данные о связи между нарушениями минеральной плотности костной ткани и кальций-фосфорным обменом, маркерами костного метаболизма у больных сахарным диабетом I и II типов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет I и II типов, минеральная плотность костной ткани, кальций, фосфор, щёлочная фосфатаза, оксипролин.

CALCIUM-PHOSPHORIC HOMEOSTASIS AND BONE METABOLISM MARKERS OF DIABETIC OSTEOPATHY

V.A. Otchenashenko

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The data about connection between the disturbances of bone mineral density and calcium-phosphoric metabolism, markers of bone metabolism in patients with type I and II of diabetes mellitus are given in the present article.

KEY WORDS: diabetes mellitus of I and II types, bone mineral density, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, oxyprolin.

Отримано 25.03.2002 р.

Адреса для листування: В.А. Отченашенко, вул. Дружби, 7/62, Тернопіль, 46000, Україна.

ЗМІНА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ КРОВІ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ТА КВЕРЦИТИНУ

О.М. Гиріна, О.В. Новицький, Т.С. Брюзгіна

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

Наводяться результати газорідинної хроматографії жирнокислотного складу ліпідів плазми та еритроцитів при ІХС до і після комплексного застосування лазерної терапії та кверцитину. Отримані дані можуть бути використані в клініці для вироблення обґрунтованого терапевтичного підходу з метою підвищення ефективності лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лазерна терапія, кверцитин, ішемічна хвороба серця, поліненасичені жирні кислоти, перекисне окиснення ліпідів, газохроматографічний аналіз.

ВСТУП. Відповідно до сучасних уявлень, під впливом лазерного випромінювання активізуються обмінні процеси в тканинах, що, разом із поліпшенням мікроциркуляції, сприяє лікувальному ефекту. Активізація цих процесів найбільшою мірою проявляється в умовах патології [5, 6]. У вітчизняній і зарубіжній літературі є чимало відомостей про фармакодинаміку кверцитину. Характерною його особливістю є антиоксидний ефект. Так, доведено його інгібуючий вплив на процеси ПОЛ, які відіграють важливу роль у погіршенні скорочувальної функції міокарда [4, 8].

Порушення ліпідного обміну мають істотне значення у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС). Їх характер багато в чому залежить від інтенсивності процесів ПОЛ, основний субстрат якого – поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) – є структурним компонентом біологічних мембран [1].

З літератури відомо, що при патологічних процесах змінюється ступінь ненасиченості жирних кислот (ЖК) ліпідів, тому істотне значення для забезпечення функціонального активного стану клітин має співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у ліпідах мембран [2].

Метою наших досліджень було оцінити жирнокислотний склад ліпідів крові у хворих на ІХС методом газорідинної хроматографії

(ГРХ) до і після комплексного застосування лазерного випромінювання і кверцитину.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 47 хворих віком 38-56 років із діагнозом ІХС. Як контроль використовували дані 15 практично здорових осіб тієї ж вікової групи. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних даних, клінічного, лабораторного та інструментального методів досліджень. Хворих було поділено на дві групи: I група – пацієнти, що проходили курс лазерної терапії за методикою [7], II група отримувала комбіновану терапію – лазерну і кверцитин у добовій дозі 4 мг.

Використовували вітчизняний апарат низькоінтенсивного гелієво-неонового лазерного випромінювання “Стержень-П”, який генерує хвилі червоного діапазону з довжиною хвилі $(0,67 \pm 0,02)$ мкм та вихідною потужністю 5 мВт.

Об'єктом наших досліджень були еритроцити та плазма крові.

Підготування біологічного матеріалу, отриманого в умовах клініки, для газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів крові здійснювали за методикою [3].

У спектрі ЖК ліпідів еритроцитів та плазми крові було ідентифіковано 5 найбільш інформативних ЖК: $C_{16:0}$ – пальмітинова, $C_{18:0}$ – стеаринова, $C_{18:1}$ – олеїнова, $C_{18:2}$ – лінолева, $C_{20:4}$ – арахідонова.

Кількісну оцінку ЖК ліпідів крові проводили методом нормування шляхом вимірювання

© О.М. Гиріна – д.м.н., проф., О.В. Новицький, Т.С. Брюзгіна – к.т.н., 2002.

площ піків метильованих похідних ЖК і визначення їх вмісту у відсотках.

Отримані дані досліджень оброблялися методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів плазми та еритроцитів крові при ІХС наведено в таблицях 1, 2.

З таблиці 1 видно, що до лікування у хворих на ІХС у жирнокислотному складі ліпідів плазми крові достовірні відмінності спостерігалися щодо вмісту пальмітинової й арахідонової ЖК. Такі зміни жирнокислотного складу ліпідів плазми крові зумовлюють підвищення ненасиченості ліпідного комплексу, в основному, за рахунок вірогідного збільшення вмісту арахідонової ЖК.

З таблиці 2 видно, що до лікування у хворих на ІХС у жирнокислотному складі ліпідів еритроцитів був вірогідно збільшеним вміст лінолевої ЖК, що зумовлює підвищення рівня ПНЖК.

Після лікування у хворих I і II груп спостерігалася достовірна нормалізація жирнокислотного складу крові, особливо при поєднаному використанні лазерної терапії і кверцитину. Так, у цьому випадку практично повернувся до норми показник вмісту арахідонової кислоти у плазмі крові, а також відбулася нормалізація рівня лінолевої кислоти в еритроцитах. Такі зміни призвели до поліпшення показників, що характеризують ненасиченість ліпідного комплексу в крові.

ВИСНОВКИ. 1. При ІХС відбуваються зміни жирнокислотного спектра плазми крові і еритроцитів (в плазмі крові зростає вміст арахідонової кислоти і зменшується рівень пальмітинової кислоти, в еритроцитах достовірно підвищується вміст лінолевої кислоти).

2. Застосування кверцитину на фоні проведеної лазерної терапії сприяє нормалізації жирнокислотного складу крові у хворих на ІХС.

Таблиця 1 – Жирнокислотний склад (%) ліпідів плазми крові здорових осіб і хворих на ІХС до та після лікування (M±m)

ЖК	Контроль	До лікування	Після лікування	
			Лазер I група	Лазер+кверцитин II група
C _{16:0}	37,1±1,6	32,9±0,8*	34,1±1,2	32,1±1,0
C _{18:0}	13,4±0,7	13,8±1,4	15,7±1,0	14,2±1,4
C _{18:1}	16,3±0,5	17,5±0,2	18,7±1,2	18,0±0,8
C _{18:2}	29,1±1,5	27,0±1,1	24,4±1,5	31,2±1,3
C _{20:4}	4,2±0,4	8,8±0,9*	7,1±0,6*	4,5±0,5
Сума насичених ЖК	50,5±1,6	46,7±0,8	49,8±1,1	46,3±1,2
Сума ненасичених ЖК	49,5±1,6	53,3±0,8	50,2±1,1	53,7±1,2
Сума ПНЖК	33,3±1,5	35,8±0,7	31,5±1,4	35,7±1,3

Примітка. Тут і в таблиці 2: * – зміни достовірні, порівняно з контролем (p<0,05).

Таблиця 2 – Жирнокислотний склад (%) ліпідів еритроцитів крові здорових осіб і хворих на ІХС до та після лікування (M±m)

ЖК	Контроль	До лікування	Після лікування	
			Лазер I група	Лазер+кверцитин II група
C _{16:0}	33,6±0,8	34,5±0,8	37,3±1,5	43,1±1,1
C _{18:0}	17,6±0,6	13,8±1,4	30,5±1,5*	12,5±0,7
C _{18:1}	20,5±0,9	17,9±0,2	16,2±1,0	19,0±0,9
C _{18:2}	14,5±1,1	20,4±1,1*	12,3±0,9	11,9±1,0
C _{20:4}	13,9±0,7	13,4±1,6	3,7±0,5*	13,5±1,1
Сума насичених ЖК	51,2±1,4	48,3±0,8	67,8±1,5*	55,6±1,3
Сума ненасичених ЖК	48,8±1,4	51,7±0,8	32,2±1,5*	44,4±1,3
Сума ПНЖК	28,4±1,0	33,8±0,7	16,1±1,4*	25,4±1,5

ЛІТЕРАТУРА

1. Афолина Г.Б. Участие липидов в регуляции продукции цитокинов // Имунол. та алергол. – 2000. – № 2-3. – С. 7-15.
2. Бурлакова Е.Б., Крамаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферола в перекисном окислении липидов биомембран // Биол. мембр. – 1998. – № 2. – С. 137-167.
3. Гичка С.Г., Брюзгина Т.С., Вретик Г.М., Рева С.Н. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 7. – С. 50-52.
4. Грищенко О.М., Дегтярьов Л.С., Пилипчук Л.Б. Фізико-хімічні властивості та електронна будова кверцитину // Фарм. журн. – 1999. – № 2. – С. 34-38.
5. Лебедьков Е.В., Толстых П.И., Марченко Л.Ф. и др. Влияние лазерного облучения крови на ее липидный и фосфолипидный компоненты при сахарном диабете // Воен.-мед. журн. – 1998. – 39, № 10. – С. 37-38.
6. Механизмы биостимуляции низкоинтенсивного лазерного излучения / Под ред. И.Г. Ляндерса. – Минск: Беларусь, 1998. – 214 с.
7. Применение излучения гелий-неонового лазера для лечения ишемической болезни сердца // Метод. рекомендации / Под ред. И.М. Корочкина. – М.: Медицина, 1987. – 27 с.
8. Савченкова Л.В. Кверцитин: фармакология и фармакотерапия // Фармакол. и токсикол.: Респ. межвед. сб. – К., 1991. – № 26. – С. 373-387.

ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ И КВЕРЦИТИНА

О.Н. Гирина, А.В. Новицкий, Т.С. Брюзгина
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА

Резюме

Приводятся результаты газожидкостной хроматографии жирнокислотного состава липидов плазмы и эритроцитов при ИБС до и после комплексного применения лазерной терапии и кверцитина. Полученные данные могут быть использованы в клинике для выработки обоснованного терапевтического подхода с целью повышения эффективности лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерная терапия, кверцитин, ишемическая болезнь сердца, полиненасыщенные жирные кислоты, перекисное окисление липидов, газохроматографический анализ.

CHANGE OF FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS OF THE BLOOD AT ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF LASER THERAPY AND KVVERTSITIN

O.N. Girina, A.V. Novitskiy, T.S. Bruzgina
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETS

Summary

The data of gas-fluid chromatographic analysis of definition of fatty acid composition of blood lipids at ischemic heart disease before and after complex application of laser therapy and kvvertsitin are resulted. Received data can be used in clinic for working out proved therapeutic approach with the purpose of increasing the treatment efficiency.

KEY WORDS: laser therapy, kvvertsitin, ischemic heart disease, lipid fatty acids, lipid peroxidation, gas chromatographic analysis.

Отримано 12.02.2002 р.

Адреса для листування: Т.С. Брюзгіна, вул. Крейсера Аврори, 1, кв. 21, Київ, 03191, Україна.

ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

М.С. Гнатюк, Ю.І. Сливка, У.М. Цідилко

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У досліджах на 50 білих щурах показано, що експериментальна артеріальна гіпертензія супроводжується розвитком гіперкінетичного типу кровообігу, гіпертрофією міокарда, виснаженням секреторної активності та зниженням вмісту мітохондрій у передсердних кардіоміоцитах. Харчова депривація як засіб корекції експериментальної артеріальної гіпертензії покращує показники центральної гемодинаміки, стримує розвиток гіпертрофії серця, спостерігаються менш виражене виснаження секреторної активності та зростання вмісту мітохондрій у кардіоміоцитах передсердь.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: харчова депривація, артеріальна гіпертензія.

ВСТУП. У клінічній практиці успішно використовують лікувальне голодування в комплексній терапії хворих на гіпертонічну хворобу. Для вивчення механізмів реалізації позитивного впливу цього методу лікування проведено експериментальне дослідження харчової депривації (ХД) при артеріальній гіпертензії (АГ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 50 щурах, поділених на 3 групи. У 1-й групі, що включала 20 тварин, артеріальну гіпертензію моделювали за методикою М.С. Гнатюка і співавт. [2]. У 2-й групі (20 щурів) для корекції артеріальної гіпертензії використовували ХД протягом 6 днів, яку розпочинали через 2 тижні після звуження ниркової артерії. Контрольну 3-ю групу склали 10 інтактних щурів. Дослідження проводили на 6 і 14-й дні від початку використання ХД (відповідно, перший і другий періоди спостереження).

Про стан серцевого м'яза судили за даними тетраполярої реографії [4], морфометрії частин міокарда [1] та вивчення відносних об'ємів ультраструктур кардіоміоцитів передсердь. Вимірювали також АТ у хвостовій артерії щурів [5]. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації в умовах барбамілового наркозу. Всі експерименти проводили відповідно до "Правил використання лабораторних експериментальних тварин".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані результати показали, що АТ у інтактних щурів

© М.С. Гнатюк – д.м.н., проф., Ю.І. Сливка – к.м.н., У.М. Цідилко – к.б.н., 2002.

становив $(97,20 \pm 1,09)$ мм рт. ст., а при АГ підвищувався, відповідно, на 47 і 49 % в перший і другий періоди спостереження. На фоні застосування ХД відбувалося зниження АТ на 11 %.

Розвиток експериментальної АГ супроводжувався гіперкінетичним типом кровообігу. При використанні ХД з метою корекції змін гемодинаміки, зумовлених АГ, спостерігали такі закономірності. На 6-у добу ХД відбувалася нормалізація основних показників центральної гемодинаміки експериментальних тварин. Разом із тим, загальний периферичний опір залишався підвищеним. На час закінчення спостереження в цій групі щурів знову відбувалося підвищення АТ, але не досягало цифр, що були в групі щурів з некоригованою АГ. Основні показники гемодинаміки, за винятком загального периферичного опору, не відрізнялися від тих, що були у тварин з некоригованою АГ.

Вивчення кількісної морфології міокарда показало такі закономірності: АГ у щурів супроводжується гіперфункцією та гіпертрофією серця. Гіпертрофія серцевого м'яза відбувається переважно за рахунок лівого шлуночка – відповідно, на 55 і 86 % в кожен із вказаних термінів спостереження. Збільшення правого шлуночка стає достовірним лише в другий період спостереження (на 12 %). Важливо відзначити, що процес збільшення маси серця в процесі експерименту має прогресуючий характер і в другий термін спостереження показники, що характеризують гіпертрофію, є достовірно вищими, порівняно з першим періодом спостереження. Використання ХД для

корекції експериментальної АГ стримувало розвиток гіпертрофії міокарда.

Важливим аспектом, що характеризує функцію серця, є вивчення продукції натрійуретичного пептиду кардіоміоцитами передсердь. Цей гормон є антагоністом системи "ренін-ангіотензин-альдостерон", його активність у сироватці крові тісно корелює з вмістом секреторних гранул у кардіоміоцитах [6]. За даними вивчення об'ємів ультраструктур кардіоміоцитів передсердь, розвиток АГ у білих щурів характеризується зменшенням відносного об'єму мітохондрій в обох передсердях на 16 %, а також секреторних гранул у лівому і правому передсердях на 7 і 14 % відповідно. Разом із тим, достовірно зростає вміст міофібрил у кардіоміоцитах, що свідчить про гіпертрофію міокарда. За рахунок зростання цього показника змінюється в сторону зменшення відсоток інших ультраструктурних компонентів клітини. У тварин з АГ, які перебували в умовах ХД, спостерігалися менш виражені зміни ультраструктури кардіоміоцитів. Так, відносні об'єми мітохондрій у клітинах лівого та правого передсердь зростали, відповідно, на 5 та 11 %, секреторних гранул – на 4 і 3 %, порівняно з показниками в групі щурів з некоригованою гіпертензією (рис. 1, 2). Відбувалося також деяке зменшення відсотка міофібрил у кардіоміоцитах. Варто відзначити, що, хоч у цій групі експериментальних тварин відбувалося покращання ультраструктури передсердних кардіоміоцитів, основні показники морфометрії були достовірно гіршими, ніж у контрольній групі щурів. Таким чином, виявлено, що ХД сприяє зростанню зниженого на фоні АГ вмісту секреторних гранул передсердних кардіоміоцитів.

Отримані дані є важливими для розуміння шляхів реалізації коригувального впливу ХД при експериментальній АГ. ХД здатна підвищувати ефективність процесів тканинного дихання та

посилювати поєднання тканинного дихання та окисного фосфорилування [3]. Цей факт, а також факт зростання вмісту мітохондрій у кардіоміоцитах, свідчать про перебудову клітинних механізмів енергозабезпечення на більш ефективний режим роботи, що супроводжується покращанням роботи серця в умовах розвитку експериментальної АГ. Важливим фактом, що дозволяє зрозуміти позитивний вплив ХД при експериментальній АГ, є також зростання відносного об'єму секреторних гранул у передсердях, в яких міститься передсердний натрійуретичний пептид. Попередження виснаження синтезу цього гормону, що відбувається при АГ, зумовлює ряд фізіологічних ефектів, які є важливими для корекції гемодинамічних порушень при АГ. Під впливом передсердного натрійуретичного пептиду зменшується периферичний вазоспазм, зростає натрійурез, знижуються негативні ефекти системи "ренін-ангіотензин-альдостерон" [5, 7]. Внаслідок цього зменшується АТ.

ВИСНОВКИ. 1. Експериментальна артеріальна гіпертензія в білих щурів характеризується гіперкінетичним типом кровообігу, розвитком гіпертрофії міокарда, виснаженням секреторної активності та зниженням кількості мітохондрій у передсердних кардіоміоцитах.

2. Харчова депривація як засіб корекції експериментальної артеріальної гіпертензії покращує показники центральної гемодинаміки, стримує розвиток гіпертрофії серця. При застосуванні харчової депривації спостерігаються менш виражене виснаження секреторної активності передсердь та зростання вмісту мітохондрій у кардіоміоцитах. У другий період спостереження після припинення харчової депривації у щурів з артеріальною гіпертензією відбувається менш виражене прогресування описаних негативних тенденцій зі сторони функції та структури міокарда.

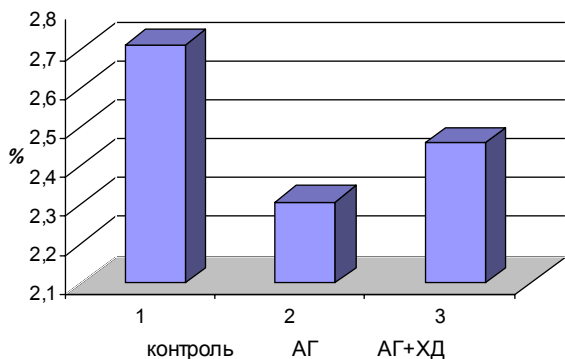


Рис. 1. Вміст секреторних гранул у лівому передсерді щурів з експериментальною АГ, коригованою ХД.

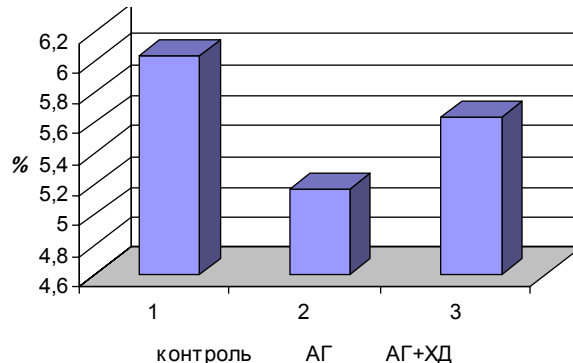


Рис. 2. Вміст секреторних гранул у правому передсерді щурів з експериментальною АГ, коригованою ХД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 215 с.
2. А.с. 1645987 А1 СССР, G09 В 23/28. Способ моделирования артериальной гипертензии / М.С. Гнатюк, Р.И. Вайда, Л.А. Гнатюк, А.Р. Вайда. — Опубл. 30.04.91, Бюл. № 16. – 2 с.
3. Гнатюк М.С., Сливка Ю.І., Зоря Л.В., Корда М.М. Вплив електромагнітних хвиль міліметрової довжини на динаміку процесів утворення енергії в мітохондріях серця щурів при харчовій депривації і адреналіновій міокардіодистрофії // Одеський мед. журн. – 2001. – № 1 (63). – С. 11-13.
4. Карпицкий В.В., Словесков С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1986. – № 1. – С. 74-77.
5. Коган А.Х. Новый плетизмометрический аппарат (с электрическим электроподогревом) для конвейерного определения артериального давления у ненаркотизированных крыс бескровным путем // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1959. – 48, № 10. – С. 109-113.
6. Немцова В.Д., Шевченко О.С., Бабаджан В.Д., Бондаренко Т.И. Роль предсердного натрийуретического фактора в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Укр. кардиол. журн. – 1999. – № 1. – С. 63-67.
7. Шершнер В.Г., Поливода С.Н. Предсердный натрийуретический фактор и структурно-функциональное состояние гипертонического сердца // Кардиол. – 1987. – № 3. – С. 47-50.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

М.С. Гнатюк, Ю.И. Сливка, У.М. Цидилко

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В опытах на 50 белых крысах показано, что экспериментальная артериальная гипертензия сопровождается развитием гиперкинетического типа кровообращения, гипертрофией миокарда, истощением секреторной активности и снижением содержания митохондрий в предсердных кардиомиоцитах. Пищевая депривация как метод коррекции экспериментальной артериальной гипертензии улучшает показатели центральной гемодинамики, сдерживает развитие гипертрофии сердца, наблюдаются менее выраженное истощение секреторной активности и увеличение содержания митохондрий в кардиомиоцитах предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пищевая депривация, артериальная гипертензия.

SOME MECHANISMS OF POSITIVE EFFECT OF FOOD DEPRIVATION ON EXPERIMENTAL ARTERIAL HYPERTENSION

M.S. Hnatuk, Yu.I. Sliyka, U.M. Tsidylko

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY NAMED BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

In experiments on 50 white rats it was shown that arterial hypertension is associated with hyperkinet type of hemodynamics, myocardium hypertrophy, exhausting of myocardial secretion function, decreasing of mitochondria content in atria cells. Food deprivation improves the central hemodynamics, decreases the myocardial hypertrophy, preserve the secretory activity of atria cells and increase the number of mitochondria in myocardium. After the finishing of food deprivation in rats with arterial hypertension the progression of heart damage was not so intensive as in rats without food deprivation.

KEY WORDS: food deprivation, arterial hypertension.

Отримано 23.05.2002 р.

Адреса для листування: Ю.І. Сливка, кафедра шпитальної терапії № 1, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ОРГАНІВ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ ПОРІВНЯНО З ГРУНТОМ ТА ОДЕРЖАНИМ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ

П.В. Гречин, О.П. Хворост, А.Г. Сербін
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Проведене визначення елементного складу кори та деревини коренів і пагонів вільхи клейкої, а також ґрунту, на якому росли дерева, і густого екстракту кори пагонів дозволило встановити наявність 28 елементів, що містяться в них. При порівняльному аналізі отриманих даних можна стверджувати, що найбільший вміст елементів спостерігається в корі коренів і корі пагонів вільхи клейкої, а у густому екстракті міститься найбільше калію, кальцію та магнію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вільха клейка, кора коренів, деревина коренів, кора пагонів, деревина пагонів, густий екстракт кори пагонів, макро-, мікроелементи.

ВСТУП. У біології та медицині активно розвивається вчення про мікроелементози – захворювання, зумовлені токсичною дією речовин, що містяться в організмі в дуже малій кількості [7].

Багато захворювань пов'язані з недостатнім надходженням в організм певних макро- та мікроелементів [4, 6, 9]. З 92 хімічних елементів, які зустрічаються в природі, в організмі людини виявлено 81. 12 елементів є структурними, вони складають 99 % живих організмів. До них належать і біометали (метали життя) – макроелементи (натрій, калій, магній, кальцій) та мікроелементи (цинк, марганець, залізо, кобальт, мідь, молібден). Багато з них входять до складу металоферментів. Біометали необхідні для забезпечення нормального розвитку та росту рослин. Набір мікроелементів-біометалів, особливо в легкосасвоюваній та нешкідливій формі, потрібний для нормальної життєдіяльності комах, птахів, тварин, людини [9].

Є відомості про позитивний вплив координаційних сполук – комплексів металів з органічними лігандами – на ріст та розвиток сільськогосподарських рослин, який базується на тому, що ці комплекси не руйнують металовмісні складові клітин та містять корисні мікроелементи.

Природні мінеральні речовини рослин являють собою нативний комплекс макро- та мікроелементів, притаманний живій природі. Вони взаємодіють з ферментними системами

© П.В. Гречин, О.П. Хворост – к.фарм.н., А.Г. Сербін – д.фарм.н., проф., 2002.

клітин та беруть участь в окисно-відновних процесах [4].

Об'єктом нашого дослідження була вільха клейка – *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn родини *Betulaceae*. Метою даної роботи було визначення елементного складу кори і деревини коренів та пагонів вільхи клейкої порівняно зі складом ґрунту, на якому ростуть дерева, органи яких вивчались, та густим екстрактом кори пагонів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сировину збирали до початку сокоруху в січні-лютому 2002 року на території Харківської області в місцях лісових масивів з 20-30-річних рослин.

Для вивчення елементного складу органів вільхи клейкої був використаний атомно-абсорбційний спектроскопічний метод, який базується на випаровуванні золи в дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного в спектр випромінювання і вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів (прилади: джерело для збудження спектрів типу ІВС-28, спектрограф ДСФ-8) [2, 3, 5]. Підготовка аналізованої проби полягала в обережному обвуглюванні рослинного матеріалу при нагріванні в муфельній печі (температура – не більше 500 °С) з попередньою обробкою проб розведеною сірчаною кислотою. Калібрувальні графіки в інтервалі вимірювання концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICOPM-23-27). Відносне стандартне відхилення (для п'яти паралельних вимірів) не

перевищувало 30 % при визначенні числових показників вмісту елементів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати визначення вмісту макро- та мікроелементів атомно-емісійним спектрографічним методом представлено в таблиці 1.

Наведені дані свідчать про те, що в корі коренів та пагонів марганцю міститься більше, ніж у деревині: в корі коренів (19 мг %) – у 6 разів більше, ніж у деревині коренів (3 мг %), а в корі пагонів – у 5 разів більше, ніж у деревині пагонів (8 і 1,8 мг % відповідно). Фосфору в корі коренів виявлено в 10 разів більше, порівняно з деревиною коренів (250 та 25 мг % відповідно). Цинку в корі коренів міститься в 16 разів більше, ніж у деревині коренів (250 та 15 мг % відповідно), а в корі пагонів – в 4 рази більше, ніж у деревині (26 та 8,8 мг % відповідно). У корі коренів бору (0,9 мг %) в 2-3 рази більше, порівняно з іншими об'єктами, тоді як у ґрунті його вміст менший 0,1 мг %. У корі коренів галій (0,75 мг %), молібден (0,6 мг %), мідь (1,3 мг %), титан (1,3 мг %),

вісмут (0,06 мг %) накопичуються в більшій кількості, порівняно з ґрунтом, в корі коренів та пагонів на порядок вище накопичуються свинець, олово, нікель та срібло. У корі пагонів, деревині коренів і корі коренів виявлено більше кремнію (210, 120 і 100 мг % відповідно). Германій, кадмій, миш'як та ртуть міститься в кількості менше 0,01 мг %, сурма та кобальт – менше 0,05 мг %, вольфрам – менше 0,02 мг %. Кальцію більше накопичують кора пагонів (420 мг %) і кора з деревиною коренів (130 і 120 мг % відповідно), а деревина пагонів – 70 мг % (у ґрунті – 1800 мг % кальцію). Заліза в корі коренів виявлено 250 мг %, тоді як у корі пагонів – у 5 разів менше (53 мг %), в деревині коренів – у 50 разів менше (4,5 мг %), а в деревині пагонів – майже в 100 разів менше (2,6 мг %). Кора коренів у великій кількості містить хром (1,3 мг %), який регулює вміст глюкози в крові, підвищує активність інсуліну, протидіє розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, а також мідь (1,3 мг %), потреба в якій зростає при запальних захворюваннях [4].

Таблиця 1 – Якісний склад та кількісний вміст елементів в органах вільхи клейкої, ґрунті та густому екстракті кори

Елемент	Вміст елемента, мг%					
	ґрунт	Корінь		Пагін		Густий екстракт кори пагонів
		кора	деревина	кора	деревина	
Fe	4000	250	4,5	53	2,6	3,3
Si	3200	100	120	210	0,4	1,1
B	<0,1	0,9	0,3	0,5	0,18	0,3
Mn	150	19	3	8	1,8	1,7
Al	6500	370	3	26	2,6	10
Pb	3	0,4	0,04	0,16	0,03	0,03
Cr	10	1,3	0,07	0,16	0,04	0,01
Sn	<0,03	0,6	0,07	0,5	0,04	0,03
Ga	0,5	0,75	0,01	0,1	0,02	0,01
Co	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ni	3	0,5	0,02	0,03	0,01	0,02
Bi	<0,05	0,06	0,02	0,03	<0,02	0,02
Mo	0,5	0,6	0,15	0,1	<0,03	0,03
V	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Cu	3	1,3	0,2	0,5	0,09	0,55
Ti	Н/з*	1,3	0,15	0,4	0,3	0,08
Ag	0,5	0,4	0,07	0,1	0,02	0,04
Zn	50	250	15	26	8,8	5,5
K	1500	940	450	1600	260	170
Sr	50	37	1,5	16	0,9	0,1
P	400	250	25	90	15	19
Ca	1800	130	120	420	70	88
Mg	900	370	45	160	26	35
Ge	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Sb	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Cd	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
As	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Hg	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка. Н/з * – не знайдено.

ВИСНОВКИ. 1. Дослідження елементного складу кори та деревини коренів і пагонів вільхи клейкої та ґрунту, на якому росли дерева, дозволили встановити наявність 28 макро- та мікроелементів.

2. У корі коренів спостерігається найбільший вміст таких мікроелементів: калій (940 мг %), залізо (250 мг %), алюміній (370 мг %), цинк (250 мг %),

кальцій (1300 мг %), магній (370 мг %); у корі пагонів – залізо (53 мг %), магній (8 мг %), алюміній (26 мг %), цинк (26 мг %), калій (1600 мг %), фосфор (90 мг %), магній (160 мг %).

3. Кількісний вміст важких металів у густому екстракті кори вільхи клейкої лежить у межах норми, а найбільшим є вміст калію, кальцію та магнію (170, 88 та 35 мг % відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А, Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

2. Зырин Н.Г., Обухов А.И., Белицина Г.Д. Методические указания по спектрографическому определению микроэлементов в почвах и золе растений. – М.: Наука, 1971. – 105 с.

3. Зырин Н.Г., Обухов А.И. Спектральный анализ почв, растений и других биологических объектов. – М.: Наука, 1977. – 333 с.

4. Исаев Ю.А. Лечение микроэлементами, металлами и минералами. – К.: Здоров'я, 1992. – 119 с.

5. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. – М.: Наука, 1976. – 341 с.

6. Райцес В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. – М.: Медицина, 1981. – С. 12-18.

7. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) // Мир медицины и лекарственных растений. – 2000. – № 5-6. – С. 8-97.

8. Смоляр В.И. Гипо-и гиперэлементозы. – К.: Здоровье, 1989. – С. 5-11.

9. Inorganic biochemistry / Ed. H.A.O. Hill. – London: Royal Soc. Chem. Burlington House, 1980-1982. – 250 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ОРГАНОВ ОЛЬХИ КЛЕЙКОЙ В СРАВНЕНИИ С ГРУНТОМ И ПОЛУЧЕННЫМ ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ

П.В. Гречин, О.П. Хворост, А.Г. Сербин
НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

Проведенное определение элементного состава коры и древесины корней и побегов ольхи клейкой, а также ґрунта, на котором росли деревья, и густого экстракта коры побегов, позволило установить наличие 28 элементов, содержащихся в них. При сравнительном анализе полученных данных можно утверждать, что наибольшее содержание элементов наблюдается в коре корней и коре побегов ольхи клейкой, а в густом экстракте содержится более всего калия, кальция и магния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ольха клейкая, кора корней, древесина корней, кора побегов, древесина побегов, густой экстракт коры побегов, макро- и микроэлементы.

DEFINITION OF AN ELEMENT STRUCTURE OF ORGANS OF AN ALDER CLAMMY COMPARING WITH SOIL AND OBTAINED DENSE EXTRACT

P.V. Grechyn, O.P. Khvorost, A.G. Serbin
NATIONAL PHARMACEUTICAL ACADEMY OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

The conducted definition of an element structure of cortex and arbor of roots and suckers of an alder clammy as well as soil from a growing place and dense extract has allowed to establish the availability of 28 units contained in them. At the comparative analysis of the obtained data it is possible to judge that the greatest contents of units is observed in cortex of the roots and of suckers of an alder clammy and dense extract is rich in contents of potassium, calcium and magnesium.

KEY WORDS: alder clammy, root cortex, root arbor, sucker cortex, sucker arbor, dense sucker cortex extract, micro-, macroelements.

Отримано 10.06.2002 р.

Адреса для листування: П.В. Гречин, Національна фармацевтична академія України, вул. Пушкінська, 27, Харків, 61002, Україна.

РОЛЬ МІДІ ТА ЦИНКУ В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

А.І. Мазепа, І.В. Мазепа

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

В огляді наведено свідчення про функцію міді й цинку в обміні сполучної тканини в нормі та при її патології. Охарактеризовано мідь- і цинкдефіцитні стани з клінічними проявами з боку сполучнотканинних структур, наведено експериментальні роботи, в яких вивчалися патохімічні механізми, що розвиваються в сполучній тканині внаслідок дефіциту цих елементів. Наведено також основні клінічні прояви надлишку міді в організмі й порушення обміну сполучної тканини в умовах гіперкупреозу. Особливий акцент зроблено на антагоністичні відношення міді й цинку в реалізації основних біологічних функцій. Наведено численні підтвердження на користь хімічної теорії системної склеродермії, що базується на дефіциті цинку і надлишку міді в організмі, автоімунних реакцій, які індукуються ними, та постсистемного фіброзоутворення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мідь, цинк, сполучна тканина, системна склеродермія.

Інтерес до вивчення біологічної ролі міді та цинку при захворюваннях сполучної тканини зумовлений не лише унікальними функціями цих металів, незамінних у живих організмах, а, що не менш важливо, їх антагоністичними відношеннями в реалізації основних біологічних процесів, зокрема генетичних функцій нуклеїнових кислот, і формуванні імунного захисту [1, 2, 5, 12, 13, 20, 21, 25, 50].

Спроба з'ясувати механізм антагоністичних взаємозв'язків між міддю та цинком базується тільки на констатації впливу обох металів на вміст окремих органічних метаболітів, активність фізіологічних процесів, особливості перебігу патологічного процесу в конкретних клінічних умовах. Про відношення міді та цинку до основних біологічних функцій сполучної тканини є поодинокі повідомлення, які стосуються лише порушень вмісту цих металів при захворюваннях сполучної тканини [17, 28, 30, 31, 32, 35, 42]. Як робочу гіпотезу даного огляду було використано особливості атомної будови міді й цинку, з якими пов'язані їх кількість у біологічних тканинах, характер утворюваних ними координаційних сполук з основними компонентами клітин, специфіка біологічних ефектів на інтегративні системи живого організму, що в сукупності дає підстави для прогнозування клінічних варіантів системної склеродермії в конкретних умовах порушення обміну міді та цинку.

Як мідь, так і цинк відносять до елементів першого перехідного ряду (IV періоду) періодичної системи елементів [15].

Мідь у періодичній таблиці, причому з 10-и елементів цього ряду мідь займає місце перед цинком, яким завершується цей ряд [15]. Електронна формула міді – $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^1$, цинку – $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2$. З їх аналізу видно, що як мідь, так і цинк здатні утворювати комплексні сполуки з координаційним числом 4 і 6 відповідно, але цинк має ступінь окиснення лише 2, а мідь – 1 і 2 [8]. З цього випливає, що на протигагу цинку, який має певні обмеження як перехідний елемент, мідь бере участь в окисно-відновних процесах, причому як шляхом утворення місточкового механізму електронного перенесення, так і як структурний компонент ферментних систем, подібно до цинку [15]. Змінна валентність міді дає підстави припускати, що як мінеральний компонент у структурі нуклеїнових кислот, який має відношення до процесів стабілізації вторинної структури ДНК, мідь шляхом зміни ступеня окиснення може деформувати електронну будову урацилу, наближаючи її до такої тиміну. Деформація електронної будови урацилу дає йому можливість включатись у структуру ДНК замість тиміну, генеруючи мутації з наступними деформаціями фенотипічних характеристик сполучної тканини [2].

Мідь як незамінний мікроелемент в організмі дорослої людини міститься в кількості 1,57-3,14 мкмоль, при цьому половина її знаходиться в м'язах та кістках, а 10 % – в печінці. Небагато цього елемента є в легенях, кишечнику, селезінці, шкірі та волоссі. У крові в середньому міститься близько 100 мкг міді,

в еритроцитах та лейкоцитах – 60 мкг. Значна частина міді плазми крові знаходиться в церулоплазміні, її виявлено також у супероксиддисмутазі еритроцитів та лейкоцитів. Мідьвмісними є і тирозиназа, дофамін- β -гідроксилаза, амінооксидаза, бензиламінооксидаза, сперміноксидаза, лізілоксидаза, цитохромоксидаза, уратоксидаза [3, 16, 19, 24, 34, 47, 50].

Надходження з їжею менш ніж 2,5 мг міді на добу призводить до мідьдефіцитних станів. Всмокування міді відбувається в слизовій шлунка та тонкої кишки, де цей елемент зв'язується з транскупреїном і альбуміном, а також у незначній кількості з амінокислотами, переважно гістидином. Усередину клітин мідь потрапляє в нетоксичній для них формі в складі трипептиду – гліцилгістидиллізину, асоційованого з альбуміновою і α -глобуліновою фракціями. Ключову роль в обміні міді відіграє печінка, де вона зв'язується з тіонеїном, який виконує функцію детоксикації міді та її внутрішньоклітинного транспорту [7]. Підвищений вміст міді може призвести до ампліфікації генів тіонеїну і різкого підвищення синтезу цього білка [16, 19, 33, 41]. Мідь бере участь у біохімічних процесах як складова частина електротранспортних білків, зокрема в реакціях окиснення органічних субстратів молекулярним киснем [16].

У літературі висвітлено роль дефіциту міді та охарактеризовано мідьдефіцитні стани, які можна вважати специфічними для даного металу. До таких патологічних станів відносять давно відомі прояви дефіциту міді у тварин, що супроводжуються підвищеною ламкістю кісток і деформацією скелета [1, 50]. Згодом такі мідьдефіцитні стани було виявлено при деяких захворюваннях людини [4, 19, 37, 43, 49]. Подальші дослідження показали, що мідь суттєво впливає на обмін колагену у тварин і людини [45, 46, 47]. Перш за все було доведено, що при дефіциті міді збільшується вміст розчинного колагену (тропоколагену) і знижується кількість альдегідних груп. Це призводить до порушення синтезу кісткового колагену, який вимагає утворення міцних поперечних зв'язків між окремими молекулами тропоколагену для формування колагенових фібрил за рахунок бокових ланцюгів залишків лізину. Цьому процесу передують окиснення ϵ -аміногруп лізину та окислення лізілоксидазою з утворенням алізіну й оксиалізіну. Альдегідні групи вступають у реакцію альдимінної та альдольної конденсації з утворенням лізин- та оксилізиннорлейцину, похідних двох молекул алізіну (синдесміну), двох молекул алізіну і молекули лізину (меродесмозину), а також

специфічного для колагену гістидиноксимеродесмозину [46, 47].

Аналогічні зміни в сполучній тканині описано при латиризмі – отруєнні запашним горошком (*Lathyrus Odoratus*), що містить попередник сильного інгібітора лізілоксидази – β -амінопропіонітрил [1]. Латирогенні фактори широко використовуються в експерименті для індукції змін у сполучній тканині.

Якщо патологію сполучнотканинних структур (колагенові та еластинові волокна, кістки, хрящі тощо) за умов дефіциту міді добре охарактеризовано у тварин, то мідьдефіцитні стани в людини чітко не окреслено [1, 16, 19, 37]. Найбільш вагомі дані про роль дефіциту міді наводяться авторами при синдромі Чорногубова-Елерса-Данло, зокрема одному з його варіантів – 9-у. Окрім гіпермобільності суглобів та патологічного перерозтягнення шкіри, при цьому синдромі мають місце патологія внутрішніх органів, аномалії кровоносних судин, можливість їх розриву, емфізема легень, вади серця, іншими словами – системна дисплазія сполучної тканини. Вивчення концентрації міді в сироватці та ключові моменти її обміну можуть надати істотну інформацію стосовно наявності порушень обміну міді та ролі даних змін у патогенезі цього поширеного протягом останніх років явища [4, 43].

Синдром Марфана та синдром Менкеса, які успадковуються за автосомно-домінантним типом, є підстави також віднести до мідьдефіцитних станів, оскільки в цих хворих доведено конституційну недостатність лізілоксидази та, як наслідок, деструкцію еластичних мембран та волокон [4, 33, 37, 43, 46].

Окрім уродженої патології обміну колагену та еластину, варто звернути увагу на міркування дослідників про активний обмін еластину, який вважали метаболічно інертним білком [9, 14, 38]. Ферментний еластоліз, що був відкритий у 70-ті роки, викликав значний інтерес до цього явища, і деякими дослідниками було показано, що, крім підвищеної активності ферментів, у патогенезі первинної емфіземи легень суттєву роль відіграє дефіцит мідьвмісних ферментів лізілоксидази та супероксиддисмутази [47]. Патологічні процеси, що детермінуються гіперкупремією, в людини вивчено недостатньо, за винятком хвороби Коновалова-Вільсона, де поряд з патологією нервової системи в клінічній картині фігурує патологія сполучної тканини, зокрема цироз печінки та глибокі порушення обміну міді [7].

Вважають, що міді властива виражена протизапальна дія, як це показано при ревматоїдному артриті [45].

Формулюючи лігандну теорію колагенозів, В.К. Подимов [11] надавав особливого значення міді. На його думку, мідь зв'язується з недоступними для лізілоксидази хелатними комплексами, різними лікарськими препаратами (тубазидом, апресином, ізоніазидом, новокаїнамідом тощо) у випадку медикаментозного вовчака, а при спонтанному системному вовчаку лігандами можуть бути фрагменти нуклеїнових кислот, гістонів чи інших поліпептидів.

Дослідження вмісту міді й активності церулоплазміну при ревматичних захворюваннях показали підвищення обох показників при анкілозивному спондиліті, особливо з важкими формами перебігу [30]. При системній склеродермії (ССД) спостерігали підвищення активності церулоплазміну, а збільшення концентрації міді – лише у двох випадках агресивного перебігу хвороби.

Поєднання ССД та первинного біліарного цирозу печінки вважають причиною накопичення міді в печінці й зниження кліренсу імунних комплексів [17]. Разом із цим, є повідомлення про підвищення концентрації міді крові та в шкірі хворих на ССД, що пов'язані із специфікою лікування цього захворювання. Зокрема, при вивченні впливу D-пеніциламіну на концентрацію міді було показано, що концентрація міді в сироватці крові значно зростає протягом перших 4-5 тижнів лікування, а потім спостерігається тенденція до зниження, однак у сечі вона залишається достовірно підвищеною протягом тривалого часу лікування [10, 32].

Значення цинку для нормального росту та розвитку організму донедавна не було предметом окремого вивчення. Особливої актуальності ця проблема набула тоді, коли почали створювати адаптовані замітники грудного молока та продукти підгодовування дітей першого року життя. У 1998 році UNICEF оголосила гіпоцинкоз четвертою недостатністю харчування, що реєструється в усьому світі, поряд із дефіцитом заліза, вітаміну А та йоду [1, 5, 6, 23, 26].

Основним джерелом харчового, біологічно активного цинку є "червоне" м'ясо, оскільки зернові, молочні продукти та овочі містять незначну кількість цього елемента. Отже, стає зрозумілим, що діти першого року життя найбільше відчувають його недостатність [3, 6, 36, 40, 50].

Біологічну цінність цинку можна визначити за його трьома основними функціями – каталітичною, структурною та регуляторною [1, 2, 5, 6, 21, 22, 39, 44, 49, 50].

Вміст цинку в тілі людини становить 1,5-2,5 г, наближаючись до кількості заліза в

організмі. Цей рівень підтримується при абсорбції приблизно 5 мг цинку на день. Абсорбція цинку відбувається в тонкій кишці, переважно у дванадцятипалій, порожній і клубовій кишках. Лише 33 % цинку, що надходить із продуктами харчування, абсорбується [21, 36]. Роль кожного відділу кишечника в кількісній абсорбції цинку залежить від ступеня перетравлення харчового клубка, часу проходження по цьому відділу кишечника, а також від зв'язування цинку зі специфічними факторами, наприклад з фітиною кислотою [39]. Для підтримання гомеостатичного балансу цинку в організмі має значення нормальне функціонування кишечника та його слизового шару. Пригнічують абсорбцію цинку знижена кислотність шлункового соку, наявність гістидину та цистину, що мають велику зв'язувальну здатність щодо цинку. Фітати, зв'язуючи цинк, знижують його розчинність та пригнічують утворення форм, що можуть абсорбуватися. На зниження абсорбції цинку впливає збагачення дієти неорганічним залізом та кальцієм [40].

Цинк – це внутрішньоклітинний елемент, що є структурним компонентом більше ніж 100 ферментативних систем. Найважливіші з них забезпечують активну діяльність центральної нервової системи та формування процесу пізнання, цинк є детермінантом розвитку імунної системи, модулятором захисних сил організму, зокрема захисту від гідроксильних радикалів [39, 40, 44]. Надзвичайну роль цинк відіграє при контролі транскрипційних процесів у генах, а також у побудові білків, пов'язаних із клітинною проліферацією і диференціацією, та передаванні внутрішньоклітинних сигналів [36].

Каталітична роль цинку визначається його безпосередньою участю в побудові та функціонуванні всіх шести класів ферментів. Особливо важливе значення цинк має в побудові супероксиддисмутази та транскрипційного фактора РНК-полімераза, що становлять 1 % геному людини (370 генів), визначаючи код білків. Він також є транскрипційним фактором ДНК (структурна функція) [2, 22]. Регуляторна функція цинку визначається його участю в процесах синаптичного передавання імпульсів та діяльності гіпокампуса.

Ознаки дефіциту цинку – результат порушення однієї чи більше його фізіологічних функцій. Клінічною ознакою гіпоцинкозу є зниження апетиту аж до анорексії. Довготривалий гіпоцинкоз виснажує ендогенні внутрішньоклітинні депо цинку з відповідним зниженням його екскреції. Це може призвести у дитини до затримки росту та статевої незрі-

лості. Спадковий дефіцит цинку може спричинити ентеропатичний акродерматит, що асоціюється з інфікуванням *Candida albicans*, можливі атрофія тимуса і зниження імунного захисту. Використання харчового цинку призводить до активації Т-лімфоцитів, підвищення синтезу інтерферону- γ , інтерлейкіну-1 та 6, фактора некрозу пухлин- α та рецепторів інтерлейкіну-2 [12, 21, 25, 26, 36].

Передозування цинку клінічно проявляється розладом функції харчування, запамороченнями та нудотою (при прийманні понад 150 мг на добу протягом 5-6 місяців).

Роботи останніх років свідчать про зростання інтересу до ролі цинку в розвитку імунopatологічних процесів, особливо після відкриття імунокрипних епітопів в антигені, які можуть індукувати автоімунну реакцію та фактори, що сприяють подрібненню автоантигену як потенційного "виконавця" автоімунітету [20, 22, 25, 27]. Зокрема, при ССД таким фактором є активні різновидності кисневої молекули, що виникають при феномені реперфузії при синдромі Рейно, який передує клінічним проявам ССД. Механізм цього явища ще не вивчено, але допускають, що автоантигени (наприклад, топоізомераза-1) мають металозв'язуючі ділянки, які фокусують окисні реакції, що каталізуються металами, в результаті настає подрібнення автоантигену.

Ці та аналогічні роботи привернули увагу дослідників до вивчення мікроелементного гомеостазу, перш за все есенціальних мікроелементів. А. Douvas et al. [27] вказують, що дефіцит цинку індукує автоімунітет при ССД. Він повідомив, що фізіологічна концентрація цинку (80 мкмоль/л) сильно інактивує людську та щурачу топоізомеразу-1 в присутності 125 М $MgCl_2$. А. Douvas et al. також описали високісислотну молекулу, яка конкурентно інактивує топоізомеразу 1. Комплекс "топоізомераза-1 – інгібітор" з мол. масою 89 кД може бути відсепарований з активного мономера (70 кД) при центрифугуванні в градієнті щільності гліцеролу. Зв'язуюча активність комплексів з ДНК у 20 разів вища, ніж у мономерів. Процес

дисоціації утвореного надмолекулярного комплексу активний у щурачій печінці й людських фібробластах. Інгібіція цих процесів цинком є неконкурентною і реалізується незалежно від ендogenous інгібіторів. У нормі більшість топоізомерази 1 зберігається в неактивному стані під впливом фізіологічних інгібіторів і втрата цієї негативної регуляції може мати патогенетичне значення, зокрема сприяти індукції автоімунітету до топоізомерази 1.

Під час вивчення концентрації цинку в плазмі та ізольовано в еритроцитах і гранулоцитах хворих на ССД було встановлено, що вміст цинку як у плазмі, так і в клітинах крові був знижений [48]. Терапія глюкокортикостероїдами призводила до підвищення вмісту цинку в клітинах, однак вміст його в плазмі не був нормалізований. Терапія ССД D-пеніциламіном сприяє цинковому виснаженню на клітинному рівні [31, 32]. Н. Hoyer et al. [29] довели це шляхом визначення поглинання ^{65}Zn в експерименті як на щурах, так і на людях.

Інтерес щодо ролі міді та цинку в обміні сполучної тканини в нормі та при патології не випадковий. Це, перш за все, обґрунтовано тим, що між міддю та цинком існують фізіологічні реципрокні взаємозв'язки, які проявляють себе на етапі всмоктування, розподілу в організмі та в механізмах біологічної дії.

Зокрема, антагонізм міді й цинку проявляється щодо ліпідного обміну [23, 34]. Цинк стимулює перетворення незамінних жирних кислот їжі в простагландини, тоді як мідь сприяє перетворенню стеаринової кислоти в поліненасичені жирні кислоти родини олеїнової кислоти. Дефіцит міді викликає зниження активності десатурази стеаринової кислоти, а для нормального функціонування Δ -6-десатурази, що перетворює лінолеву кислоту в γ -ліноленову, необхідний цинк [6, 18]. Антагонізм міді та цинку проявляється також на рівні функціонування простагландинів. Мідь посилює дію простагліну, сприяючи його зв'язуванню специфічним рецептором, тоді як цинк є синергістом простагліну, що послаблює цей зв'язок [24].

Література

1. Авцын А.П. Недостаточность эссенциальных микроэлементов и ее проявления в патологии // Тер. арх. – 1990. – № 1. – С. 3–8.
2. Андроникашвили Э.Л. Современное состояние вопроса о мутагенезе и канцерогенезе. – Тбилиси: Издательство Инст. Физики АН ГССР, 1984. – С. 3-26.

3. Бабенко Г. Биосфера, антропогенез і здоров'я. – 1999. – 204 с.
4. Блинникова О.Е. Клинико-генетическая характеристика синдрома Элерса-Данлоса // ВНИИМИ. Медицина и здравоохран. Серия: Мед. генет. и иммунол. – Вып. 6. – 1985. – 26 с.
5. Ещенко В. А. Блокирование цинка как воз-

можная причина клеточной альтерации // *Арх. патол.* – 1977. – № 9. – С. 55 – 60.

6. Жаворонков А.А. Цинкдефицитные состояния у человека // *Арх. патол.* – 1983. – № 9. – С. 77-80.

7. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. – М.: Медгиз. – 1960. – 556 с.

8. Крысс Е.Е., Волченкова И.И., Григорьева А.С. и др. Координационные соединения металлов в медицине. – К.: Наукова думка, 1986. – С. 261.

9. Лебедев Д.А. Обмен соединительной ткани при системной красной волчанке, системной склеродермии и ревматоидном артрите // *Ревматол.* – 1988. – № 2. – С. 72-78.

10. Пасиешвили Л.М. Влияние унитиола на обмен коллагена у больных системной склеродермией // *Вопр. ревматизма.* – 1980. – № 1. – С. 57-58.

11. Подымов В.К. Красная волчанка: общая схема патогенеза и принципы патогенетической терапии / Под. ред. Л.А. Пирузяна. – Ереван: Айастан, 1981. – 167 с.

12. Рашидова С.Ш., Батырбеков А.А., Линде И.Э. Регуляция гемо- и иммуногенеза низко- и макромолекулярными металлокомплексами. Влияние цинка на стволовые клетки и антителогенез // *Иммунол.* – 1983. – № 6. – С. 27-29.

13. Риш М.А. Геохимическая экология животных и проблемы генетики / Биологическая роль микроэлементов. – М.: Наука, 1983. – С. 17-28.

14. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (Функциональная морфология и общая патология). – 1981. – 312 с.

15. Фриммантл М. Химия в действии. – М., Мир. – 1991. – С. 131-142

16. Шапошников А.М. Медь // *БМЭ.* – 3-е изд. – 1980. – 4. – С. 460-463.

17. Akimoto S., Ishikawa O., Muro Y. Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone // *J. Dermatol.* – 1999. – 26, № 1. – P. 18-22.

18. Bor N.M. Zinc and copper deficiency in patients with allergic disease and treatment with zinc sulfate – preliminary report // *New. Istanbul Contribut. Clin. Sci.* – 1980. – 13. – P. 58-59.

19. Buechl H., Kludas M. Physiology and pathology of copper metabolism // *Ther. Ggw.* – 1969. – 108, № 5. – P. 707-708.

20. Casciola-Rosen L., Wigley F., Rosen A. Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis. // *J. Exp. Med.* – 1997. – 185, № 1. – P. 71-79.

21. Chandra R.K., Dayton D.H. Trace element regulation of immunity and infection // *Nutr. Res.* – 1982. – 2, № 6. – P. 721-733.

22. Chesters J.K. Biochemical functions of zinc with emphasis on nucleic acid metabolism and cell division / Trace element metabolism in animals-2. – University Baltmor, Butterworths, London. – 1974. – P. 39-50.

23. Coudrey C., Pucheu S., Boucher F. Zinc deficiency. Ethanol and myocardial ischemia affect lipoperoxidation in rats // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1991. – 30. – P. 103-118.

24. Cunnane S.C. Differential regulation of essential fatty acid metabolism to the prostaglandins passible basis for the interaction of zinc and copper in biological systems // *J. Prog. Lipid. Res.* – 1982. – 21. – P. 73-90.

25. Cunningham-Rundles S. Physiological and Pharmacological effects of zinc on immune response // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1990. – 587. – P. 113-122.

26. Dardenne M. A zinc-dependent epitope of the molecule of the thymulin, a thymic hormone // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – 82. – P. 70-35.

27. Douvas A., Lambie P. B, Turman M. A., Nishihara K.S., Hammond L. Negative regulation of Scl-70/topoisomerase I by zinc and endogenous macromolecule // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – 178, № 1. – P. 414-421.

28. Herrick A. L., Worthington H., Rieley F. et al. Dietary intake of micronutrient antioxidants in relation to blood levels in patients with systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* – 1996. – 23, № 4. – P. 650-653.

29. Hoyer H., Hvid-Jacobsen K., Weismann K. Zinc absorption in untreated and D-penicillamine-treated patients with generalised scleroderma: determination by whole-body counting technique // *Acta Derm. Venereol.* – 1982. – 62, № 5. – P. 438-440.

30. Jayson M. I. Dietary intake of micronutrient antioxidants in relation to blood levels in patients with systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* – 1996. – 23, № 4. – P. 650-653.

31. Jepsen L.V., Eggert J. Zinc and zinc-dependent enzymes in penicillamine-treated with generalised scleroderma // *Acta Derm. Venereol.* – 1984. – 64, № 5. – P. 424-425.

32. Knudsen L., Weismann K. Taste dysfunction and changes in zinc and copper metabolism during penicillamine therapy for generalised scleroderma // *Acta Med. Scand.* – 1978. – 204. – P. 75-79.

33. Koller Loren D. Immunotoxicology of heavy metals // *Int. J. Immunofarm.* – 1980. – 2, № 4. – P. 269-279.

34. Lau B.W.C., Klevay L.V. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase in copper-deficient rats // *J. Nutr.* – 1981. – 111, № 10. – P. 1698 – 1703.

35. Lundberg A. C., Akesson A., Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1992. – 51, № 10. – P. 1143-1148.

36. Mc Clains C.J.A. Zinc status before and after zinc supplementation of eating disorder patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 1992. – 11. – P. 694-700.

37. Oakes B., Dancs I., Campbell P. Human copper deficiency ultrastructural studies of the aorta and skin in a child with Menkes syndrome // *Exp. Mol. Path.* – 1976. – 25. – P. 82-98.

38. Poole A. Measurements of enzymes of collagen synthesis in rats with experimental silicosis // *Brit. J. Exp. Path.* – 1985. – 66. – P. 411-415.

39. Prasad A.S., Zafrallah T., Cossach A. Zinc supplementation and growth in sickle cell disease // *Ann. Int. Med.* – 1984. – 100. – P. 367-371.

40. Prasad A.S. Discovery of human deficiency and studies in an experimental human mode // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1991. – 53. – P. 403-412.

41. Riordan J.R., Richards V. Human fetal liver contains both zinc- and copper-rich forms of metallothionein // J. Biol. Chem. – 1980. – **255**. – P. 5380-5383.
42. Robert J. L., Robert C., Merlen J. F. Zinc and vascular disorders // J. Mal. Vasc. – 1981. – **6**, № 3. – P. 211-213.
43. Saruk M., Eisenstein R. Aortic lesion in Marfan syndrome: The ultrastructure of cystic medial degeneration // Arch. Path. Lab. Med. – 1977. – **101**. – P. 74-77.
44. Sanstead H. H. Zinc deficiency: A public health problem // Amer. J. Dis. Child. – 1991. – **145**. – P. 835-859.
45. Sorenson J. R., Kishore V. Antirheumatic activity of copper complexes // Trace Elem. Med. – 1984. – **1**. – P. 93-102.
46. Soskel N.T., Watanabe S., Sandberg L.B. Mechanism of lung injury in the copper-deficient hamster model of emphysema // Chest. – 1984. – **85**. – P. 70-73.
47. Soskel N.T., Sandberg L.B. Lysyl oxidase activity in lung of copper deficient hamsters // Connect. Tis. Res. – 1985. – **13**. – 127-133.
48. Svenson K.L., Hallgren R., Johansson E., Lindh U. Reduced zinc in peripheral blood cells from patients with inflammatory connective tissue disease // Inflammat. – 1985. – **9**, № 2. – P. 189-99.
49. Szczepanski A. Penicillamine in the treatment of scleroderma. Lathyrogenic drugs // Przegl. Dermatol. – 1971. – **58** (3). – P. 355-359.
50. Underwood E.G. Trace elements in human and animal nutrition. – New York: Acad. Press, 1977. – 402 p.

РОЛЬ МЕДИ И ЦИНКА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.И. Мазепа, И.В. Мазепа

ИВАНО-ФРАНКОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

В обзоре приведены сведения о функции меди и цинка в обмене соединительной ткани в норме и при её патологии. Дана характеристика медь- и цинкдефицитным состояниям с клиническими проявлениями со стороны соединительнотканых структур, указаны экспериментальные работы касательно патохимических механизмов, развивающихся в соединительной ткани вследствие дефицита этих элементов. Приведены также основные клинические проявления избытка меди в организме и нарушения обмена соединительной ткани в условиях гиперкупреоза. Особый акцент сделан на антагонистических отношениях меди и цинка в реализации основных биологических функций. Приведены многочисленные подтверждения в пользу химической теории системной склеродермии, базирующейся на дефиците цинка и избытке меди в организме, индуцируемых ими аутоиммунных реакций и усиленного фиброобразования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медь, цинк, соединительная ткань, системная склеродермия.

COPPER AND ZINC EFFECT ON THE DEVELOPMENT OF THE CONNECTIVE TISSUE PATHOLOGY

A.I. Mazepa, I.V. Mazepa

IVANO-FRANKIVSK STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

This review presents the information concerning copper and zinc function in the connective tissue metabolism in norm and in pathology. The characteristic of copper and zinc deficiency states have been given including clinical manifestations of the connective tissue structures. The results of the experiments concerning pathochemical mechanisms, which develop in the connective tissue due to deficiency of those trace elements, have been also shown. The main clinical signs of copper surplus in the human body and the disturbances of the connective tissue metabolism caused by hypercupreosis have been described, the antagonistic relations between copper and zinc in the realization of the basic biological functions have been stressed. The obtained data have corroborated the chemical theory of systemic sclerodermia based on zinc deficiency and copper surplus in the human organism which induce autoimmune response and intensified fibrosis formation.

KEY WORDS: copper, zinc, connective tissue, systemic sclerodermia.

Отримано 23.11.2001 р.

Адреса для листування: А.І. Мазепа, Івано-Франківська державна медична академія, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, Україна.

ФІЗИКО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АМАРАНТУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ВПЛИВУ

Д.В. Камінський, О.П. Єлісеєва, А.П. Черкас, А.К. Куркевич,
У.В. Коник, Р.Є. Дармограй, Я.І. Алексеви́ч
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

У статті розглянуто біологічні особливості, фізико-хімічний склад нової для України, перспективної, з високим адаптаційним потенціалом рослини – амаранту. Наведено можливі шляхи застосування її компонентів та продуктів переробки в медицині. Окремий акцент зроблено на олії з насіння амаранту, яка, завдяки своєму унікальному складу (ненасичені жирні кислоти, токофероли, сквален), є перспективним засобом для лікування і профілактики ряду хвороб та покращання якості життя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **амарант, олія амаранту, особливості адаптогенного впливу.**

Перехід до нового етапу життя на початку III тисячоліття характеризується всезростаючою напруженістю дії антропогенних факторів (постійне погіршення екологічної, суспільної та психоемоційної ситуацій). Зростання останнім часом кількості основних хвороб цивілізації зумовлене низьким адаптаційним потенціалом Homo sapiens на даному етапі еволюції. Не викликає сумніву необхідність комплексного підходу до профілактики та лікування, що включає не тільки ланку специфічної дії, але й різні засоби і методи корекції порушень гомеостазу [25], викликаних стресорними факторами. Специфіка лікування хворих із виснаженим функціонально-адаптивним резервом вимагає мінімального навантаження організму ксенобіотиками. Тому перспективним є використання з цією метою засобів природного, переважно рослинного, походження, які поєднують у собі складові алопатичної та гомеопатичної терапії і можуть бути ефективними модифікаторами біологічної дії [2, 5, 25]. Одним з джерел таких засобів є амарант, зокрема олія з насіння амаранту.

Рослина належить до родини Amaranthaceae, відомо близько 60 її видів [27], більшість із них відносять до бур'янистих рослин, приблизно 15 видів окультурені й використовуються як овочеві, зернові, кормові

та декоративні рослини. Це однорічні, рідше багаторічні, рослини з могутнім, прямостоячим, галузистим, соковитим стеблом висотою до 2,5-4,0 м. Листки черешкові, крупні яйцеподібні або подовжені, зелені, пурпурово-зелені або триколірні. Листорозташування почергове. Квіти дрібні, зібрані в колосоподібні суцвіття. Плід – округлої або яйцеподібної форми коробочка. В 1 г є до 1500-2000 округлих темно-коричневих або майже чорних насінин [6]. Серед видів амаранту найбільш вивчено A. cruentus (багрянний), A. hypochondriacus (похмурий), A. caudatus (хвостатий), які максимально пристосовані до вирощування в умовах Європи [26]. Насінини округлі з підковоподібним зародком, оточеним периспермом. Маса 1 тис. насінин – 0,7-0,8 г. Насіння містить в середньому 15-17 % білка, 5-8 % олії і 3,7-5,7 % клітковини, що вище за більшість зернових. У недалекому майбутньому ця рослина здатна відігравати провідну роль як продовольча, кормова, а також лікувальна культура, оскільки її висока адаптогенність до умов існування, збалансованість білкового, ліпідного, мінерального складу є винятковими серед інших зернових. У доколумбові часи амарант був однією з основних харчових культур Нового світу, потім незаслужено забутий, і тільки на початку XX століття інтерес до нього почав відновлюватися. На сьогодні амарант широко розповсюджений у Північній та Південній Америці, Азії (Індії, Китаї), Африці

© Д.В. Камінський, О.П. Єлісеєва – к.б.н., А.П. Черкас, А.К. Куркевич, У.В. Коник, Р.Є. Дармограй – к.фарм.н., Я.І. Алексеви́ч – д.м.н., 2002.

[42]. Академік М.І. Вавілов ще у 1932 р. зініціював дослідницьку роботу з амарантом у межах програми використання світових рослинних ресурсів. Але з відомих причин ця програма була припинена, і тільки в останні 5-10 років амарант стали інтенсивно впроваджувати в господарство. Слід відзначити, що з усіх відомих у світі культур лише приблизно 20 широко використовуються людством для одержання достатньої кількості калорій та білка. Серед них найбільше застосовуються пшениця, кукурудза, просо, сорго, картопля, батат, соя, земляний горіх, цукрова тростина, банани. Але для збагачення й урізноманітнення їжі до раціону необхідно включати інші їстівні, з унікальними властивостями рослини. Саме до таких відносять амарант.

Амарант належить до групи рослин із C_4 -типом фотосинтезу, що характеризується інтенсивним рівнем, високою посухо- та жаростійкістю, екологічною пластичністю, синтезом великої кількості білка та біологічно активних речовин (БАР). Він є аспартатним представником C_4 -фотосинтезуючих рослин, оскільки первинними продуктами фотосинтезу є дикарбонові чотириуглецеві кислоти, до яких відносять і аспарагінову кислоту. Аспартат – вихідна речовина для утворення лізину, високим вмістом якого характеризується амарант. CO_2 , що дифундує в клітину за участю фосфоенолпіруват(ФЕП)-карбоксилази, взаємодіє з ФЕП, утворюючи щавлевооцтову кислоту (ЩОК), або оксалоацетат. У присутності аміачної форми азоту ЩОК перетворюється в аспартат (характерно для амаранту). Далі аспартат переноситься в мітохондрії, де дезамінується, а утворена ЩОК відновлюється до малату, який, у свою чергу, декарбоксилюється до пірувату і вуглекислоти. Надалі вуглекислота взаємодіє з рибулозодифосфатом і утилізується шляхом фотосинтезу. Піруват же амінується, а утворений аланін повертається в хлоропласти, де знову переходить у піруват, який у результаті взаємодії з АТФ та ГТФ може знову перетворюватися у ФЕП. Для C_4 -рослин є характерним високе значення ефективності застосування води (відношення маси асимільованого CO_2 до маси

води, використаної при транспірації), яке може бути у 2 рази більшим, ніж у C_3 -рослин. Знання механізму C_4 -типу фотосинтезу робить зрозумілими фізіологічні особливості амаранту, а наявність тісного зв'язку асиміляції CO_2 з біосинтезом амінокислот пояснює не тільки високу ефективність засвоєння азоту [27], але й надзвичайно інтенсивний процес фотосинтезу, багатство біохімічних компонентів амаранту, стійкість до гіпоксії.

Амарант відносять до високобілкових культур. Якісний вміст білка в основному представлений 4-а видами, причому домінують альбуміни (табл. 1). Іншими дослідниками встановлено подібне співвідношення альбумінів, глобулінів, проламінів і глютелінів, що складає, відповідно, 65:17:11:7, де альбуміни містять найбільше лізину (7,3-8,2 %), глобуліни – метіоніну (4,1-5,3 %) та фенілаланіну (6,0-6,1 %), проламіни – треоніну (4,6-5,4 %) та лейцину (6,8-6,9 %) (*A. hypochondriacus*, *A. anclan-calisus*) [29]. Порівняно із зерновими, малий вміст глютелінів у зернах амаранту є важливим для людей із підвищеною чутливістю до злакових через відсутність ферментів, що гідролізують глютелін (група аглютелінової дієти) [27]. Вміст білка в листках різних видів знаходиться в межах 9-21 % у перерахунку на суху масу [9], причому вміст водорозчинних білків у сирих листках становить близько 3,5 % від загальної біомаси рослини. Загальний вміст білків у насінні різних видів коливається від 13,7 до 17,8 % (у середньому 15-17 %). Проте зустрічаються види з вмістом від 5 % (*A. polygamous*) до 23 % (*A. teunifolius*). Якість білка вважається дуже високою. Так, якщо оцінити ідеальний білок у 100 балів, то білок амаранту матиме 75 (молочний – 72, соєвий – 68, пшениці – 58, кукурудзи – 44). Слід відмітити, що кількість білка залежить також від рівня азотних добрив, кліматичних умов, враховуючи особливі фізіологічні та біохімічні показники амаранту та його високий адаптативний потенціал.

Відомі також дані про вміст ензимів в рослині. Так, із *A. hypochondriacus* виділено протеїназу (69 амінокислотних залишків), а також велику кількість альфа-амілазних інгі-

Таблиця 1 – Середній вміст білка в різних видах амаранту (за П.Ф. Кононковим та ін., 1998)

Клас білка	Відношення від загального, %	Основна амінокислота класу білка	Кількість амінокислоти, %
Альбуміни	51,0	Лізин, метіонін	7,3, 4,4
Глобуліни	31,0	Лізин	4,0
Глютеліни	15,9	Лізин	7,0
Проламіни	2,0	Цистеїн, лейцин	4,4, 10,0

біторів, які належать до класу інгібуючих протеїназ [33]. З темного листа *A. hypochondriacus* виділено ФЕП-карбоксилазу [30].

Білки різних видів також різняться за амінокислотним складом. При аналізі амінокислотного вмісту виявлено значну кількість незамінних амінокислот: лізину – 4,3-5,7 %, лейцину – 5,0-7,7 %, фенілаланіну – 4,2-6,6 %. Причому сума незамінних амінокислот складала 28-33 % (табл. 2).

За даними інших авторів, сума замінних та незамінних амінокислот становить 61,7 % та 39,6 % відповідно [3]. Наведений склад вигідно вирізняється на фоні інших рослин (табл. 3).

Особливу увагу привертають вільні амінокислоти, кількість яких значно залежить від вмісту азотних компонентів ґрунту (табл. 4).

Вільні амінокислоти достатньо повно екстрагуються з надземної частини водно-етанольними розчинами, причому виявлено, що серед вільних амінокислот домінують амінокислоти фенольної природи: фенілаланін та тирозин. Важливо те, що на якість протеїну та вміст незамінних амінокислот не впливає технічна обробка [8].

У літературі існує невелика кількість робіт, присвячених вивченню складу вуглеводів амаранту. Вміст вуглеводів у насінні – до 60-70 %: *A. hypochondriacus* містить 62 % крохмалю,

а *A. cruentus* – 48 %, з різним вмістом у них амілопектину та амілази. Вміст вільних моно- та дицукрів у насінні різних видів амаранту незначний та коливається від 0,12 до 0,84 % (в основному сахароза і рамноза). Даних щодо вмісту в надземній частині (листках) вільних вуглеводів недостатньо, проте відомо, що у водно-спиртових екстрактах *A. hypochondriacus* виявлено глюкозу і мальтозу [9].

З надземної частини амаранту виділено пектини. Їхній вміст визначається видом рослини, при цьому найбільше пектинів виявлено в *A. cruentus* – 10 %. Залежно від способу виділення, можна отримати пектини різної молекулярної маси – від 30 до 130 тис. Да. За своїми властивостями пектини амаранту подібні до яблучних. Ступінь етерифікації пектинів складає 75 %. Пектини амаранту володіють біологічною активністю. Якісно склад моноцукрів виділених пектинових речовин містить галактуронову кислоту (67 %), рамнозу (4,1 %), арабінозу (6,6 %), галактозу (7,7 %), глюкозу (8,3 %), фруктозу (4,1 %) та ксилозу (2,1 %).

Терпенові сполуки виявлено в невеликій кількості. Найбільш досліджено вміст стеролів, яких у надземній частині 0,0084-0,0340 % у перерахунку на суху масу. Головними компонентами є спінастерол (46-47 % від суми сте-

Таблиця 2 – Амінокислотний склад білка насіння різних видів амаранту (мг/100 г) (за П.Ф. Кононковим та ін., 1998)

Вид амаранту	ліз	тре	вал	асп	глу	лей	фен	сер	глі	арг	тир
<i>A. caudatus</i>	5,3	3,5	4,1			5,3	3,4	5,9	6,9		2,8
<i>A. hypochondriacus</i>	5,5	3,6	4,5			5,7		6,3	7,4		3,3
<i>A. cruentus</i>	5,1	3,4	4,2	8,8	14,2	5,1	3,4	5,4	7,0	7,9	2,6
<i>A. edulis</i>	4,8	3,2	1,8	8,0	13,9	5,1		4,2	6,1	8,0	3,0

Таблиця 3 – Порівняльний вміст амінокислот у насінні амаранту та зернобобових, мг/100 г (за П.Ф. Кононковим та ін., 1998)

Амінокислоти, %	амарант	рис	кукурудза	пшениця	квасоля
Триптофан	1,5	1,2	0,7	1,2	0,0
Лізин	8,0	3,8	2,9	2,2	5,0
Гістидин	2,5	2,1	2,6	2,2	3,1
Аргінін	10,0	6,9	4,2	3,8	6,2
Треонін	3,6	3,8	3,8	2,9	3,9
Валін	4,3	6,1	4,6	4,5	5,0
Метіонін	4,2	2,2	1,4	1,6	1,2
Ізолейцин	3,7	4,1	4,0	3,9	4,5
Лейцин	5,7	8,2	12,5	7,7	8,1
Фенілаланін	7,7	5,0	4,7	5,3	5,4

Таблиця 4 – Вміст вільних амінокислот в листках *A. cruentus* (мг/г свіжого матеріалу) залежно від типу азотних компонентів ґрунту (за П.Ф. Кононковим та ін., 1998)

Тип азотних компонентів ґрунту	асп	тре	сер	глу	глі	ала	вал	ілей	лей	тир	фен	ліз
Нітратний варіант	0,05	0,04	0,09	0,10	0,02	0,09	0,07	0,03	0,04	0,36	0,17	0,01
Аміачний варіант	4,9	3,6	8,0	8,8	1,7	8,2	6,3	2,5	3,7	31,5	15,2	0,4

ролів) та 7-стигмастерол (11-24 % від суми стеролів). Амарант належить до рослин, що накопичують стероли, ненасичені в 7-у положенні.

Вміст каротиноїдів змінюється в широких межах: від 34-79 мг/кг сухої маси в *A. cruentus* до 42-99 мг/кг сухої маси в *A. caudatus*.

Лектини або фітоаглютеніни містяться в насінні рослин родини *Amaranthaceae* у значній кількості (до 2 %), тоді як в інших органах їх не виявлено. Є дані про негативний вплив лектинів на організм, що росте. Імовірно, вони можуть посилювати катаболізм білків у тканинах і призводять до порушення азотного обміну (зв'язуються зі слизовою кишкою та погіршують всмоктування). Лектини здатні специфічно зв'язуватись з людськими та тваринними еритроцитами. В екстрактах з насіння *A. caudatus* і *A. cruentus* виявлено гемаглютинуючу активність лектину до нативних еритроцитів крові людини A(II) групи. Показано, що лектин із *A. hirsutus* є специфічним до клітин CD4(+), що, мабуть, дозволить використовувати цю властивість для його ідентифікації та виділення. Здатність лектинів вибірково зв'язуватись із білковими речовинами дасть можливість застосовувати їх як біомаркери при визначенні різних стадій розвитку пухлини [9].

У 60-х роках з'явилися повідомлення про наявність у рослині флавоноїдів, в основному рутину та кверцитину, а також трифоліну. Найбільшу кількість рутину було виявлено в 4-х різновидах *A. cruentus*, причому його вміст залежав від фази розвитку рослини: збільшення – у фазу цвітіння, різке зменшення – у фазу плодоношення. Рутин рослин локалізується в листках (1,7 % від маси сухої сировини) та суцвіттях (1,9 %), тоді як у стеблі міститься слідова кількість (0,2 %). З висівок *A. cruentus* були також виділені фенолкарбонові кислоти, що наявні у вигляді гідроксикоричних кислот – кофеїнової (83 % від суми), п-кумарової та ферулової.

З насіння різних видів амаранту виділено таніни, що локалізовані в оболонці насінини в концентрації від 0,08 до 0,42 %. Відомі дані про вміст алкалоїдних сполук у рослинах даного роду, особлива увага приділяється беталаїновим пігментам.

Окремо відзначимо наявність вітамінних субстанцій. У листках, крім рутину, міститься до 68 мг/100 г сирової маси вітаміну С [27] і високий вміст токоферолу (1 кг насіння *A. cruentus* має у своєму складі 2,97-15,62 мг альфа-токоферолу та 0,95-8,6 мг токотріаколу).

Вміст ліпідів у листках також залежить від виду рослини й умов вирощування. У листках міститься до 10 % ліпідів, з яких до 6 % становлять ефіри жирних кислот. Найбільшим вмістом ліпідів (1,0-3,8 % на суху масу) характеризуються *A. caudatus*, *A. angustifolium*, *A. hybridus*. У листках виявлено 11 жирних кислот, з яких основними є лінолева, ліноленова і пальмітинова. Загальна кількість ліпідів в насінні амаранту коливається в межах від 2 до 17 %, максимальну кількість виявлено в *A. spinosus* (16,95 %) і *A. tricolor* (9,92 %). При цьому фракція тригліцеридів складає до 90 % від загальної суми ліпідів. До складу фосfolіпідів амаранту (3,6 % від загальної кількості ліпідів) входять фосфатидилхолін, фосфатидилінозитол, фосфатидилетаноламін. Треба зазначити, що ліпідний склад усіх видів амаранту відзначається однорідністю (табл. 5).

Вміст олії в насінні амаранту порівняно невисокий (5-10 %). Олія подібна за складом до олії кукурудзи, бавовника, обліпихи, особливо за вмістом олеїнової, пальмітинової та лінолевої кислот. Особливістю амарантової олії є наявність сквалену (C₃₀H₅₀ – терпенового вуглеводню), вміст якого в окремих сортах *A. cruentus*, *A. edulis* – 4,6 і 6,7 % відповідно, хоча деякі автори стверджують, що вміст сквалену в олії деяких представників *A. cruentus* і *A. caudatus* сягає до 8 % [27].

Багатогранність хімічного складу амаранту зумовлює ефективність його застосування при різних захворюваннях. Амарант проявляє радіо- і цитопротекторну, протизапальну, протипухлинну дію, посилює захисні функції, а також позитивно впливає на потенційні можливості організму. Використовують такі форми на основі амаранту: екстракти, настої, настоянки, чай із надземної частини, олію, ентеросорбент із висівок насіння.

Надземна частина має антибактеріальну дію і застосовується у вигляді відварів для лікування простудних захворювань. Екстрак-

Таблиця 5 – Вміст ліпідів у насінні *A. Hybridus* (% від загальної суми ліпідів) (за П.Ф. Кононковим та ін., 1998)

Ліпіди	триацил-гліцериди	ефіри стеролів	моногліцериди	дигліцериди	фосфатидилхолін	фосфатидилінозитол	фосфатидилетаноламін
Вміст, %	81,0	5,4	1,3	0,5	1,8	0,6	1,2

Примітка. Вміст неідентифікованих компонентів – 4,6 %

тивні препарати можуть використовуватись при лікуванні тонзилітів [10], циститів та пієлонефритів [11]. Деякі автори антибактеріальну дію пов'язують із наявністю в насінні низькомолекулярного білка, що пригнічує ріст бактерій [33]. З насіння *A. hypochondriacus* виділено 82-амінокислотний пептид, що інгібує розвиток личинок шляхом пригнічення активності L-амілази. З *A. caudatus* виділено протеїн з антимікробною активністю [34]. З насіння *A. caudatus* було виділено та охарактеризовано інгібітор сериновмісних протеїназ, що отримав назву "амарантовий інгібітор трипсину", який пригнічує активність трипсину, плазміну та XII фактора плазми крові [32]. Виявлено здатність листків амаранту, при використанні їх в їжу тваринами, хворими на гепатит, підвищувати в печінці вміст цитохрому P-450 і активність амінопірин – N-диметилази і анілін-дигідроксилази. Даний результат пов'язаний із здатністю неідентифікованих речовин з листків *A. hybridus* стимулювати активність гепатоцитних мікосомальних ферментів [9]. За рахунок великого вмісту БАР (рутину, амарантину, вітамінів А, С, Е, ненасичених жирних кислот, сквалену) амарант виявляє антиоксидні, протекторні та імуномодулюючі властивості й може застосовуватись для лікування променевої хвороби та інших захворювань [17] (зокрема, алкалоїд амарантин і сквален застосовуються як антиоксиданти). Імунологічний ефект амаранту деякі дослідники пояснюють наявністю амарантин-лектину, який виявлено у насінні *A. caudatus*. За даними швейцарських учених [39], амарантин може бути використаний для гістохімічного виявлення Т-антигену та латентної його форми, враховуючи його більшу, порівняно з гороховим лектином [8, 39], специфічність. Оскільки БАР відіграють суттєву роль у ліпопероксидації і підтримують високу активність мобілізації енергетичних та плас-

тичних субстратів при різних функціональних, адаптативних та декомпенсованих станах [1, 23], а процеси ПОЛ є однією з ланок усіх фізіологічних та патологічних процесів, то стає зрозуміло, що продукти переробки амаранту можуть бути застосовані при багатьох патологіях.

Розглянемо детальніше склад і метаболічні ефекти олії амаранту.

Олія – прозора рідина золотисто-коричневого кольору, в'язкої консистенції (відтінки від світлого до темного), без специфічного запаху. Як уже зазначалось, вона містить велику кількість неполярних ліпідних компонентів, особливо тригліцеридів з високим ступенем ненасиченості. Привертають до себе увагу вміст поліненасичених жирних кислот, високий відсоток сквалену та токоферолу [10, 15] (табл. 6).

Можливі лікарські форми на основі олії амаранту: 10 % емульсія, олеогель, натуральна олія, крем. Із відомих засобів на основі олії амаранту відзначимо такі:

– олія амарантова (фітопрепарат "Biola") рекомендується як імуностимулювальний засіб та засіб для підвищення адаптативної здатності організму, а також застосовується в комплексній терапії для покращання коронарного та периферичного кровообігу, зниження рівня глюкози (при цукровому діабеті), профілактики передчасного старіння (НВЦ "Даніка" (фітопрепарати "Biola"), Харків, Україна) [25].

– олія "Здоровье" (RU 2170096 С1 7 А 61К35/78) пропонується як імуностимулювальний засіб у формі біологічно активної добавки, що застосовується при серцево-судинних, онкологічних захворюваннях, захворюваннях шлунково-кишкового тракту, порушенні обміну речовин, патологіях шкіри, в стоматологічній практиці (ООО "НТЦ Амарант", Москва, Росія).

– ольхом – тибетський бальзам (РОССРІ. ПК08 804809) (ООО "Ситера", Росія).

Таблиця 6 – Порівняльний вміст (%) жирних кислот в олії з насіння амаранту, обліпиховій та оливковій оліях

Жирна кислота	1	"Біола"*	2	Дані авторів	Оливкова олія [20]	Обліпихова олія*
Пальмітинова, C _{16:0}	19,0	17,87	20,3	17,94	15	4,4
Пальмітоолеїнова, C _{16:1}	0,8			0,48		1,94
Стеаринова, C _{18:0}	3,2	1,42	3,8	2,43	2,9	1,71
Олеїнова, C _{18:1}	32,5	37,03	19,4	22,55	68	18,2
Лінолева, C _{18:2}	36,6	40,47	51,4	51,20	13	35,84
Ліноленова, C _{18:3}	1,1	2,05	1,3	1,38	0,6	38,06
Арахідонова, C _{20:4}				0,41		0,25
Бегенова, C _{22:0}	0,2					0,32
Вміст сквалену, %	8	3,04	4,6		0,1-0,7 [35]	

Примітки: 1. * - дані люб'язно надані НВЦ "Даніка" (Харків, Україна);

2. 1, 2 – дані Європейської асоціації "Амарант" та R. Becker, E. Wheeler, K. Lorens, 1981.

Виходячи із складу олії, спробуємо проаналізувати її можливий вплив на організм. Очевидно, що олії будуть притамані ті ж ефекти, що і її складовим, а також унікальні властивості нативного комплексу даних речовин.

Токоферол проявляє високу антиоксидантну, мембраностабілізуювальну дію, має регенеративні властивості, використовується для лікування і профілактики більшості патологій, зокрема в онкології.

Сквален – сполука із широким спектром властивостей. Є прямим попередником синтезу таких речовин, як холестерин, жовчні кислоти, стероїдні гормони, кортикостероїди, убіхінон, проявляє регуляторний вплив на біосинтез та рівень останніх [37]. Завдяки високій розчинності в жирах, легко проникає крізь ліпідні шари біомембран, не має конкретної мембранної локалізації. Наявність 6-и ізопренових ланок робить його дуже сильним антиоксидантом, який може бути ефективнішим за вітамін Е. Характерними особливостями є відсутність прооксидного впливу навіть при порівняно високих концентраціях (до 100 мкМ) та здатність відновлювати окислені (радикальні) форми інших антиоксидантів (вітамінів А, Е, лікопіну), що дозволяє запобігати токсичній дії продуктів їх подальшого перетворення і підвищувати антиоксидний статус організму. Відомо також про детоксикаційний вплив сквалену та його роль в енергетично-адаптаційних процесах [35, 36, 37]. Здатність даної сполуки включатись у процеси перенесення, накопичення кисню та його активних форм, ендogenous вироблення кисню, участь в енергетичному обміні дозволяють припустити її важливу роль у забезпеченні виживання глибоководних акул у жорстких умовах глибини та збідненого киснем середовища. Недарма сквалену в печінці цих тварин найбільше.

Ненасичені жирні кислоти (НЖК) – речовини групи вітаміну F, яким останнім часом приділяється все більша увага як попередникам у синтезі біологічно активних ейкозаноїдів. Їм притаманні мембраностабілізуювальні, антиоксидні та інші ефекти. Саме співвідношення НЖК в амарантовій олії визначає унікальність її дії. Основним моментом, на нашу думку, є високий вміст лінолевої ($C_{18:2}$) кислоти, що, як відомо, є попередником арахідонової ($C_{20:4}$) кислоти, й утворення ряду екозаноїдів, що, безумовно, свідчить про регуляторний вплив. Активація такого метаболічного шляху забезпечується адекватним співвідношенням олеїнової ($C_{18:1}$) та пальмітоолеїнової ($C_{16:0}$) кислот на фоні низьких концентрацій лінолевої ($C_{18:3}$) кислоти [24, 28, 38, 40, 41], що

вигідно відрізняє олію амаранту від обліпихової та оливкової. Виявляючи мембранопротекторну роль і одночасно будучи найдоступнішим субстратом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), НЖК стимулюють залучення продуктів ПОЛ в аеробні процеси, що приводить до посилення енергетичного статусу та антиоксидного потенціалу системи. Дані зміни зумовлюють посилення адаптаційних резервів, наприклад, відбувається швидший та повніший метаболізм ксенобіотиків, ліків, токсинів, у чому може проявлятися протекторний вплив олії при розвитку патології [23, 28, 31, 38, 40].

Комплекс НЖК нормалізує ліпідний обмін і гормональний баланс, володіє антиоксидною, імуномодулюючою активністю, впливає на тканинне дихання і вільнорадикальні процеси, бере участь у клітинній проліферації.

Дія олії амаранту проявляється на умовно здорові організми. За даними [19], стан кисневого гомеостазу в піддослідних тварин зазнає певних змін, направленість яких не однакова в різних тканинах. Введення у складі олії есенціальних жирних кислот у високій концентрації не підвищує активність ліпопероксидації. При цьому активацію каталази відмічено в крові, мозку та серці, а супероксиддисмутази – лише в мозку. Суттєво збільшується стійкість еритроцитів до перекисного гемолізу, що, поряд із незначним зростанням індексу антиоксидної активності, вказує на стійкість та формування динамічної рівноваги ПОЛ \rightleftharpoons АОС. Високий рівень β -ліпопротеїнів, зафіксований у даному дослідженні, на нашу думку, може свідчити про високу активність оксидазних та оксигеназних реакцій. Введення олії амаранту не викликало збільшення активності мікросомальних монооксигеназ, що розглядається авторами як фізіологічний природний вплив олії як коригувального профілактичного чинника [19].

У результаті дослідження гострої та хронічної токсичності виявлено, що різні дози олії не викликають загибелі піддослідних тварин під час експерименту (LD встановити не вдалося). Токсичність вивчали на щурах і кроликах. Встановлено, що олія амаранту при введенні в шлунок як у гострому, так і хронічному експериментах не викликала токсичного ефекту. Клінічних симптомів інтоксикації і загибелі тварин не спостерігали, маса тіла, поріг нервово-м'язової збудливості та морфологічний склад периферичної крові не відрізнялися від контролю, патологічних змін зі сторони внутрішніх органів не виявлено. Тому амарантова олія в дозі 10 г/кг є нетоксичною [16].

Експериментальні дослідження показали, що введення тваринам амарантової олії при-

скорює загоєння експериментальної виразки, порівняно з контролем та застосуванням обліпихової олії. Спостерігалися швидке очищення дна виразки від некротичних мас, пришвидшене формування рубця [16]. Цитопротекторний ефект супроводжується різким зменшенням Na^+ , K^+ у тканинах піддослідних тварин, особливо в підшлунковій залозі та печінці. Оскільки олія амаранту впливає на процеси ПОЛ, то автори механізм захисної дії пов'язують із впливом жирних кислот на стабілізацію ліпідного шару мембран, зменшенням концентрації іонів, із посиленням синтезу фосфоліпідів гепатоцитами, із впливом олії на механізми виділення епідермального фактора росту [17, 22]. Дослідження свідчать про те, що олія амаранту здійснює локальний (у дозі 1,0 мл/100 г маси) вплив на слизову оболонку шлунка, збільшує її резистентність до ульцерогенезу на всіх етапах онтогенезу. Цікавим фактом, відміченим у роботах з вивчення метаболічних характеристик впливу, є наближення показників ліпопероксидації (ЛПО) та АОС у старих тварин до відповідних показників у молодому організмі [3, 4, 12, 13]. Виявлено підсилюючу дію олії амаранту на інтенсивність скорочення ізольованої петлі тонкої кишки, що вказує на збільшення чутливості до PGE_2 і залучення компонентів олії в метаболічні шляхи арахідонової кислоти та ейкозаноїдів [21]. Також виявлено зростання швидкості Na^+ - K^+ - Cl^- -котранспорту, Na^+/H^+ -обміну в піддослідних тварин, причому рівень змін був різним у високо- та низькорезистентних особин. На думку авторів, дані зміни, очевидно, зумовлені інтенсифікацією обмінних процесів та використанням складових компонентів олії як субстратів енергетичного обміну [7]. Позиції проілюстрованих даних відповідає і вплив олії амаранту при дії екстремальних факторів. Так, експериментальна дія гіпоксії на тварин, попередньо

годованих олією амаранту, зумовила зменшення інтенсивності ПОЛ у високорезистентних тварин, порівняно з контролем (за рівнем МДА – на третину), та збільшення рівня МДА (на 26 %) у низькорезистентних тварин. Отримані дані супроводжувались збільшенням часу виживання в модельних гіпоксичних умовах у 4 рази [1], що може вказувати на зростання потенційних та адаптаційних резервів, пришвидшення мобілізації адаптаційної системи різкорезистентних тварин при застосуванні олії амаранту. Ці висновки підтверджуються роботою [19], де досліджували метаболічний протекторний вплив олії амаранту при застосуванні промедолу. Було виявлено видозміну перебігу метаболічних перетворень (система $\text{ПОЛ} \leftrightarrow \text{АОС}$) у різних групах тварин при формуванні наркотичної залежності, а також стабілізацію ліпопротеїдних структур еритроцитів. Показовим є збільшення перекисної резистентності еритроцитів, що також є наслідком підтримання якісного та кількісного складу мембран, забезпечення їх антиоксидантами під впливом олії амаранту при розвитку патології. Поряд із цими показниками прослідковано позитивну динаміку змін мікросомального окиснення при збільшенні детоксикаційної здатності печінки.

Олія амаранту також здатна знижувати рівень холестерину в крові, причому спостерігались активація холестерин-7- β -гідроксилази і менш виражене зниження активності синтезу холестерину, що автори пов'язують з ефектами сквалену, токотріанолу і, можливо, інших складників олії [37].

Як бачимо, амарант є надзвичайно перспективною рослиною з високим вмістом біологічно активних речовин, широким спектром застосування і, безумовно, повинна якнайширше використовуватися в харчовій промисловості і медицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонів О.І., Мисаковець О.Г., Тимочко М.Ф., Коритко З.І. Перекисне окислення ліпідів у високо- та низькорезистентних до гіпоксії організмах при дії олії амаранту // Експерим. та клін. фізіол. та біохім. – 1997. – № 2. – С. 28-30.
2. Барабой В.А., Шестакова О.М., Ятченко О.О. Біорегулятори-адаптогени: можливості протипроменевого застосування // Фарм. журн. – 1998. – № 3. – С. 30-35.
3. Гжегоцький М.Р., Панасюк Є.М., Петришин Ю.С. та ін. Вплив олії з насіння амаранту на

процеси ліпопероксидації в слизовій оболонці травного тракту // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці: Тези доп. – Львів, 2001. – С. 24.

4. Гладышев Г.П. Термодинамика старения // Изв. Акад. Наук. Серия: Биология. – 1998. – № 59. – С. 533-543.

5. Грибель Н.В., Пашинский В.Г. Противоопухолевые свойства меда // Вопр. онкол. – 1990. – **36**, № 6. – С. 705-709.

6. Декоративные растения открытого и закрытого грунта / Под ред. А.М. Грудзинского – К.:

Наукова думка, – 1995. – 664 с.

7. Думальська І.Ф., Мисаковець О.Г., Тимочко М.Ф. та ін. Оубайн-резистентний транспорт при дії олії амаранту в тварин з різною резистентністю до гіпоксії // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 25-28.

8. Заячківська О.С., Козак О.Р. Амарант: наукові досягнення і перспективи використання в медицині // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 36-41.

9. Кононков П.Ф., Гингс В.К., Гингс М.С. Амарант: перспективна культура XXI века. – М.: Дом Федорова, 1998. – 56 с.

10. Кравців Р.Й., Батюк І.Ф., Швайківський В.Я. Амарант: способи вирощування і використання // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 23-25.

11. Краєвський С.Л., Склярів О.Я., Саратовський В.В. та ін. Застосування продуктів переробки амаранту при захворюваннях сечовидільної системи // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 49-51.

12. Лукович І.М. Вплив простогландину E_2 та олії з насіння амаранту на ульцерогенез в різні вікові періоди: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львів, 1996. – 16 с.

13. Лукович І.М., Панасюк Є.М., Бідюк М.М. та ін. Вплив олії з насіння амаранту на процеси перекисного окислення ліпідів та антиоксидантну активність в слизовій оболонці шлунка при експериментальному ульцерогенезі // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 11-13.

14. Махотіна О.А. Фітопрепарати *Viola*. Лікувально-профілактичні програми – Харків: НВЦ “Даніка”, 2000. – 120 с.

15. Панасюк Є.М. Амарант – природна скарбниця здоров'я // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 1-3.

16. Панасюк Є.М., Герелюк І.П., Паланюк Г.В. Отримання амарантової олії екстрактивним методом та її вплив на заживлення експериментальної виразки шлунка // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 3-6.

17. Панасюк Є.М., Саранча С.М., Попович І.Л. та ін. Потенціювання амарантом багряним імунотулюючої дії лікувальних факторів курорту Трускавець у дітей, що проживають в зоні забрудненій радіонуклідами // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1995. – № 1. – С. 64-65.

18. Панасюк Є.М., Склярів О.Я., Лукович І.М. та ін. Роль складових компонентів олії амаранту в його цитопротекторній дії // В кн.: Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах. – Трускавець, 1996. – С. 52-53.

19. Паніна Л.В., Ковальчук С.М., Козак Л.П. та ін. Метаболічні ефекти введення олії амаранту та промедолу // *Мед. хімія.* – 2000. – 1, № 2. – С. 57-61.

20. Паронян В.Х., Мазняк Ф.И., Косарев М.Н., Чекмарева М.Б. Технология жиров и жирозаменителей. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1992. – 352 с.

21. Петришин Ю.С., Лукович І.М., Лукавецький Н.О. та ін. Вплив амарантової олії на чутливість

гладких м'язів кишківника до простагландину PGE_2 // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 14-15.

22. Склярів О.Я., Косий Є.Р., Склярів В.О., Черняга У.П. Зміни іонного балансу в органах травної системи при стресі і при застосуванні олії з амаранту // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 30-33.

23. Тимочко М.Ф., Єлісеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів: Місіонер, 1998. – 142 с.

24. Титов В.Н. Поглощение клетками насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот: фармакокинетика, фармакодинамика и механизмы действия фибратов // *Клин. лаб. диагн.* – 2000. – № 12. – С. 3-9.

25. Удинцев С.Н., Разина Т.Г., Яременко К.В. О противоопухолевом эффекте шлемника байкальского // *Вопр. онкол.* – 1990. – 36, № 5. – С. 602-607.

26. Царик З.О. Амарант – біологічні та господарсько-цінні ознаки і перспективи його використання // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 1997. – № 2. – С. 8-11.

27. Чиркова Т.В. Амарант – культура XXI века // *Биол.* – 1999. – № 5. – С. 15-20.

28. Alanko J., Riutta A., Holm P. et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by phenols: relation to their structure and antioxidant/prooxidant properties // *Free Rad. Biol. & Med.* – 1991. – № 26. – P. 193-201.

29. Correa A.D., Jokl L., Carsson N. Chemical constituents in vitro protein digestibility and presence of antinutrition substances in amaranth grains // *Arh. Latinoameric. Nutr.* – 1986. – № 36 (2). – P. 319-326.

30. Gajaty J., Raghavendra A.S. Ammonium ions stimulate in vitro the activity of phosphoenolpyruvate carboxylase from leaves of *Amaranthus hypochondriacus*. AC-4 plantevidence for allosteric activation // *Biochem. & Mol. Biol. Intern.* – 1994. – № 33(2). – P. 337-343.

31. Guthrie N., Carroll K.K. Specific versus non-specific effects of dietary fat on cancerogenesis // *Progr. in Lip. Res.* – 1998. – № 38. – P. 261-271.

32. Hejgaard J., Dam J., Petersen L.C., Bjorn S.E. Primary structure and specificity of the major serine proteinase inhibitor of amaranth (*Amaranthus caudatus* L.) // *Biochim. et Biophys. et Acta.* – 1994. – 1204, № 1. – P. 68-74.

33. Lu S., Deng P., Liu X. et al. Solution structure of the major α -amylase inhibitor of the crop plant amaranth // *J. Biol. Chem.* – 1993. – № 274. – P. 120473-120478.

34. Martins J.C., Mean D., Loris R. et al. H-NMR study of the solution structure of Ac-AMR2, a sugar binding antimicrobial protein isolated from *Amaranthus caudatus* // *J. Mol. Biol.* – 1996. – № 258(2). – P. 322-333.

35. Newmark H.L. Squalene, olive oil and cancer risk: a review and hypothesis // *Canc. Epid. Biomark. Prev.* – 1997. – № 6(12). – P. 1101-1103.

36. Pandit J., Danley D.E., Shulte G.K. et al. Crystal structure of human squalene synthase // *J. Biol. Chem.* – 2000. – № 275(29). – 39. – P. 30610-30617.

37. Qureshi A.A., Lehmann J.W., Peterson D.M. Amaranth and its oil inhibit cholesterol biosynthesis in 6-week-old female chickens // J. Nutr. – 1996. – **126**, № 8. – P. 25-27.
38. Rose D.P., Connolly J.M. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents // Pharmacol. & Therap. – 1999. – № 83. – P. 217-244.
39. Sata T., Lubber C., Rinderle S.J. et al. Expression patterns of the T-antigen and the cryptic T-antigen in rat fetuses: detection with the lectin amarantin // J. Histochem. & Cytochem. – 1999. – № 38(6). – P. 763-774.
40. Spitteler G. Peroxidation of linoleic acid and its relation to aging and age dependent disease // Mech. Ageing Developm. – 2001. – № 122. – P. 617-657.
41. Spreher H. Metabolism of unsaturated n-3 and n-6 fatty acids // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – № 1486. – P. 219-231.
42. Stallknecht G.F., Schulz-Schaeffer J.R. Amaranth rediscovered // New Crops. – New York: Wiley, 1993. – P. 211-218.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМАРАНТА И ОСОБЕННОСТИ ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ

Д.В. Каминский, О.П. Елисеєва, А.П. Черкас, А.К. Куркевич, У.В. Коник, Р.Е. Дармограй, Я.И. Алексеєвич

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

В статье рассмотрены биологические особенности, физико-химический состав нового для Украины, с высоким адаптативным потенциалом растения – амаранта. Приведены возможные пути применения его компонентов и продуктов переработки в медицине. Отдельный акцент сделано на масле с семян амаранта, которое, благодаря своему уникальному составу (ненасыщенные жирные кислоты, токоферолы, сквален), является перспективным средством для лечения, профилактики ряда болезней и улучшения качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амарант, масло амаранта, особенности адаптационного воздействия.

PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERISTIC OF AMARANTH AND PECULIARITIES OF ITS METABOLIC EFFECT

D.V. Kaminsky, O.P. Yelisieyeva, A.P. Chercas, A.K. Kurkevych, U.V. Konyk, R.Ye. Darmogray, Ya. I. Aleksevich
LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

This article reviews physical and chemical as well as biological peculiarities of amaranth, a little known plant in Ukraine, but with good perspective and high adaptive potential. There have been adduced the possibilities to use the part of amaranth and its products in medicine. The main attention is concentrated on oil from amaranth seeds, which is perspective for treatment, prevention and improvement the quality of human life due to its unique composition (polyunsaturated fatty acid, tocopherols, squalene).

KEY WORDS: Amaranth, amaranth oil, biochemical mechanism, adaptive potential.

Отримано 23.11.2001 р.

Адреса для листування: О.П. Елисеєва, Центральна науково-дослідна лабораторія, Львівський державний медичний університет ім. Д.Галицького, вул. Пекарська 69, Львів, 79010, Україна.

МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ТА КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ
НОВОЇ ПРОТИСУДОМНОЇ СПОЛУКИВ.А. Георгіянец, Н.Ю. Бевз, З.Г. Єрьоміна, Н.В. Гарна, І.А. Сич
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Розроблено методи визначення кількісного вмісту та чистоти нової високоактивної протисудомної сполуки, похідної маленової кислоти. Запропоновані методи ґрунтуються на структурі речовини і можуть бути використанні при створенні аналітичної нормативної документації на нову антиконвульсантну речовину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: похідна маленової кислоти, супровідні домішки, кількісне визначення.

ВСТУП. Як уже повідомлялося [1, 3, 5, 6, 7], вченими Національної фармацевтичної академії України синтезовано похідну маленової кислоти, що рекомендується як високоефективний антиконвульсант.

Продовжуючи дослідження [2, 4], пов'язані зі створенням аналітичної нормативної документації на субстанцію, ми поставили собі за мету розробити методи визначення сторонніх домішок та кількісного вмісту біологічно активної речовини.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Якісне визначення протисудомної речовини наведено в роботі [4]. Ідентифікувати досліджувану речовину ми рекомендуємо за появою характерного запаху та посинінням вологого червоного лакмусового папірця після лужного гідролізу; реакцією нітрування ароматичної сполуки; знебарвленням бромної води; реакцією утворення азобарвника із солями діазонію. Залишок маленової кислоти підтверджували реакцією з оцтовим ангідридом. Крім хімічних реакцій, для дослідження похідної маленової кислоти нами було використано методи спектроскопії (ІЧ-, УФ-, ПМР-) та тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol UV-254" і "Сорбфіл" у системах розчинників "н-бутанол-льодяна оцтова кислота-вода" (40:10:1), "гексан-хлороформ-пропанол-2" (3:8:2).

При визначенні параметрів якості ми брали до уваги малостадійність синтезу і те, що ви-

© В.А. Георгіянец – к.фарм.н., Н.Ю. Бевз – к.фарм.н., З.Г. Єрьоміна – к.фарм.н., Н.В. Гарна – к.фарм.н., І.А. Сич – к.фарм.н., 2002.

хідні й можливі проміжні продукти є рідинами і легко відокремлюються від кінцевої твердої речовини, а також високу чистоту і стабільність похідної маленової кислоти при зберіганні. При розробці методики виявлення супровідних домішок у протисудомній субстанції регламентовано кількість домішок – 1 %.

Для визначення сторонніх та супровідних домішок у субстанції Державна фармакопея України рекомендує хроматографічні методи [8]. При розробці методики визначення супровідних домішок у похідній маленової кислоти ми вибрали метод тонкошарової хроматографії, який рекомендується для ідентифікації цієї речовини.

Методом прискореного старіння протисудомної речовини було отримано зразок, що містив домішку, яка після хроматографування в системі розчинників "н-бутанол-оцтова кислота-вода" (40:10:1) на пластинках "Silufol UV-254" проявлялась у вигляді додаткової плями з R_f близько 0,7. Тому як рухливий носій використовували систему розчинників "н-бутанол-оцтова кислота-вода" (40:10:1), яка рекомендується для підтвердження тотожності біологічно активної речовини і дозволяє виявити можливі домішки. Хроматограму проявляли парами йоду.

Визначення порога чутливості антиконвульсанту на пластинках "Silufol UV-254" при проявленні парами йоду проводили шляхом приготування та хроматографування серії стандартних розчинів похідної маленової кислоти. При цьому в усіх дослідках на хроматограмі, одержаній з 9 мкл (1,8 мкг) субстанції, була чітка пляма.

Оскільки домішки в речовині з протисудомною активністю не ідентифіковано, при їх контролі використовували метод внутрішнього нормування, за яким випробуваний розчин цієї речовини наносили в концентрації 1 % відносно до досліджуваної сполуки.

У літературі наводяться відомості, що одним з об'єктивних хімічних методів, що використовуються в кількісному аналізі, є метод К'ельдаля. Він застосовується для органічних сполук, які містять у своїй будові азот. Оскільки за своєю хімічною структурою новий антиконвульсант є амідом, для його визначення ми обрали цей метод. Вміст азоту розраховували за формулою:

$$X, \% = \frac{(V - V_k) \cdot \text{КП} \cdot T \cdot 100}{m_n}, \text{ де}$$

V – об'єм 0,1 М розчину НСІ в основному досліді, мл;

V_k – об'єм 0,1 М розчину НСІ в контрольному досліді, мл;

КП – поправковий коефіцієнт 0,1 М розчину НСІ;

T – титр 0,1 М розчину НСІ за азотом, 0,0014013 г/мл;

m_n – маса наважки, г.

Визначення супровідних домішок. Визначення проводили методом тонкошарової хроматографії з використанням пластинок "Silufol UV-254".

Досліджуваний розчин (а). 0,050 г субстанції розчиняли у спирті й доводили об'єм розчину тим же розчинником до 5 мл.

Розчин для порівняння (в). 1 мл досліджуваного розчину (а) доводили спиртом до 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносили 20 мкл (200 мкг) досліджуваного розчину (а), 10 мкл (2 мкг) розчину для порівняння (в), 9 мкл (1,8 мкг) розчину для

порівняння (в). Пластинку занурювали у камеру із сумішшю розчинників: н-бутанол–оцтова кислота–вода (40:10:1). Коли фронт розчинників проходив 10 см від лінії старту, пластинку виймали із камери, сушили на повітрі й проявляли парами йоду.

На хроматограмі досліджуваного розчину (а), крім основної плями, допускається наявність додаткової плями, яка не повинна перевищувати за величиною та інтенсивністю пляму на хроматограмі 10 мкл (2 мкг) розчину для порівняння (в) (не більше 1 %).

Перевірка придатності хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

1) R_f основної плями досліджуваного розчину знаходиться близько 0,7;

2) на хроматограмі 9 мкл (1,8 мкг) розчину для порівняння (в) чітко видно пляму.

Кількісне визначення. Приблизно 0,1 г (точна наважка) досліджуваної речовини поміщали у колбу К'ельдаля місткістю 50 мл. Далі діяли, як вказано в статті "Визначення азоту в органічних сполуках" (ДФ XI, вип. 1, с. 180-181).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати кількісного визначення антиконвульсанту та метрологічні характеристики середнього результату наведено в таблиці 1.

Таким чином, відсотковий вміст азоту складає $(9,87 \pm 0,16)$ %, що відповідає 99,0 % діючої речовини.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено методику визначення супровідних домішок у протисудомній речовині методом тонкошарової хроматографії.

2. Кількісний вміст похідної маленової кислоти рекомендовано визначати методом визначення азоту в органічних сполуках.

Таблиця 1 – **Результати кількісного визначення протисудомної речовини**

m_n , г	V , мл	V_k , мл	N , %	Кількісний вміст досліджуваної речовини, %	Метрологічні характеристики середнього результату
0,1036	7,38	0,10	9,85	99,25	$\bar{X} = 99,13$ $S^2 = 0,0217$ $S = 0,1472$ $S_{\bar{x}} = 0,0601$ $P, \% = 95$ $t(P, f) = 2,57$ $\Delta \bar{X} = 0,16$ $\varepsilon = 0,16\%$
0,0926	6,60		9,83	99,05	
0,1108	7,88		9,84	99,15	
0,0952	6,78		9,83	99,05	
0,1205	8,58		9,86	99,35	
0,1085	7,70		9,82	98,95	

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглий П.А., Георгіянец В.А., Рахімова М.В., Косточка В.А. Дибензилами́ды бензилиденмалоно-
вых кислот как потенциальные средства для лече-
ния судорог // Фармаком. – 1998. – № 4. – С. 45-46.
2. Георгіянец В.А., Бевз Н.Ю., Гарна Н.В. Роз-
робка методів аналізу похідних малонової кислоти
в плані створення нових антиконвульсантів // Сучасні
проблеми фармації: Тези доп. респ. наук.-практ.
конф. – Харків, 1994. – С. 171-172.
3. Георгіянец В.А., Безуглий П.О., Сич І.А., Рахі-
мова М.В. Синтез амідів N-заміщених аміномало-
нових кислот як можливих нейротропних засобів //
Вісн. фарм. – 1997. – № 2(16). – С. 40-43.
4. Георгіянец В.А., Єрьоміна З.Г., Бевз Н.Ю., Ма-
русенко Н.А. Розробка методів якісного визначення
нової протисудомної речовини // Фізіол. акт. реч. –
2001. – № 1(31). – С. 45-47.
5. Георгіянец В.А., Рахімова М.В., Гладченко О.М.
Синтез, спектральні характеристики та вплив на
центрально нервову систему діанілідів малонової
кислоти // Вісн. фарм. – 1998. – № 1(17). – С. 11-14.
6. Георгіянец В.А., Сич І.А., Безуглий П.А. та ін.
Експериментальне вивчення впливу дибензиламідів
R-аміномалонових кислот // Ліки. – 1998. – № 1. –
С. 62-63.
7. Георгіянец В.А., Сич І.А., Рахімова М.В. и
др. Последние достижения в синтезе новых
антиконвульсантов (Обзор литературы) // Укр.
фармац. академия. – Харьков, 1996. – Деп. в ГНТБ
Украины 24.10.96, № 2087 – Ук96.
8. Державна фармакопея України. 1-е видан-
ня. – Х.: PIPEГ, 2001. – 532 с.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧИСТОТЫ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ НОВОГО ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО СОЕДИНЕНИЯ

В.А. Георгіянец, Н.Ю. Бевз, З.Г. Єреміна, Н.В. Гарная, І.А. Сич
НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

*Разработаны методы определения количественного содержания и чистоты нового высокоактивного
противосудорожного соединения, производного малонової кислоты. Предложенные методы обусловлены
структурой исследуемого вещества и могут быть использованы при создании аналитической нормативной
документации на новое антиконвульсантное вещество.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: производное малонової кислоты, сопутствующие примеси, количественное
определение

DEVELOPMENT OF METHODS OF DETERMINATION OF PURITY AND QUANTITATIVE CONTENT OF NEW ANTICONVULSANT SUBSTANCE

V.A. Georgiyants, N.Y. Bevz, Z.G. Yeryomina, N.V. Garnaya, I.A. Sych
UKRAINIAN NATIONAL ACADEMY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

*The methods of determination of quantitative content and purity of new highly active anticonvulsant substance
derivative of malonic acid have been worked out. The offered methods are stipulated by structure of researched
substance and can be utilized at creation of the analytic normative documentation on new anticonvulsant
substance.*

KEY WORDS: derivative of malonic acid, related substances, quantitative determination.

Отримано 22.01.2002 р.

Адреса для листування: В.А. Георгіянец, вул. Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна

РЕЦЕНЗІЯ

на підручник член-кореспондента АМН України проф. Ю.І. Губського “Біологічна хімія” (Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000)

Біологічна хімія – наука та навчальна дисципліна, головним об’єктом вивчення якої є молекулярні механізми функціонування живих організмів. Вона являє собою теоретичну основу більшості наук біомедичного комплексу. Біохімія та її відгалуження – молекулярна біологія – розглядають живу клітину як систему взаємопов’язаних хімічних та фізико-хімічних перетворень, які лежать в основі всіх фізіологічних та генетичних процесів в організмі, що робить цю науку базовою в підготовці сучасних фахівців як біологічного, так і медичного профілю. Особливого значення біохімія та молекулярна біологія набули на початку XXI століття у зв’язку із вражаючими досягненнями в розшифруванні структури білків та нуклеїнових кислот, зокрема нуклеотидного складу геному людини, розвитком технології рекомбінантних ДНК, що створює перспективи для розуміння патогенезу найважливіших хвороб людини, винайдення принципово нових лікарських засобів (ферментної, гормональної, імунобіологічної природи), біотехнологічних продуктів харчування.

Разом із тим, у сучасній вищій медичній школі України підручники та навчальні посібники, в яких біологічна хімія розглядалась б як фундаментальна біологічна дисципліна, що становить теоретичний базис для підготовки фахівця-лікаря, були відсутні. Тому здійснена член-кореспондентом АМН України, професором Ю.І. Губським (завідувачем кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) підготовка підручника “Біологічна хімія” (Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000) є своєчасною і, безперечно, необхідною для підготовки фахівців з вищою медичною освітою.

Підручник “Біологічна хімія”, що рецензується, містить найсучаснішу наукову інформацію з біохімії та молекулярної біології і ґрунтується на багаторічному науково-педагогічному досвіді автора та очолюваного ним професорсько-викладацького колективу. Він являє собою викладення сучасних основ біохімії на рівні та в обсязі, що відповідають вимогам вищої університетської освіти в Україні. У 33 главах підручника послідовно розглянуті: структура біомолекул та загальні закономірності метаболізму і ферментативного каталізу (розділи I-II); біохімічні реакції перетворення основних класів біомолекул, які входять до складу живих організмів, макромолекул білків та нуклеїнових кислот, амінокислот, нуклеотидів, вуглеводів, ліпідів, порфіринів тощо (розділ III); в стислій науковій формі висвітлені основи молекулярної біології та генетики, (розділ IV); сучасні уявлення про гормональну регуляцію метаболізму та біологічних функцій клітин за участю регуляторних молекул та біохімічних систем внутрішньоклітинної трансдукції гормональних сигналів (розділ V); питання функціональної та клінічної біохімії (розділ VI).

Враховуючи професійну орієнтацію студентів-медиків як майбутніх клініцистів, особливе значення має навчальна та наукова інформація, що міститься в розділі VI підручника – “Біохімія фізіологічних функцій та спеціалізованих тканин”. Це необхідні для студен-

тів-медиків відомості щодо біохімічних механізмів функціонування основних фізіологічних систем організму людини в нормі й при патології – питання біохімії крові, імунної системи, детоксикаційної функції печінки, зокрема біотрансформації ксенобіотиків, молекулярних механізмів м’язового скорочення та обміну нейромедіаторів у головному мозку, патобіохімії нервової системи. Значну увагу приділено розгляду ферментативних механізмів виникнення спадкових ензимопатій, біохімічних основ розвитку найбільш поширених хвороб людини: атеросклерозу, цукрового діабету, злоякісних пухлин тощо.

Розумінню та засвоєнню складного наукового матеріалу сучасної біохімії та молекулярної біології сприяє різноманітний ілюстративний матеріал, що наведений у підручнику. Окрім структурних формул біомолекул, рівнянь ферментативних реакцій, чисельних схем та метаболічних карт біохімічних перетворень, наведено фотопортрети та короткі біографічні відомості про найбільш видатних учених-біохіміків, які зробили протягом XIX-XX століть найбільший внесок у формування сучасної біохімії. Це, зокрема, інформація про засновників учення про білки та нуклеїнові кислоти Емілія Фішера та Фрідріха Мішера, першовідкривачів дволанцюгової структури ДНК, лауреатів Нобелівської премії Джеймса Уотсона та Френсиса Крика, творців учення про біологічне окиснення Отто Варбурга, Ханса Кребса та окисне фосфорилування – Пітера Мітчела тощо. Виводиться з історичного небуття для українського студента, лікаря та науковця постать видатного українського біохіміка Івана Яковича Горбачевського. Безперечно, така інформація сприяє формуванню у студентів та інших читачів підручника широкого загальнонаукового, філософського та історичного світогляду, необхідного для освіченої людини початку XXI століття. Заслужовує також на позитивну оцінку досконалий довідковий апарат підручника, що містить детальний предметний покажчик та список рекомендованої літератури, яка включає сучасні та класичні підручники і монографічні видання з біохімії та суміжних дисциплін.

Рецензоване видання за своїм науково-методичним рівнем повністю відповідає сучасним вимогам до підручників для вищих медичних закладів освіти та навчальній програмі з біологічної хімії, включаючи лікувальні, стоматологічні та фармацевтичні спеціальності. Підручник викликав широку зацікавленість педагогічної громадськості й уже зараз користується значним попитом у студентів та викладачів медичних вищих навчальних закладів України. У цілому можна констатувати, що створений член-кореспондентом АМН України, професором Ю.І. Губським підручник “Біологічна хімія” являє собою суттєвий внесок у справу формування фахівців з вищою медичною освітою та може з успіхом бути використаний не тільки студентами, а й аспірантами та широким колом лікарів і біологів-науковців, які працюють у галузі біохімії, мікробіології, фармакології, молекулярної фізіології та суміжних наукових дисциплін.

**Завідувач кафедри медичної хімії Одеського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор О.О. Мардашко**

РЕЦЕНЗІЯ

на монографію “Основные показатели физиологической нормы у человека (руководство для токсикологов)” за редакцією академіка АМН України І.М. Трахтенберга

Характерною рисою останніх десятиріч є взаємопроникнення різних галузей та цілих наук одна в одну. Ця тенденція особливо виражена для сучасних токсикології та біохімії. Бурхливий розвиток токсикології в Україні, зумовлений, насамперед, нагальними проблемами та запитами з боку охорони здоров'я, сільського господарства, промисловості (перш за все важкої), екології та військової справи, звичайно, був би неможливий без “допомоги” біохімії, яка стосується побудови, з одного боку, методичного фундаменту багатьох токсикологічних тестів, а з іншого – цілої низки концепцій, гіпотез та теорій, сформульованих та розрахованих на основі біохімічного “мислення” й аналізу. Достатньо навести як приклад концептуальний розвиток таких галузей та напрямків сучасної токсикології як генна токсикологія, токсикологія пестицидів, вплив токсичних чинників на метаболізм людини та сільськогосподарських тварин, лікарська токсикологія тощо.

З іншого боку, і розвиток сучасної біохімії зазнає значного позитивного впливу токсикології. Розробка багатьох сучасних біохімічних методів, тестів, концепцій та теорій була стимульована “запитами” з боку сучасної токсикологічної науки щодо задоволення її нагальних потреб. Це багато в чому стосується такої складної і за обсягом наукових досліджень, і з точки зору державного значення проблеми, як Чорнобильська катастрофа.

У зв'язку з цим, великий інтерес становить монографія “Основные показатели физиологической нормы у человека (руководство для токсикологов”, яка вийшла з друку у видавництві “ИД Авиценна” у 2001 році за редакцією академіка АМН та член-кореспондента АМН України І.М. Трахтенберга.

Безпосереднє відношення до біохімії мають такі розділи: 9 – “Биохимические показатели” та 13 – “Допустимые величины содержания в биосредах химических веществ и сопутствующие им биохимические показатели”. Безсумнівний інтерес для біохіміків становлять також інші розділи монографії, що тою чи іншою мірою пов'язані з біохімією: 12 – “Содержание тяжелых металлов в биологических средах”, 8 – “Гематологические показатели”, 11 – “Показатели состояния генеративной функции” та деякі інші.

Монографія складається з двох частин: “Часть I – Проблема нормы в токсикологии” та “Часть II – Физиологическая норма (показатели, параметры, константы)”. У кінці вона містить розділ “Вместо заключения” та список використаних джерел літератури.

У першій частині монографії – роздуми авторів над такими проблемами як “Общее представление о норме”, “Норма и здоровье”, “Взаимосвязь нормы с адаптацией к химическим воздействиям”, “Неко-

торые принципы формализации оценки изменений в организме под влиянием экзогенных воздействий”, а також їх ґрунтовний науковий аналіз. Розгляд цих проблем тою чи іншою мірою стосується і їх біохімічних аспектів, особливо тих, у яких йдеться про механізми забезпечення стійкості системи адаптації організму за умов токсичного впливу хімічних речовин тощо.

Зокрема, через усі висловлювання авторів стосовно механізмів підтримання показників норми, тобто умов гомеостазу, та їх зміни у той чи інший бік при дії токсичних чинників ключовою ниткою проходить поняття “метаболізм”, що складається з величезного за обсягом та складністю набору біохімічних реакцій, що регулюються генетично, зміна яких у певному напрямку і забезпечує наявність механізмів підтримання норми та адаптації організму під впливом ендо- та екзогенних токсичних чинників.

Велика увага приділяється у монографії поняттю “вікова норма”. І це зрозуміло, враховуючи той факт, що протягом онтогенезу одні показники норми змінюються як у бік зменшення, так і в бік збільшення, тоді як інші залишаються без змін. Аналізуючи механізми цих вікових змін, автори детально аналізують їх з позицій сучасних біохімії та молекулярної біології. Зокрема, це стосується гіпотези академіка НАН Росії В.П. Скулачова, яка постулює наявність генетично запрограмованих механізмів старіння та загибелі окремо взятих клітин та цілого організму. Ця точка зору на природу та механізми старіння не є новою і розроблялася в нашій країні ще у 60-70-х роках минулого сторіччя у роботах професора Г.Д. Бердичева та інших учених-генетиків та біохіміків. Однак з розвитком ідеї апоптотичного механізму загибелі клітин, що розвивається на основі індукції спеціальної генетичної програми під впливом ендо- та екзогенних чинників, вона отримала подальші експериментальні докази.

Цей приклад зайвий раз показує широке використання авторами монографії термінів, понять, гіпотез та теорій сучасної біохімії.

У другій частині монографії у розділах, що стосуються біохімічних показників фізіологічної норми у людини, міститься багато цікавої інформації, яка є важливою як для біохіміків-клініцистів, так і для учених, які розробляють експериментальні основи та проводять відповідні дослідження у галузі теоретичної й експериментальної біохімічної токсикології.

Підсумовуючи, необхідно підкреслити, що вихід з друку монографії є важливою науковою подією як для учених-токсикологів, так і для біохіміків, які займаються розробкою питань біохімічної токсикології. Матеріал, що міститься у монографії, допоможе їм більш успішно розробляти цілу низку важливих питань, що стосуються розвитку цих галузей медико-біологічної науки.

**Член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор Ю.І. Губський
Кафедра біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця**

**Доктор біологічних наук Є.Л. Левицький
Відділ біохімічної фармакології Інституту фармакології та токсикології АМН України**