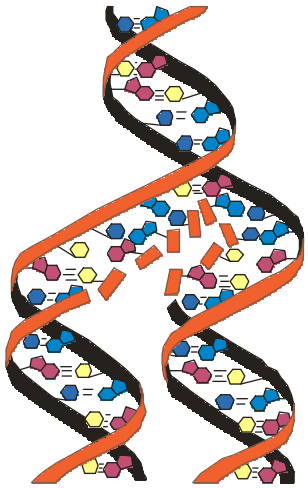
Академія медичних наук України
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Українська Академія наук національного прогресу

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

1 ТОМ 5
2003

SCIENTIFIC JOURNAL

Номер журналу присвячено
10-річчю від дня створення АМН України

- ***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 КВ № 3647
Certificate of state registration: series KB № 3647

Передплатний індекс: 22869
Subscription index: 22869

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

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

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

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

Tel.: (0352) 22-97-29
(0352) 25-47-84
Fax: (0352) 22-41-83
E-mail: korda@tdma.edu.te.ua
http://tdma.edu.te.ua

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

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

Зміст

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Губський Ю.І. (Київ) 10-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ СТВОРЕННЯ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК ТА РОЗВИТОК БІОЛОГІЧНОЇ І МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ В УКРАЇНІ 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Губський Ю.І., Ерстенюк Г.М. (Київ, Івано-Франківськ) СИСТЕМА "ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗА-МЕТГЕМОГЛОБІН" ТА ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА УМОВ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ 9

Кондакова А.К., Мавров Г.І., Семко Г.О., Нагорний О.Є. (Харків) ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА СЕЧОСТАТЕВИЙ ХЛАМІДІОЗ 13

Кургалюк Н.М., Ткаченко Г.М., Іккерт О.В. (Львів) ФУНКЦІОНУВАННЯ МІТОХОНДРІЙ ЗА УМОВ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ: ЕФЕКТ ІНТЕРВАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ ТА L-АРГІНІНУ 18

Яковлєва Л.В., Чікіткіна В.В. (Харків) КОРЕКЦІЯ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ КАПСУЛАМИ "ПРОПОЛТИН" В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА 23

Заморський І.І. (Чернівці) ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ДИСКРЕТНИХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЬОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ МЕЛАТОНІНУ І ЕПІТАЛАМІНУ НА ФОНІ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ 28

Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. (Харків) ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПОЗИЦІЇ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СТАНДАРТНИХ СКАРИФІКОВАНИХ РАН У ЩУРІВ 32

Маслак Г.С., Бразалук О.З. (Дніпропетровськ) ДЕГРАДАЦІЯ ФІБРОНЕКТИНУ ТА ВЗАЄМОДІЯ ФІБРОНЕКТИНОВИХ ФРАГМЕНТІВ З IgG ПРИ НОРМАЛЬНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ 36

Трегубова Н.В., Никитченко Ю.В. (Харків) АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНЗАЛЕЖНОЇ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ТА КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК РІЗНОГО ВІКУ ОБОХ СТАТЕЙ 40

Кліщ І.М., Корда М.М., Посохова К.А., Шкробот С.І. (Тернопіль) ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СТАТУСУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ 44

Аксентійчук Б.І. (Київ, Трускавець) ВПЛИВ СТАНУ АДАПТАЦІЇ НА ХАРАКТЕР І СИЛУ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЕМ УРИКЕМІЇ ТА ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОСТАЗУ І ЕРИТРОНУ 48

Сахарова Т.С., Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М. (Харків) ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО СКЛАДУ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ АНТИПЕРОКСИДНОЇ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ 52

Сливка Ю.І. (Тернопіль) ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТІВ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ З ДОДАТКОВИМ ВИКОРИСТАННЯМ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ, МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ПРИ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ 56

Contents

EDITORIAL

Hubsky Ju.I. (Kyiv) THE 10-TH ANNIVERSARY OF ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES AND DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL AND MEDICAL CHEMISTRY IN UKRAINE 5

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Hubsky Ju.I., Ersteniuk H.M. (Kyiv, Ivano-Frankivsk) SYSTEM LACTATE DEHYDROGENASE – METHEMOGLOBIN AND OXIDATIVE MODIFICATION OF ERYTHROCYTIC PROTEINS AT CADMIUM INTOXICATION 9

Kondakova A.K., Mavrov G.I., Semko G.A., Nagorniy O.Ye. (Kharkiv) LIPID PEROXIDATION AND CONDITION OF SOME FACTORS OF NON-SPECIFIC ORGANISV'S PROTECTION IN MALES WITH UROGENITAL CHLAMIDIOSIS 13

Kurhalyuk N.M., Tkachenko G.M., Ikkert O.V. (Lviv) FUNCTIONAL STATE OF MITOCHONDRIA UNDER IONIZING RADIATION: THE EFFECT OF INTERMITTENT HYPOXIA AND L-ARGININE 18

Yakovleva L.V., Chikitkina V.V. (Kharkiv) CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND FUNCTIONAL STATE OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM BY "PROPOLTIN" CAPSULES IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ULCEROUS DAMAGE OF STOMACH 23

Zamorsky I.I. (Chernivtsi) THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN RATS' DISCRETE FOREBRAIN STRUCTURES UNDER MELATONIN AND EPITHALAMIN ADMINISTRATION AGAINST THE ACUTE HYPOXIA BACKGROUND 28

Zupanets I.A., Popov S.B., Otrishko I.A. (Kharkiv) EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF THE REPARATIVE ACTIVITY OF DICLOFENAC SODIUM WITH GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE COMPOSITION AT MODELLING OF STANDARD SCARIFIED WOUNDS iN RATS 32

Maslak G.S., Brazaluk O.Z. (Dnipropetrovsk) DEGREDATION OF FIBRONECTIN AND INTERACTION FIBRONECTIN FRAGMENTS WITH IgG IN NORM PREGNANCY AND IN PREECLAMPSIA 36

Tregubova N.V., Nykytchenko Yu.V. (Kharkiv) ACTIVITY OF GLUTATHIONE-DEPENDENT ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM OF LIVER AND BLOOD OF MALE AND FEMALE GUINEA-PIGS OF DIFFERENT AGE 40

Klishch I.M., Korda M.M., Posokhova K.A., Shkrobot S.I. (Ternopil) AGE PECULIARITIES OF LIPID STATUS OF RAT LIVER AT TOXIC DAMAGE BY TETRACHLORMETHANE 44

Aksentiychuk B.I. (Kyiv, Truskavets) THE INFLUENCE OF ADAPTIVE STATUS ON CHARACTER AND POWER OF RELATIONSHIPS BETWEEN URICEMIA AND PARAMETERS OF HEMOSTASIS AND ERYTRONE 48

Sakharova T.S., Nikitchenko U.V., Dzuba V.N. (Kharkiv) EXPERIMENTAL STUDY OF AN INFLUENCE OF VEGETATIVE POLYPHENOLIC PREPARATIONS ON FUNCTIONING of ANTIPEROXYDATIVE ENZYMATIC SYSTEM OF A LIVER 52

Slyvka Yu.I. (Ternopil) COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FOOD DEPRIVATIONAND ADDITIONAL USING OF MICROWAVE RESONANCE THERAPY, MAGNETOLASER IRRADIATION AND ENTEROSORPTION AT EPINEPHRINE MYOCARDIODYSTROPHY 56

Бражко О.А., Омельянчик Л.О., Бєленічев І.Ф., Завгородній М.П. (Запоріжжя) ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕРКАПТОХІНОЛІНУ 60

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Доломатов С.І., Гоженко А.І., Жуков В.А., Доломатова О.О. (Одеса) КОНВЕРСІЯ ТИРОКСИНУ ГОМОГЕНАТАМИ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО T_4- ТА T_3-ГИПЕРТИРЕОЗУ 64

Геряк С.М. (Тернопіль) ЗМІНИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ У ВАГІТНИХ З ПОРУШЕННЯМИ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ 67

Бульса М.Г. (Щецин, Польща) ВПЛИВ ПЕРЕВ'ЯЗУВАННЯ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ЕСТРАДІОЛУ, ПРОГЕСТЕРОНУ І ГОНАДОТРОПІНІВ 71

Георгіянц В.А., Українець І.В. (Харків) СИНТЕЗ ТА ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ БЕНЗИЛАМІДУ 2-КАРБОКСИМАЛОНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ 74

Гиріна О.М., Лейн Л.Ю., Брюзгіна Т.С. (Київ) ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СЕЗОННОСТІ НА ЛІПІДНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ Й ПОТУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ 77

Александрова О.І., Кравченко І.А., Ларіонов В.Б., Овчаренко Н.В. (Одеса) АЛІФАТИЧНІ СПИРТИ, КИСЛОТИ ТА СОЛІ АЛКІЛПІРИДИНІЮ ЯК ПІДСИЛЮВАЧІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРОНИКНЕННЯ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ 80

Хара М.Р. (Тернопіль) ВМІСТ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У МІОКАРДІ РІЗНОСТАТЕВИХ ТВАРИН ЗА УМОВ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЇЇ РОЗВИТКУ КАРБАХОЛІНОМ 83

Гладух Є.В., Тіманюк В.О. (Харків) ТЕРМОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ТАБЛЕТОК АЛЬТАНУ 86

Підковка Н.О., Зіменковський А.Б., Воробець З.Д., Кімакович О.В. (Львів) ГЛУТАТІОНОВА АНТИОКИСНЮВАЛЬНА СИСТЕМА ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ПРИ ДІЇ КВАМАТЕЛУ 89

Бугай Б.Г. (Тернопіль) МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ З МАЛОСИМПТОМНИМ ПЕРЕБІГОМ 92

ОГЛЯДИ

Пентюк О.О., Погорєлий В.К., Чуйко Н.О. (Київ) ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ СИЛІКСУ – АМОРФНОГО УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ 95

МЕТОДИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Скляров О.Я., Федевич Ю.М., Фартушок Н.В., Федорович І.П., Колінковський О.М., Коробов В.М. (Львів) ЕКСПРЕС-МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ОКСИДУ АЗОТУ В КОНДЕНСАТІ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗІ ЗМІНАМИ В ДИХАЛЬНІЙ СИСТЕМІ 100

Зайцев О.І., Ковальчук Н.І., Проскуріна І.В., Комісаренко А.М. (Харків) КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ В ЛІКАРСЬКІЙ СУБСТАНЦІЇ "ДЕКАЦЕОЛ" 103

ІНФОРМАЦІЯ, ХРОНІКА, ЮВІЛЕЇ

Губський Ю.І. (Київ) НОБЕЛІВСЬКІ ЛАУРЕАТИ 2002 РОКУ 106

Brazhko O.A., Omelyanchyk L.A., Belenichev I.F., Zavgorodniy M.P. (Zaporizhzhia) INVESTIGATIONS OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF S-SUBSTITUTES OF 2-MERCAPTOQUINOLINE 60

BRIEF REPORTS

Dolomatov S.I., Gozhenko A.I., Zhukov V.A., Dolomatova O.O. (Odesa) CONVERSION OF THYROXINE BY HOMOGENATES OF RAT KIDNEYS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL T_4- AND T_3-HYPERTHYREOSIS 64

Geryak S.M. (Ternopil) CHANGES OF LIPID PEROXIDATION STATE AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN PREGNANTS WITH THYROID DISFUNCTION OF PATHOLOGY FUNCTION 67

Bulsa M.H. (Schecin, Poland) INFLUENCE OF UTERINE ARTERIES BOUNDING ON OESTRADIOLUM, PROGESTERONUM AND GONADOTROPINUMS CONCENTRATIONS 71

Georgiyants V.A., Ukrainets I.V. (Kharkiv) SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF SALTS BENZYLAMIDE 2-CARBOXYMALONIC ACID 74

Gyrina O.M., Lein L.Yu., Bruzgina T.S. (Kyiv) STUDY OF INFLUENCE OF SEASONAL PREVALENCE ON LIPID PARAMETERS OF BLOOD SERUM AND SWEAT AT ISCHEMIC HEART DISEASE AND HYPERTENSION 77

Aleksandrova O.I., Kravchenko I.A., Larionov V.B., Ovcharenko N.V. (Odesa) ALIPHATIC ALCOHOLS, ACIDS AND ALKYLPYRIDINIUM SALTS AS ENHANCERS FOR TRANSDERMAL PERMEABILITY OF 3-HYDROXYPHENAZEPAM 80

Khara M.R. (Ternopil) CONTENT OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN DIFFERENT SEX ANIMALS MYOCARDIUM DURING EPINEPHRINE MIOCARDIODYSTROPHY AND PREVENTION OF ITS DEVELOPMENT BY CARBOCHOLINE 83

Gladukh Ye.V., Timaniuk V.O. (Kharkiv) THERMOGRAPHIC ANALYSIS OF ALTAN TABLETS 86

Pidkovka N.O., Zimenkovsky A.B., Vorobets Z.D., Kimakovych O.V. (Lviv) GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD LYMPHOCYTES UNDER QAMATEL INFLUENCE 89

Buhay B.H. (Ternopil) MINERAL DENSITY OF BONE-TISSUE IN PATIENTS WITH MINIMALLY SYMPTOMATIC CHRONIC HEPATITIS 92

REVIEWS

Pentyuk O.O., Pogorelyi V.K., Chuiko N.O. (Kyiv) MEDICINAL PROPERTIES OF ENTEROSORBENT SILICS – AMORPHOUS ULTRA DISPERSE SILICA 95

METHODS OF BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS

Skliarov A.Ya., Fedevych Yu.M., Fartushok N.V., Fedorovych I.P., Kolhinkovsky A.M., Korobov V.M. (Lviv) THE EXPRESS-METHOD OF NITRIC OXIDE DETERMINATION IN CONDENSED EXPIRATED AIR FOR MONITORING OF DISEASES WITH CHANGES IN RESPIRATORY SYSTEM 100

Zaitsev O.I., Kovalchuk N.I., Proskurina I.V., Komisarenko A.M. (Kharkiv) QUANTITATIVE DETERMINATION OF DECAMETOXINE IN THE MEDICINAL SUBSTANCE "DECACEOL" 103

INFORMATION, CHRONICLE, JUBILEES

Hubsky Yu.I. (Kyiv) NOBEL PRIZE LAUREATES OF 2002 106

10-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ СТВОРЕННЯ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК ТА РОЗВИТОК БІОЛОГІЧНОЇ І МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ В УКРАЇНІ

THE 10-TH ANNIVERSARY OF ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES AND DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL AND MEDICAL CHEMISTRY IN UKRAINE

Одним з принципово важливих державницьких актів історичного значення, що мали місце невдовзі після проголошення незалежної України, стала фундація в 1993 році Національної академії медичних наук. Правовою підставою для створення академії став Указ першого Президента України Л.М. Кравчука «Про академію медичних наук України» від 24 лютого 1993 року, на основі якого 22 березня 1993 року було прийнято Постанову Кабінету Міністрів України № 211 "Питання Академії медичних наук України", підписану прем'єр-міністром України Л.Д. Кучмою.

Президентом-організатором, а після першої установчої сесії – першим Президентом АМН України, став видатний український учений та організатор медичної науки академік НАН України, лауреат Державної премії України, всесвітньо відомий хірург, директор Інституту урології та нефрології, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Олександр Федорович Возіанов. Створення нової державної академії було ініційовано Національною академією наук та Міністерством охорони здоров'я України. Принципи організації АМН України було обговорено на діловій зустрічі академіків НАН України Б.Є. Патона, О.Ф. Возіанова, М.М. Амосова, Ю.І. Кундієва, О.М. Лук'янової, В.В. Фролькіса, О.О. Шалімова з Президентом України Леонідом Макаровичем Кравчуком.

Указом Президента України були також передбачені основні завдання АМН України, а саме:

– визначення пріоритетних напрямів розвитку медичної науки;

– комплексний розвиток медичної науки, проведення фундаментальних та прикладних досліджень у галузі охорони здоров'я і медицини;

– інтеграція академічної, вузівської та галузевої медичної науки з метою вироблення єдиної політики у цій сфері;

– підготовка наукових кадрів вищої кваліфікації;

– участь у розробці пропозицій і рекомендацій з питань розвитку медичної науки та охорони здоров'я, вищої медичної та фармацевтичної освіти;

– підтримка талановитих учених, сприяння науковій творчості молоді в галузі медицини.

Президент АМН України академік О.Ф. Возіанов

Дійсними членами – засновниками нової академії стали найбільш видатні вчені в галузі клінічної, профілактичної та теоретичної медицини, педагоги вищої медичної школи, академіки НАН України, академіки та члени-кореспонденти РАМН (колишньої АМН СРСР) М.М. Амосов, А.Д. Візір, Є.Г. Гончарук, А.С. Єфімов, В.П. Комісаренко, С.В. Комісаренко, О.О. Корж, Ю.І. Кундієв, О.М. Лук'янова, Л.Т. Мала, О.О. Навакатикян, В.Г. Пінчук, Н.О. Пучківська, А.П. Ромоданов, К.С. Терновий, В.В. Фролькіс, Д.Ф. Чеботарьов, О.О. Шалімов, відомі організатори системи охорони здоров'я та державні діячі, народні депутати України член-кореспондент НАН України Л.А. Пиріг, професори В.О. Бондаренко, М.Я. Головенко, А.О. Лобенко, Б.Я. Резнік, міністр охорони здоров'я України доктор медичних наук Ю.П. Спіженко. Віце-президентами АМН України на загальних зборах академії, що відбулися 9 листопада 1993 року, було обрано академіка АМН України Ю.О. Зозулю та академіка НАН і АМН України В.В. Фролькіса; в подальшому віце-президентами стали академік НАН та АМН України Ю.І. Кундієв та академік АМН України і член-кореспондент НАНУ Л.Г. Розенфельд. Головним ученим секретарем АМН України було обрано професора Ю.І. Губського (член-кореспондент АМН України з 1994 року), а після переходу його на постійну роботу до центрального апарату ВАК України — професора В.А. Міхньова (член-кореспондент АМН України з 2000 року).

Створення АМН України стало закономірним етапом у розвитку вітчизняної медичної науки, що грунтується на всесвітньо відомих

досягненнях українських учених, створених ними наукових школах. Дивлячись у сиву давнину, достатньо згадати широко відому в середньовічній Європі Києво-Могилянську Академію, в стінах якої ще в XVII сторіччі сформувалися такі видатні вчені-медики, як Нестор Амбодик, Данило Велланський, брати Олександр, Йосип та Павло Шумлянські, Данило Самойлович та інші. У другій половині XIX сторіччя центром медичної науки в Україні став заснований у 1841 році в м. Києві Імператорський університет Св. Володимира, створення та діяльність якого пов'язані з ім'ям відомого хірурга та лікаря-гуманіста М.І. Пирогова. На медичному факультеті університету Св. Володимира працювали такі уславлені вчені, як анатом Олександр Вальтер, засновник хірургічної школи Володимир Караваєв; тут же в 1863 році було відкрито кафедру медичної хімії (на той час – медичної хімії та фізики). Перша половина сторіччя, що минуло, пишається такими іменами українських вчених, як видатний мікробіолог та імунолог лауреат Нобелівської премії Ілля Мечніков, терапевти Василь Образцов, Микола Стражеско, Феофіл Яновський, патофізіолог Олександр Богомолець, епідеміолог Данило Заболотний. Згадаємо також відомого українського вченого та педагога, професора медичної хімії Чеського університету, професора та ректора Українського університету в Празі й Відні Івана Горбачевського.

Повертаючись до днів сьогоднішніх, зазначимо, що за 10 років свого існування АМН України перетворилася на потужну наукову та організаційну структуру, що складається із 36 наукових установ (наукових інститутів та центрів АМН України). Це такі прапороносці вітчизняної медичної науки, як Інститут педіатрії, акушерства та гінекології, Інститут урології, Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова, Інститут хірургії та трансплантології, Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска, Інститут геронтології, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, Інститут медицини праці, Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва, Інститут фармакології та токсикології тощо.

Науково-організаційна діяльність інститутів академії координується за допомогою фахових наукових рад при Президії АМН України – з теоретичної та практичної медицини (голова Ради – академік НАН та АМН України П.Г. Костюк) та клінічної медицини (голова Ради – академік АМН України Ю.П. Зозуля). Втім слід відзначити, що на сьогодні АМН України являє собою не тільки комплекс інститутів, а й насамперед творчу співдружність учених-медиків. Це 36 дійсних членів (академіків) та 48 членів-кореспондентів АМН України з різних напрямків клінічної, теоретичної та профілактичної медицини, які не лише працюють у науково-дослідних інститутах, а й очолюють вищі медичні навчальні заклади, кафедри, проводять разом із своїми науковими та науково-педагогічними колективами плідні наукові розробки, здійснюють підготовку наукової зміни. Акредитованими при АМН України є близько 30 наукових та науково-практичних журналів. Меті координації наукових досліджень в інститутах АМНУ, вищих навчальних закладах та МОЗ України послуговують також Проблемні комісії з різних напрямків медичної науки, що діють під егідою Міністерства охорони здоров'я та Академії медичних наук.

Враховуючи соціальну спрямованість розвитку медичної науки, що має на меті підвищення рівня здоров'я народу України, АМН України були сформульовані та затверджені такі пріоритетні для української медичної науки напрямки:

– вивчення фундаментальних механізмів життєдіяльності організму та розвитку патології;

– розробка принципово нових методів діагностики, лікування та профілактики найпоширеніших хвороб людини, знайдення шляхів зміцнення здоров'я та подовження тривалості життя;

– розкриття механізмів та профілактика несприятливої дії на організм людини чинників навколишнього середовища, в тому числі радіаційного, та умов праці.

Загальною тенденцією розвитку комплексу природничих наук наприкінці XX сторіччя є збільшення актуальності наукових розробок з медичних та біологічних наук, досліджень молекулярних, клітинних, фізіологічних механізмів функціонування живих систем, створення новітніх технологій боротьби з найрозповсюдженішими хворобами людини. Виходячи з цього фундаментального твердження, абсолютно природним є те, що розвиток всього комплексу медичних та біологічних наук позначається зростанням значення молекулярного рівня мислення, концептуальних підходів та методів дослідження. Стає дедалі все більш зрозумілим, що тільки шляхом розкриття хімічних, фізико-хімічних, молекулярних та субмолекулярних закономірностей функціонування живих систем можливі опанування внутрішніми механізмами патогенезу найважливіших хвороб людини (онкологічних, сер-

цево-судинних, вірусних, генетичних, нейропсихічних захворювань, імунодефіцитів), розшифрування механізмів старіння, що визначають тривалість життя Homo sapiens як біологічного виду.

Відповідно до зазначеного, біологічна і медична хімія та їх сучасні відгалуження – молекулярна біологія і біотехнологія – все більшою мірою стають основою теоретичної медицини, впливаючи на напрямки розвитку й інших медико-біологічних наук, зокрема фізіології, морфології, імунології, мікробіології, вірусології, екології тощо. До того ж, медична та біологічна хімія належать до фундаментальних наук, що формують науковий світогляд лікаря, є основою для розуміння процесів, які відбуваються в організмі здорової та хворої людини, підгрунтям для глибокого розуміння молекулярних механізмів як фізіологічних функцій, так і розвитку патологічних процесів. Значення глибокого розуміння закономірностей перебігу біохімічних процесів в організмі людини постійно зростає у зв'язку з тією обставиною, що біохімічні, молекулярно-біологічні підходи та методи мають важливе значення в діагностичному процесі, контролі за перебігом хвороб та ефективністю лікування.

Вивчення медичною хімією молекулярної організації клітини, зокрема біологічних мембран, ядерного генетичного апарату, рибосомальної системи білкового синтезу, механізмів регуляції біохімічних реакцій, які лежать в основі фізіологічних функцій організму людини і вищих тварин у нормі та за умов патології, має принципове значення також для розробки засобів фармакологічної корекції порушених метаболічних процесів. Визначним досягненням біохімічної фармакології сьогодення було створення високоефективних кардіо-, нейротропних, протизапальних, протипухлинних, протиінфекційних засобів, спрямованого синтезу психотропних препаратів. Медична хімія все більше стає необхідною для подальшого розвитку загальної та клінічної фармакології, фармацевтичної хімії, фармакотерапії та клінічної фармації.

Кінець XX сторіччя позначився новою хвилею інфекційних хвороб, особливо вірусного походження. За оцінками багатьох експертів, справжньою загрозою існуванню людини стало розповсюдження вірусу СНІДу, що поставило принципово нові наукові проблеми перед біохімією мікроорганізмів, медичною мікробіологією. Вивчення молекулярної біології і генетики мікроорганізмів, особливостей будови і біосинтезу вірусних та бактеріальних ДНК і РНК стає все більш актуальним завданням медичної

Робота медичної секції VII Українського біохімічного з'їзду

хімії. Тому в медичній практиці поширюється заснована на ланцюговій полімеразній реакції ДНК-діагностика вірусних хвороб та спадкових патологій.

Наука України має давні традиції та всесвітньо відомі наукові школи в загальній і медичній біохімії, до фундаторів якої, безперечно, належать вихованець Харківського університету О.Я. Данилевський (1838-1923), засновник кафедри медичної хімії та фізики медичного факультету університету Св. Володимира О.О. Шефер (1831-1897), автор одного з перших у Росії та Європі підручника "Курс физиологической химии" (1881). Уже у XX сторіччі широко відомі досягнення українських учених, які забезпечили міжнародне визнання української біохімічної науки. Це, зокрема, фундаментальні розробки фундатора Інституту біохімії НАН України, багаторічного Президента АН УРСР академіка О.В. Паладіна та його наукової школи в галузі функціональної нейрохімії; багаторічні дослідження академіка М.Ф. Гулого з біохімії обміну речовин та процесів карбоксилювання, академіка В.О. Беліцера, члена-кореспондента АН УРСР Г.В. Троїцького з білкової хімії та розв'язання молекулярних механізмів окисного фосфорилювання; академіка Р.В. Чаговця, професорів С.І. Винокурова та Є.Ф. Шамрая з біохімії коферментних та антиоксидних вітамінів, члена-кореспондента АН УРСР та АН СРСР Д.Л. Фердмана з біохімії м'язів, члена-кореспондента АН УРСР А.М. Утевського (науковим учнем якого має честь вважати себе автор цієї статті) з біохімії катехоламінів та біохімічних механізмів розвитку захворювань людини тощо. На теренах Західної України працював видатний біохімік світового визнання Яків Парнас (пізніше – академік АН СРСР та АМН СРСР), ім'я якого високо вшановують у наш час українські та польські біохіміки.

Серед пріоритетних досліджень сучасних українських вчених-біохіміків, які зараз плідно працюють у галузі загальної та медичної біохімії, розв'язання молекулярних основ життєдіяльності, не можна не вказати на фундаментальні дослідження в галузі молекулярної біології та генетики академіків В.Х. Мацуки та Г.В. Єльської, молекулярної будови іонних каналів – академіка П.Г. Костюка та його наукової школи, молекулярної імунології – академіка С.В. Комісаренка, розробки, присвячені вивченню низькомолекулярних ліпідних біорегуляторів, члена-кореспондента НАН та АМН України Н.М. Гулої.

Сьогодні в лабораторіях і відділах науково-дослідних інститутів та центрів Академії медичних наук і Міністерства охорони здоров'я України, на кафедрах вищих медичних навчальних закладів над виконанням комплексу наукових завдань у галузі біологічної та медичної хімії працює великий загін фахівців. Незважаючи на складні економічні умови, за десять років, що минули, в галузях медичних, біологічних та фармацевтичних наук виконана й затверджена ВАК України значна кількість докторських та кандидатських дисертацій. Спеціалізована вчена рада із захисту докторських та кандидатських дисертацій із спеціальності "03.00.04 – біологічна хімія" (медичні науки) функціонує при Інституті геронтології АМН України; планується відкриття спеціалізованої вченої ради із спеціальності "14.01.32 – медична біохімія" (медичні та біологічні науки).

Важливим кроком у розвитку загальної та медичної біохімії в сучасній Україні стало видання науково-теоретичного журналу "Медична хімія", що присвячений широкому колу клінічних та експериментальних проблем медичної біохімії. Цей акт став важливою подією не тільки для професійних науковців, які згуртовані навколо вивчення біохімічних, молекулярних основ фізіології та патології людини, але й для широкого загалу представників клінічних дисциплін та профілактичної медицини. З метою покращання міжвідомчої координації зусиль фахівців в означених питаннях спільним наказом МОЗ та АМН України в 1999 році на базі кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця було створено Проблемну комісію "Біологічна та медична хімія", до складу якої увійшли провідні фахівці з відповідної галузі знань, що працюють в установах АМН, НАН та МОЗ України.

Протягом останніх трьох років окремі вчені та викладацькі колективи кафедр вперше створили ряд сучасних україномовних підручників, навчальних посібників та практикумів з медичної біохімії для студентів вищих медичних навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації. Серед них, зокрема, "Біологічна хімія" (автор – Ю.І. Губський; 2000), "Біохімія людини" (автори – Я.І. Гонський, Т.П. Максимчук; 2001).

Важливим підсумковим етапом у розвитку загальної та медичної біохімії (медичної хімії) в нашій державі протягом останніх років став VIII Український біохімічний з'їзд, що відбувся 1-3 жовтня 2002 року на базі Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича та Буковинської державної медичної академії. Доцільно згадати, що одним із засідань з'їзду, що викликав найбільший інтерес у фахівців, була робота секції "Молекулярні механізми патологічних процесів", на якій було заслухано доповіді члена-кореспондента НАН та АМН України Н.М. Гулої, члена-кореспондента АМН України Ю.І. Губського, професорів О.К. Кульчицького, В.П. Пішака та І.Ф. Мещишена, О.С. Мікоші, А.І. Гоженка та інших, що підтвердили наявність у нашій державі сучасних наукових шкіл та фахівців, які здатні вирішувати найскладніші питання сучасної загальної та медичної біохімії.

Головний редактор журналу "Медична хімія", голова Проблемної комісії МОЗ та АМН України "Біологічна та медична хімія", член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки України професор Ю.І. Губський

УДК 616.155.16+577.112.4+546.48+615.099

СИСТЕМА "ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗА-МЕТГЕМОГЛОБІН" ТА ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА УМОВ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Ю.І. Губський[1], Г.М. Ерстенюк
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ[1]
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Досліджували рівень метгемоглобіну, активність лактатдегідрогенази еритроцитів і сироватки крові та окиснювальну модифікацію еритроцитарних білків у білих безпородних щурів на 1, 7, 14, 21, 28-у доби кадмієвої інтоксикації. Встановлено, що за умов кадміозу спостерігається високий рівень метгемоглобіну, зростає активність лактатдегідрогенази еритроцитів та сироватки крові, підвищується вміст альдегідо- та кетонопохідних еритроцитарних білків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **кадмієва інтоксикація, метгемоглобін, лактатдегідрогеназа, еритроцити, окиснювальна модифікація білків.**

ВСТУП. Відомо, що в складній системі біохімічної адаптації організму до токсичних впливів важлива роль належить системі гемоглобіну [2, 11, 13, 14]. Повноцінне функціонування гемоглобіну можливе лише за умов підтримання цілісності еритроцитів, пристосованих до такого клітинного обміну, який майже цілком залежить від гліколізу, оскільки в еритроцитах відсутні мітохондрії, що містять системи аеробного окиснення. Гліколітична активність еритроцитів забезпечує збереження іонів заліза гемоглобіну (Hb) у 2-валентному стані, тобто постійне відновлення метгемоглобіну (метHb). Основний механізм відновлення метHb відбувається за участю відновленого НАД, що утворюється в еритроцитах шляхом дегідрування лактату.

З літератури відомо [1, 9, 10], що під дією різних чинників, зокрема солей важких металів, порушується метаболізм Hb, нагромаджується вільний гем, відщеплюються іони заліза від порфіринового комплексу, що, в свою чергу, зумовлює розвиток оксидативного стресу.

Метою даного дослідження було вивчення активності одного з основних ферментів, що забезпечують відновлення метHb – лактатдегідрогенази – та окиснювальної модифікації еритроцитарних білків у різні періоди кадмієвої інтоксикації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на нелінійних щурах-самцях масою 140-180 г. Кадмієву інтоксикацію викликали внутрішньом'язовим введенням хлориду кадмію з розрахунку 1200 мкг/кг маси тіла тварини протягом 10 днів. Інтактним щурам вводили відповідну кількість 0,9 % розчину хлориду натрію. Забір матеріалу проводили під легким ефірним наркозом на 1, 7, 14, 21, 28-му доби після завершення введення хлориду кадмію. Концентрацію загального Hb визначали ціанметгемоглобіновим методом, вміст метHb – за методом Evelyn-Malloy, активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) – за стандартною методикою, використовуючи реактиви фірми "LACHEMA", окиснювальну модифікацію білків – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [15].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені нами дослідження рівня метHb в щурів після введення хлориду кадмію засвідчують достовірне зростання цієї лігандної форми Hb з одночасним зниженням вмісту загального Hb (рис. 1). Концентрація метHb від загального Hb у контрольній групі тварин становила 0,68 %, на 1-14 добу коливалася в межах 0,86-0,98 %,

© Ю.І. Губський – д.м.н., проф., член-кор. АМН України, Г.М. Ерстенюк – к.б.н., 2003.

а на 21-28 добу досягала 1,67- 2,59 %. У пізній період кадмієвої інтоксикації рівень метHb у експериментальних щурів перевищував у 2,5 раза цей показник у контрольній групі тварин. Нагромадження метHb викликає неабиякий інтерес у дослідників. Відомо, що саме ця форма Hb виконує захисну функцію, припиняючи дію ціанідів, сірководню, фенолу, форміату шляхом зв'язування їх у комплексні сполуки. Важливою є пероксидазна активність метHb, оскільки пероксид водню утворюється в реакціях окиснювальної деградації Hb. Відновлення метHb до оксиHb за фізіологічних умов відбувається декількома шляхами, один з основних – використання відновленого НАД, який утворюється в лактатдегідрогеназній реакції гліколізу.

Одержані нами результати дослідження активності еритроцитарної ЛДГ за умов експериментального кадміозу (рис. 2) вказують на істотні зміни активності цього ферменту. Найвищий рівень активності спостерігається на 1-шу і 21-шу доби після завершення введення хлориду кадмію (активність ферменту зростає, відповідно, в 1,4 і 1,2 раза порівняно з контрольними тваринами). На 14-ту добу активність ЛДГ еритроцитів знижується до 7,03 мккат/л при 8,81 мккат/л в інтактних щурів. Такі коливання активності даного ферменту можуть відбуватись внаслідок індуктивного синтезу як пристосувальні реакції при кадміозі. Однак навіть при зростанні активності ЛДГ спостерігається високий рівень метHb, що дозволяє припустити вичерпання резервів відновленого НАД. Очевидно, адаптивне збільшення активності ЛДГ є недостатнім для редукції утвореного метHb.

Нагромадження метHb індукує утворення активних форм кисню, які зумовлюють процеси окиснення в еритроциті, зокрема може мати місце металокаталізоване окиснення білків. Такі реакції не інгібуються вільнорадикальними пастками, оскільки активні форми кисню не вивільняються в навколишнє середовище, а реагують із функціональними групами амінокислотних залишків на металозв'язувальній ділянці і модифікують їх [6, 13]. Проведені в

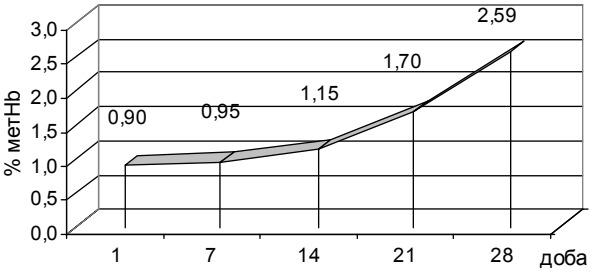


Рис. 1. Динаміка вмісту метHb в процесі кадміозу.

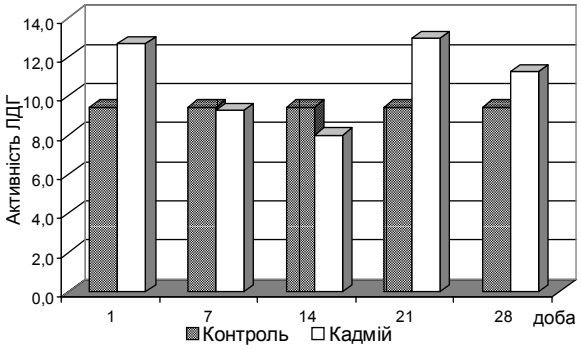


Рис. 2. Активність ЛДГ еритроцитів у процесі кадмієвої інтоксикації.

процесі кадміозу дослідження окиснювальної модифікації білків еритроцитів свідчать про достовірні зміни вмісту динітрофенілгідразинів (табл. 1). Максимальне зростання рівня альдегідо- і кетонопохідних нейтрального (356-370) і основного характеру (430-530) спостерігалось на 14-ту добу після завершення введення хлориду кадмію. Високий ступінь окиснювальної модифікації білків протягом усього періоду досліджень, особливо на 14-ту добу, може бути пов'язаний з найнижчою активністю еритроцитарної ЛДГ саме в цей період, що, в свою чергу, викликає збільшення вмісту метHb, а отже, ініціацію вільнорадикальних процесів. Вільні радикали, які при цьому утворюються, реагують з біополімерами, зумовлюють окиснення їх компонентів і призводять до ушкодження мембран, хроматину тощо [3, 4].

Метаболізм в еритроцитах і відновлення в них метHb не є ізольованими процесами, вони перебувають у тісному взаємозв'язку з обміном у сусідніх клітинах. Мозковий шар нирок, сітківка і шкіра в нормі частково використовують енергію гліколізу і утворюють лактат

Таблиця 1 – **Окиснювальна модифікація білків еритроцитів за умов кадміозу (M±m; n=7)**

Довжина хвилі, нм	Групи тварин					
	Контроль	Доба експерименту				
		1-а	7-а	14-а	21-а	28-а
356	0,820±0,014	1,500±0,028	2,100±0,051	3,290±0,036	2,890±0,093	2,500±0,053
370	0,850±0,01	1,54±0,02	2,22±0,04	3,34±0,04	3,01±0,09	2,56±0,05
430	0,710±0,049	1,180±0,004	1,820±0,033	2,63±0,037	2,09±0,02	1,470±0,037
530	0,170±0,004	0,360±0,009	0,510±0,017	0,93±0,017	0,610±0,019	0,460±0,027

Примітка. Зміни показників всіх груп тварин достовірні, порівняно з контролем.

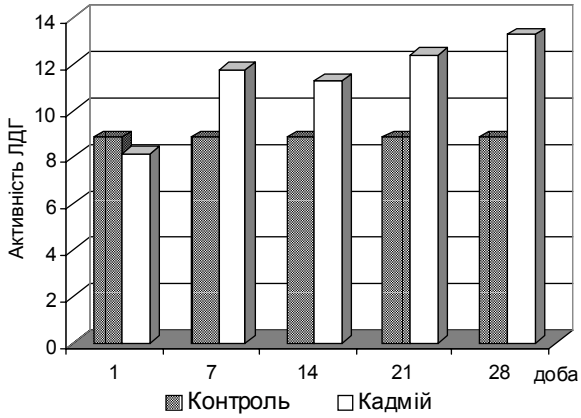


Рис. 3. Активність ЛДГ сироватки крові в процесі кадмієвої інтоксикації.

[12]. Печінка, нирки і серце звичайно утилізують лактат, але за умов гіпоксії утворюють його. Крім того, відомо, що клітини печінки здатні брати участь у відновленні метHb.

Інформативним у такій ситуації є показник активності ЛДГ сироватки крові. Аналіз одержаних даних вказує на достовірне зростання активності цього ферменту (рис. 3) протягом усього періоду досліджень, за винятком 1-ї доби після завершення введення хлориду кадмію. Висока активність ЛДГ сироватки крові має місце при некрозі тканин, особливо при гострому ураженні серця, пошкодженні еритроцитів, нирок, скелетних м'язів, печінки, легень. Зростання активності сироваткової ЛДГ можна пояснити ураженням еритроцитів, печінки і нирок при кадміозі. Наші попередні дослідження дозволили встановити достовірні зміни системи еритрону [7], а також розвиток дистрофічних змін у печінці і нирках [5, 8], які найбільш виражені на 21-28 добу експерименту, що корелює з показниками активності ЛДГ.

Одержані дані дають змогу говорити про те, що порушення процесів відновлення метHb до оксиHb може ініціювати розвиток оксидативного стресу і є однією з ланок у складному механізмі адаптації організмів до впливу ксенобіотиків на молекулярному рівні, що підтверджується істотними змінами на рівні тканин і органів.

ВИСНОВОК. У процесі кадмієвої інтоксикації спостерігаються достовірні зміни в системі "ЛДГ – метHb". Накопичення метHb свідчить про недостатню функціональну здатність еритроцитарної ЛДГ при кадміозі, сприяє генерації активних форм кисню та їх метаболітів, що, в свою чергу, зумовлює окиснювальну деструкцію білків, призводить до структурних порушень на рівні клітин і тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гонський Я.І., Кубант Р.М. Корекція порушень вільнорадикальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки за допомогою металокомплексів // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. – 2001. – Вип. 15. – С. 6-10.

2. Горбенко Г.П. Кинетика конформационных изменений метгемоглобина в комплексе с липосомами // Укр. біохім. журн. – 1998. – **70**, № 3. – С. 68-72.

3. Губський Ю.І. Вільнорадикальні реакції у ядерному хроматині // Укр. біохім. журн. – 1995. – **1**, № 2. – С. 216-292.

4. Губский Ю. И., Долго-Сабуров В.Б., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. – К.: Здоров'я, 1993. – 20 с.

5. Дєльцова О.І., Ерстенюк Г.М., Назарук Р.М., Грищук М.І. Гістоструктурні зміни деяких внутрішніх органів за умов кадмієвої інтоксикації // Гал. лік. вісн. – 2001. – **8**, № 2. – С. 31-33.

6. Дубініна О.Ю. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація білків // Мед. хім. – 2001. – **3**, № 2. – С. 5-12.

7. Ерстенюк Г.М. Вплив унітіолу на систему еритрону в процесі кадмієвого токсикозу // І з'їзд токсикологів України: Тез. доп. – К., 2001. – С. 19-20.

8. Ерстенюк Г.М., Дєльцова О.І. Морфологічна перебудова нирки за умов корекції кадмієвої інтоксикації унітіолом // Гал. лік. вісн. – 2002. – **9**, № 2. – С. 31-33.

9. Калиман П.А., Баранник Т.В. Метаболизм гема и оксидативный стресс // Укр. біохім. журн. – 2001. – **1**, № 1. – С. 5-13.

10. Каркоцкая Т.П., Бачило С.М., Лепешкевич С.В. и др. Влияние сочетанного действия – излучения и нитрита натрия на окислительную чувствительность гемоглобина крыс // Укр. біохім. журн. – 2001. – **73**, № 3. – С. 5-13.

11. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина, 1968. – 324 с.

12. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 414 с.

13. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Буковин. мед. вісн. – 2001. – **5**, № 2. – С. 18-25.

14. Стародуб Н.Ф., Назаренко В.И. Гетерогенная система гемоглобина. – К.: Наук. думка, 1987. – 198 с.

15. Oliver C.N., Ahn B.W., Moerman E.J. et al. // J. Biol. Chem. – 1987. – **262**. – P. 5488-5491.

СИСТЕМА "ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА-МЕТГЕМОГЛОБИН" И ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ю.И. Губский[1], А.М. Эрстенюк
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА[1]
ИВАНО-ФРАНКОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Исследовали уровень метгемоглобина, активность лактатдегидрогеназы эритроцитов и сыворотки крови и окислительную модификацию эритроцитарных белков у белых беспородных крыс на 1, 7, 14, 21, 28-е сутки кадмиевой интоксикации. Установлено, что при кадмиозе наблюдается высокий уровень метгемоглобина, возрастает активность лактатдегидрогеназы эритроцитов и сыворотки крови, повышается уровень альдегидо- и кетонопроизводных эритроцитарных белков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **кадмиевая интоксикация, метгемоглобин, лактатдегидрогеназа, эритроциты, окислительная модификация белков.**

SYSTEM LACTATE DEHYDROGENASE – METHEMOGLOBIN AND OXIDATIVE MODIFICATION OF ERYTHROCYTIC PROTEINS AT CADMIUM INTOXICATION

Ju.I. Hubsky[1], H.M. Ersteniuk
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOGOMOLETS[1]
IVANO-FRANKIVSK STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The level of methemoglobin, the activity of lactate dehydrogenase of erythrocytes and blood serum and oxidative modification of erythrocytic proteins have been studied in white inbred rats on the 1-st, 7-th, 14-th, 21-st, 28-th day of cadmium intoxication. It has been established that during cadmiosis the high level of methemoglobin is observed, lactate dehydrogenase activity of erythrocytes and blood serum increases as well as the level of aldehyde and ketone derivatives of erythrocytic proteins.

KEY WORDS: **cadmium intoxication, methemoglobin, lactate dehydrogenase, erythrocytes, oxidative modification of proteins.**

Отримано 20.12.2002 р.

Адреса для листування: *Г.М. Ерстенюк, вул. Галицька, 120, кв. 22, Івано-Франківськ, 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

УДК 616.97:579.882.11-074./078

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА СЕЧОСТАТЕВИЙ ХЛАМІДІОЗ

А.К. Кондакова, Г.І. Мавров, Г.О. Семко, О.Є. Нагорний
ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Метою дослідження було вивчення стану процесів ліпопероксидації у мембранах лімфоцитів та функціональної активності нейтрофілів периферичної крові у чоловіків, хворих на сечостатевий хламідіоз. Під наглядом перебувало 24 чоловіки, хворих на сечостатевий хламідіоз, та 27 практично здорових донорів віком від 18 до 50 років. Вивчення функціонального стану нейтрофілів периферичної крові за допомогою методу спонтанної та зимозаніціційованої хемілюмінісценції показало, що у чоловіків, інфікованих C. trachomatis, при фагоцитозі в нейтрофілах збільшується вміст активованих кисневих метаболітів та спостерігається посилення процесів ліпопероксидації у мембранах лімфоцитів периферичної крові, про що свідчить достовірне зростання вмісту малонового діальдегіду в них. Висловлено припущення, що активація ліпопероксидації у мембранах імунокомпетентних клітин внаслідок хламідійної інфекції є одним із механізмів, що впливає на функціональний стан цих клітин та може сприяти формуванню ускладнень та торпідності перебігу процесу, виникненню персистенції інфекції. Тому хворим на сечостатевий хламідіоз потрібно разом з етіотропними препаратами призначати засоби, які були б спрямовані на підвищення антиоксидного захисту клітин та посилення неспецифічного захисту організму від сторонніх агентів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА**: сечостатевий хламідіоз, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидна активність, фагоцитоз, хемілюмінісценція, неспецифічний захист організму, плазма крові, лімфоцити, нейтрофіли.**

ВСТУП. Дослідження останніх 20 років значно розширили наші знання про хламідійну інфекцію. Встановлено загальновизнані особливості цієї інфекції: значна поширеність (у даний час у світі нараховують від 500 млн до 1 млрд хворих з хламідійною інфекцією) [10, 11], складність клінічної і лабораторної діагностики, схильність до латентного, суб'єктивно-асимптомного перебігу, значна етіологічна значущість у розвитку запальних захворювань сечостатевої системи, порушень репродуктивної функції, неонатальної й перинатальної патологій, екстрагенітальних ускладнень [10, 16]. Проте, до сьогодні не вирішено багато питань, які стосуються патогенезу захворювань, що викликаються цим збудником.

Хламідійна інфекція є важливою патологічною ланкою стосовно інших видів інфекцій, оскільки порушує безпосередньо функції первинної захисної ланки – макрофагальної [4, 5, 10]. Дослідження ряду авторів свідчать про те, що фагоцитарна система у хворих на хламідіоз функціонує неефективно. Показано, що хламідії можуть персистувати не тільки у мембраноокреслених зонах епітеліальних клітин, але і в професійних фагоцитах (нейтрофілах та макрофагах), а також у лімфоцитах і навіть у позаклітинних фагосомах [5]. Така стійкість хламідій до фагоцитозу може свідчити як про механізми пригнічення хламідіями фагоцитарної системи, так і про її початкову нездатність у хворих [1, 5].

Відомо, що активація лімфоцитів, поліморфноядерних лейкоцитів, фагоцитарна реакція макрофагів супроводжуються посиленням окиснювального метаболізму клітин. Зміни у інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним з основних механізмів пошкодження клітин при патологічних процесах. Так, неконтрольовані реакції ПОЛ можуть стати токсичними як для нормальних тканин, так і для самих фагоцитуючих та імунокомпетентних клітин [3, 6].

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення стану процесів ліпопероксидації мембран лімфоцитів та функціональної

© А.К. Кондакова – к.б.н., Г.І. Мавров – д.м.н., проф., Г.О. Семко, О.Є. Нагорний, 2002.

активності нейтрофілів периферичної крові у чоловіків, хворих на сечостатевий хламідіоз.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням перебувало 24 чоловіки, хворих на сечостатевий хламідіоз, віком від 18 до 50 років. До групи порівняння ввійшло 27 практично здорових донорів-чоловіків. Ця група за віковим складом була схожа із групою хворих на хламідіоз.

Проводили лабораторну діагностику цитоскопічного матеріалу на наявність специфічних включень за допомогою фарбування за Романовським-Гімзою, а також реакції прямої (ПІФ) та непрямої імунофлуоресценції (РНІФ) для виявлення хламідійного антигену у зішкрябаних препаратах геніталій та антитіл у сироватці крові відповідно [15].

Вивчення стану фагоцитарної активності у пацієнтів та донорів проводили до початку етіотропного лікування, яке включало:

– кількісне визначення лейкоцитів та лімфоцитів (згідно із загальноприйнятими методиками гематологічного аналізу);

– визначення показників функціональної активності нейтрофілів методом хемілюмінісцентного аналізу [7].

Стан процесів ПОЛ в обох групах спостереження оцінювали за такими показниками:

– стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем загальних ліпідів у сироватці крові, за допомогою кольорової реакції із сульфованіліновим реактивом [12];

– рівень кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду – в сироватці крові [12] та лімфоцитах [13] периферичної крові визначали за кольоровою реакцією з тіобарбітуровою кислотою;

– рівень загальної антиоксидної активності плазми крові вивчали за методом [8].

Біологічний матеріал для лабораторних досліджень в обох групах забирали в ідентичних умовах (вранці, натщесерце). Плазму виділяли з венозної крові шляхом центрифугування стабілізованої крові при 3 500 об./хв, а лімфоцити отримували методом розділу у градієнті щільності фікол-верографін [9]. Результати було опрацьовано статистично за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як відомо, значну роль у протимікробному захисті організму відіграє система фагоцитозу й показником його функціонального стану є інтенсивність метаболізму фагоцитуючих клітин. Із усіх гранулоцитів найбільшою фагоцитарною активністю володіють нейтрофіли, які є швидкореагуючими клітинами, мають активніший фагоцитоз та напрацьовують більше бактерицидних субстанцій. Саме нейтрофіли та макрофаги беруть активну участь у механізмах імунного захисту проти *C. trachomatis*.

Серед відомих методів дослідження фагоцитарної функції нейтрофільних лейкоцитів є визначення спонтанної та зимозан-ініційованої хемілюмінісценції, яка і є показником активності киснезалежних механізмів бактерицидної функції фагоцитів [14].

Для оцінки стану фагоцитарної функції нейтрофілів у хворих на сечостатевий хламідіоз проводили розрахунок індексу стимуляції (ІС), який складається зі співвідношення максимального значення хемілюмінесценції (І) до рівня стаціонарного світіння ($І_ф$) [7]. Враховували час досягнення максимуму спонтанної хемілюмінесценції ($Т_{сп}$) та час досягнення максимуму індукованої хемілюмінісценції ($Т_{інд}$).

У чоловіків, хворих на урогенітальний хламідіоз, ІС при спонтанній хемілюмінісценції достовірно не відрізняється від цих показників у практично здорових чоловіків. Максимальний спалах зимозан-ініційованої хемілюмінісценції спостерігається в обох групах спостереження на 30-й хв (табл. 1, рис. 1-2), при цьому ІС у чоловіків, хворих на хламідіоз, має тенденцію до підвищення у порівнянні з контрольною групою. Одержані нами дані вказують на те, що у чоловіків, хворих на хламідіоз, спостерігається підвищення рівня активних форм кисню в нейтрофілах.

Відомо, що на різних етапах запалення значну роль відіграють грануло- та агра-

Таблиця 1 – **Показники хемілюмінісценції нейтрофілів периферичної крові у чоловіків, хворих на сечостатевий хламідіоз**

Показники	Практично здорові донори n= 7	Хворі на хламідіоз n=10
$ІС_{сп}$	2,08±0,26	2,18±0,28
$Т_{сп}$, хв	60	60
$ІС_{інд}$	3,60±0,35	4,30±0,32*
$Т_{інд}$, хв	30	30

Примітка. * – p>0,005 відносно групи практично здорових донорів.

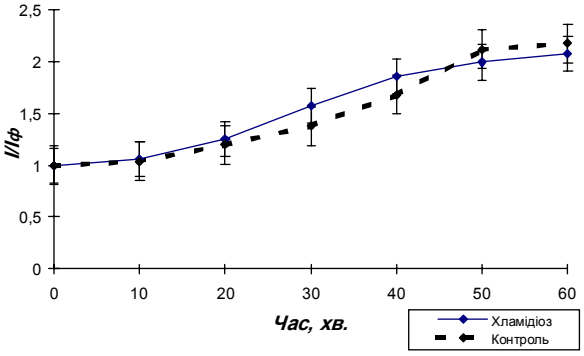


Рис. 1. Спонтанна хемілюмінісценція крові чоловіків в нормі та при хламідіозі.

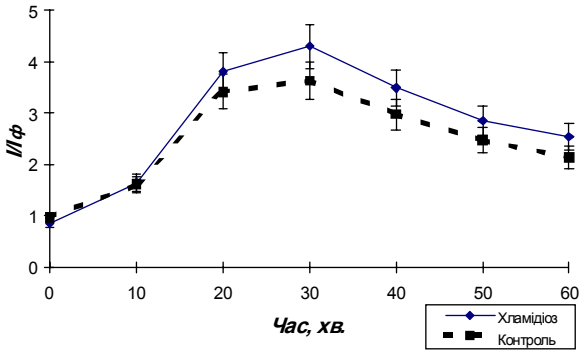


Рис. 2. Зимозан-ініційована хемілюмінісценція крові чоловіків в нормі та при хламідіозі.

нулоцитарні лейкоцити, які змінюють одні одних, тому має сенс використовувати для встановлення реактивності організму такий коефіцієнт, як індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) [17]. Його визначають за формулою:

$$ІЗЛК = (Е + Н + Б) / (М + Л),$$

де Е, Н, Б, М, Л – відсотковий вміст еозинофілів, нейтрофілів, базофілів, моноцитів та лімфоцитів у лейкоцитарній формулі.

Цей індекс не залежить від кількості лейкоцитів у крові пацієнта та швидко змінюється при перерозподілі вмісту грануло- та агранулоцитів у лейкоцитах крові, тому добре відображає їх реакцію на розвиток запалення.

При розрахунку відношення гранулоцитарних до агранулоцитарних лейкоцитів крові у чоловіків, хворих на сечостатевий хламідіоз, спостерігається незначне його підвищення, порівняно з групами практично здорових донорів (у середньому на 12 %), у бік збільшення кількості гранулоцитарних клітин (контроль – 1,42±0,37, хламідіоз – 1,77±0,56). Це теж є підтвердження того, що макрофагальний ланцюг у цих хворих активізується у результаті розвитку запалення при інфікуванні хламідіями.

Зазвичай у результаті активізації процесів фагоцитозу у клітинах прискорюються кисневалежні механізми бактерицидності, які відображають розвиток кисневого вибуху у клітинах у процесі фагоцитозу та його бактерицидну дію. Рівень індукованої хемілюмінесценції дає змогу оцінити вміст активованих кисневих метаболітів (АКМ), до яких належать: O^-_2, HO_2, H_2O_2, HOCl та ін. АКМ ініціюють у плазматичних мембранах клітин каскад ланцюгових реакцій окиснення ліпідів, зокрема, під дію «респіраторного вибуху» фагоцитів підпадають лімфоцити [1].

Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення стану перекисних процесів у сироватці крові та лімфоцитах периферичної крові хворих та практично здорових донорів. Було виявлено, що у чоловіків, хворих на сечостатевий хламідіоз, спостерігається збільшення рівня кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду – в лімфоцитах, що свідчить про активацію в їхніх мембранах процесів ліпопероксидації (табл. 2).

При цьому загальна антиокиснювальна активність плазми крові у чоловіків, хворих на хламідіоз, залишається в межах контрольних значень (контроль – (45,64±9,74) %; хламідіоз – (48,04±8,99) %. Такої антиоксидної забезпеченості, очевидно, недостатньо для компенсації посилення процесів ліпопероксидації у мембранах лімфоцитів хворих.

Відомо, що неконтрольовані процеси ПОЛ можуть викликати модифікацію ліпідів у мембранах імунокомпетентних клітин, що призводить до структурних змін мембранного бішару та суттєво впливає на імунологічну реактивність організму. Тому можна припустити,

Таблиця 2 – **Рівень малонового діальдегіду у плазмі крові та лімфоцитах у практично здорових донорів та чоловіків, хворих на сечостатевих хламідіоз**

Групи спостереження	Рівень загальних ліпідів у плазмі крові, г/л	Рівень МДА	
		плазма крові, мкмоль/мл	Лімфоцити, нмоль/10^6клітин
Практично здорові донори	n=9 4,84±0,87	n=27 0,73±0,11	N=10 1,51±0,10
Хворі на сечостатевий хламідіоз	n=8 5,47±1,11	n=17 0,76±0,13	n=24 1,78±0,12

що активація ліпопероксидації мембран імунокомпетентних клітин в результаті хламідійної інфекції є одним із механізмів, що впливає на імунітет та сприяє виникненню персистенції збудника, формуванню ускладнень та торпідності перебігу процесу.

Виходячи з вищесказаного, хворим на сечостатевий хламідіоз потрібно разом з етіотропними препаратами призначати засоби, які спрямовані на підвищення антиоксидного захисту клітин та неспецифічного захисту організму від сторонніх агентів.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчення функціонального стану нейтрофілів периферичної крові за допомогою методу спонтанної та зимозан-ініційованої хемілюмінісценції показало, що у чоловіків, інфікованих C. trachomatis, при фагоцитозі в нейтрофілах збільшується вміст активованих кисневих метаболітів.

2. У чоловіків, хворих на сечостатевий хламідіоз, спостерігається посилення процесів ліпопероксидації у мембранах лімфоцитів периферичної крові, про що свідчить достовірне збільшення вмісту малонового діальдегіду в них.

3. Враховуючи одержані дані, хворим на сечостатевий хламідіоз необхідно разом з етіотропними препаратами призначати засоби, які були б спрямовані на посилення антиоксидного захисту мембран імунокомпетентних клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айзятулов Р.Ф., Центило С.В. Некоторые показатели неспецифической резистентности у больных хламидиозом в экологически неблагоприятном регионе в комплексной терапии с применением рулида // Дерматовенерол., косметол., сексол. – 2001. – № 1(4). – С. 173-176.

2. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: Изд-во НАН Украины, 2000. – 286 с.

3. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-восстановительный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыль-Интеринформ, 1997. – Ч. 1. – 202 с.; Ч. 2. – 220 с.

4. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриева Г.А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования (обзор литературы // ЗППП. – 1998. – № 1. – С. 3-9.

5. Глазкова Л.К., Акилов О.Е. Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции // Пробл. ИППП. – 1999. – № 4. – С. 29-34.

6. Демченко С.В., Лад С.Н., Шляхова Н.В. и др. Антиокислительный гомеостаз и АТФазная активность лимфоцитов человека при иммунодефиците // Биол. вестн. – 1999. – **3**, № 1-2. – С. 79-82.

7. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шергтн С.М. Сравнительный анализ хемилюминисценции гранулоцитов капиллярной и венозной крови // Лаб. дело. – 1990. – № 12. – С. 33-35.

8. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 52-69.

9. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика: Пер. с англ. / Под ред. Дж.Б. Натвига, П. Перлманна, Х. Витзелля. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.

10. Мавров И.И. Мочеполовой хламидиоз // В кн.: Половые болезни. – Киев-Москва: АСТ-Пресс, 1994. – С. 219-231.

11. Мавров И.И. Хламидийная инфекция: активное изучение проблемы // Журн. дерматол. и венерол. – 2001. – № 2 (12). – С.4-9.

12. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина. – 1987. – 368 с.

13. Пастушенко В.Л., Митин Ю.А., Каликанов С.А. Функциональное состояние иммунной системы и перекисное окисление липидов в лимфоцитах при ВИЧ-инфекции // Иммунол. – 1993. – С. 10-11.

14. Шарманов А.Т. Влияние алиментарных факторов про- и антиоксидного действия на окислительный метаболизм макрофагов // Вопр. пит. – 1985. – № 3. – С. 52-55.

15. Шаткин А.А., Мавров И.И. Урогенитальные хламидиозы. – К.: Здоровье, 1983. – 200 с.

16. Шинский Г.Э. О путях усовершенствования профилактики урогенитального хламидиоза // Вестн. дерматол. и венерол. – 2001. – № 5. – С. 28-33.

17. Яблучанский Н.И., Пилипенко В.А., Кондратенко П.Г. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лаб. дело. – 1983. – № 1. – С.60-61.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ МОЧЕПОЛОВЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

А.К. Кондакова, Г.И. Мавров, Г.А. Семко, А.Е. Нагорный
ИНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

Целью исследования было изучение состояния процессов липопероксидации в мембранах лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов периферической крови у мужчин, больных мочеполовым хламидиозом. Под наблюдением находилось 24 мужчины, больных мочеполовым хламидиозом, и 27 практически здоровых донора в возрасте от 18 до 50 лет. Изучение функционального состояния нейтрофилов периферической крови с помощью метода спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминисценции показало, что у мужчин, инфицированных C. trachomatis, при фагоцитозе в нейтрофилах увеличивается уровень активированных кислородных метаболитов и наблюдается усиление процессов липопероксидации в мембранах лимфоцитов периферической крови, о чем свидетельствует достоверное возрастание уровня малонового диальдегида в них. Высказано предположение о том, что активация процессов липопероксидации в мембранах иммунокомпетентных клеток вследствие хламидийной инфекции является одним из механизмов, который влияет на функциональное состояние этих клеток и может способствовать формированию осложнений и торпидности течения процесса, возникновению персистенции инфекции. Поэтому больным мочеполовым хламидиозом необходимо вместе с этиотропными препаратами назначать средства, которые были бы направлены на повышение антиоксидной защиты клеток и усиление неспецифической защиты организма от чужеродных агентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **мочеполовой хламидиоз, перекисное окисление липидов, антиоксидная активность, фагоцитоз, хемилюминисценция, неспецифическая защита организма, плазма крови, лимфоциты, нейтрофилы.**

LIPID PEROXIDATION AND CONDITION OF SOME FACTORS OF NON-SPECIFIC ORGANISM'S PROTECTION IN MALES WITH UROGENITAL CHLAMIDIOSIS

A.K. Kondakova, G.I. Mavrov, G.A. Semko, O.Ye. Nagorniy
INSTITUTE OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY OF ASM OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

The study of lymphocytic membranes' lypoperoxidation processes state and men peripheral blood neutrophiles activity function in males sicked with urogenital chlamidiosis was the subject of the investigation. There were observed 24 men with urogenital chlamidiosis and 27 healthy donors aged from 18 to 50. The study of peripheral blood neutrophiles functional state by means of spontaneous and zimosan-induced chemiluminiscation method shows that men, infected with C. Trachomatis, have an intensive induction of activated oxygen metabolites at fagocytosis in neutrophiles and it can be observed an intensification of peripheral blood lymphocytic membranes lypoperoxidation processes. It is testified by the reliable increasing of malone dialdegide level in them. It is has been expressed the opinion that immunocompetentive cells membrane lypoperoxidation processes activation due to chlamidiosis infection is one of the mechanisms, that has influence on these cells functional state and is able to promote forming the complications of process flow, to appearing an infection persistence. So, patients with urogenital chlamidiosis, need both ethiotropic medical treatment and preparations to be directed on increasing of antioxidative protection and intensifying of non-specific organism's protection from other agents.

KEY WORDS: **urogenital chlamidiosis, lipid peroxidation, antioxidative activity, phagocytosis, chemiluminiscation, non-specific organism's protection, lymphocytes, neutrophiles.**

Отримано 19.09.2002 р.

Адреса для листування: *А.К. Кондакова, Інститут дерматології та венерології АМН України, вул. Чернишевського, 7/9, Харків, 61057, Україна.*

УДК 616.831-008939.626-092:612.275.1-092.9

ФУНКЦІОНУВАННЯ МІТОХОНДРІЙ ЗА УМОВ ІОНІЗУЮЧОГО ОПРОМІНЕННЯ: ЕФЕКТ ІНТЕРВАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ ТА L-АРГІНІНУ

Н.М. Кургалюк, Г.М. Ткаченко, О.В. Іккерт
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ФРАНКА

Проведено оцінку змін функціонального стану мітохондрій печінки щурів полярографічним методом (АДФ-стимульоване дихання за Чансом) та інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів за умов щоденного рентгенівського опромінення в дозі 0,259 мКл/кг упродовж 30 діб до досягнення сумарної дози 7,77 мКл/кг. Показано, що в щурів після курсу інтервальної гіпоксії з парентеральним введенням метаболічного попередника біосинтезу оксиду азоту L-аргініну та наступним щоденним іонізуючим опроміненням збережено основні параметри функціонального стану мітохондрій печінки (спряженість та ефективність процесів окисного фосфорилювання), що забезпечило високу економізацію процесів використання кисню на фоні достовірного зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, активованою сеансами опромінення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **L-аргінін, оксид азоту, інтервальні гіпоксичні тренування, іонізуюче опромінення, мітохондрії, окисне фосфорилювання.**

ВСТУП. Дихальний ланцюг мітохондрій (МХ) – найпотужніша функціонально-метаболічна система, що відіграє роль регулятора і модулятора споживання кисню та швидкості його надходження із крові в тканини [6]. Зміни функціонального стану МХ за умов іонізуючого опромінення організму виникають при неадекватності постачання тканин і органів киснем як наслідок порушення процесів репарації ушкоджених клітинних структур. Це розглядається як фазний процес змін у мітохондріальних ферментних комплексах (МФК), що врешті-решт призводить до пригнічення аеробного синтезу енергії, енергозалежних функцій і метаболізму. Тому в каскаді метаболічних порушень при опроміненні особливого значення набувають засоби корекції процесів енергозабезпечення під час введення природних нетоксичних метаболітів організму.

Показано, що високоефективним нефармакологічним засобом корекції багатьох патологічних станів організму є метод інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ), який широко використовується в терапії [1]. До фармакологічного коригувального чинника впливу цілком можна віднести систему L-аргінін-оксид азоту, яка завдяки значному спектру біорегуляторної дії, зокрема при значних екстремальних навантаженнях організму, активно досліджується впродовж останнього десятиріччя. На нашу думку, поєднання обидвох засобів корекції з метою формування позитивних змін було б найдоцільнішим.

Доведено, що оксид азоту (NO), модифікація продукції якого є вирішальною для формування адаптаційних слідових реакцій на вплив чинників різної етіології (гостра гіпоксія, стрес, тепловий шок, ішемія, фізичні навантаження тощо), відіграє велику роль у спрямованій фармакологічній корекції вказаних станів [3, 4]. Протекторна роль NO, продукція якого індукована сеансами ІГТ, за умов гострої гіпоксії посилюється при додатковій метаболітній терапії попередником його біосинтезу L-аргініном. Проте даних щодо вивчення ролі оксиду азоту як модифікатора процесів функціонування дихального ланцюга МХ і адаптації до гіпоксії в інтервальному режимі зовсім мало.

Метою нашого дослідження було вивчення змін функціонального стану МХ печінки та інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у щурів після курсу ІГТ із введенням L-аргініну та наступного щоденного іонізуючого опромінення організму в малих дозах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на 36 щурах-самцях лінії Вістар масою 0,20-0,22 кг. Перед дослідженням їх поділили на групи по 6 тварин у кожній. І групу складали інтактні щури, яким перед дослідом

© Н.М. Кургалюк – к.б.н., Г.М. Ткаченко, О.В. Іккерт, 2003.

вводили 1 мл фізіологічного розчину. Інших тварин (II, III, та V, VI групи) використовували в дослідах після курсу 14-денних ІГТ. Кожного дня під час проведення цього курсу щурів поміщали в камеру, яку по черзі впродовж 15-хвилинних інтервалів вентилювали газовою сумішшю з 10 % кисню в азоті та кімнатним повітрям. Кількість циклів становила 5 на добу. Щоденно за 30 хв до гіпоксичного тренування тваринам II і V груп парентерально вводили 1 мл фізіологічного розчину, III і VI груп – 1 мл L-аргініну (600 мг/кг, "Sigma", США). Щурів IV і VI груп, які пройшли курс інтервальної гіпоксії, щоденно в одну і ту ж годину доби опромінювали на апараті РУМ-17. Умови опромінення: напруга – 110 кВ; сила струму – 4 мА; фільтр – Cu 0,5+Al 1; віддаль від джерела опромінення – 2 м; потужність дози – 0,0518 мКл/кг•хв; час опромінення – 5 хв. Дослідження функціонального стану МХ печінки та інтенсивності процесів ПОЛ в усіх групах тварин проводили наступного дня після останнього сеансу опромінення, тобто після досягнення сумарної дози опромінення 7,77 мКл/кг.

МХ печінки виділяли методом диференційного центрифугування із збереженням нативності ізольованих органел. Процеси дихання та окисного фосфорилювання (ОФ) досліджували полярографічним методом [7] з використанням закритого електрода Кларка і полярографічного аналізатора РА-7. Середовище виділення містило (ммоль): KCl – 120, K_2CO_3 – 2, HEPES – 10, EDTA – 1, pH-7,2. Функціональний стан МХ досліджували за методом Чанса та Вільямса [10].

Середовище інкубації містило (мМ): KCl – 120, KH_2PO_4 – 2, HEPES – 10, pH-7,2. Як субстрати окиснення застосовували 0,35 мМ сукцинат натрію (СК), 1 мМ α-кетоглутарат (КГЛ). В інгібіторному аналізі використовували інгібітор МФК I – 10 мкМ ротенон та інгібітор сукцинатдегідрогенази – 2 мМ малонат. Добавка АДФ становила 200 мкМ. За отриманими полярограмами розраховували показники: відносного спокою (V_2), швидкість фосфорилювального (в метаболічному стані 3 за Чансом, V_3) та контрольованого (в метаболічному стані 4, V_4) дихання МХ, дихальний контроль за Чансом (V_3/V_4), коефіцієнт ефективності фосфорилювання АДФ/О, швидкість фосфорилювання (Vф). Досліджували також вміст ТБК-реактивних продуктів за нагромадженням малонового діальдегіду (МДА) [8]. Концентрацію білка вимірювали за Лоурі [11]. Результати досліджень опрацьовували статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Щодо змін основних величин АДФ-стимульованого дихання МХ печінки щурів після курсу ІГТ, то, як свідчать результати наших досліджень стан системи енергозабезпечення характеризується збільшенням резервних потенційних можливостей МХ. Ці зміни проявляються у зростанні спряженості процесів дихання й ОФ при окисненні СК на 25,65 % ($p<0,05$) і ефективності дихання на 50,21 % ($p<0,01$) при окисненні КГЛ, порівняно з контролем (табл. 1). Парентеральне введення L-аргініну перед кожним сеансом ІГТ вірогідно знижувало

Таблиця 1 – **Зміни показників АДФ-стимульованого дихання мітохондрій печінки щурів за умов інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ), ІГТ із введенням L-аргініну та щоденного іонізуючого опромінення. Субстрати окиснення – 0,35 мМ сукцинат та 1 мМ α-кетоглутарат (M±m, n=6)**

Умови досліду	V_3, нг ат О/хв•мг білка	Дихальний контроль, V_3/V_4	АДФ/О, мкМ АДФ/нг ат О	$V_ф$, мкМ АДФ/хв•мг білка
0,35 мМ сукцинат				
Контроль	75,39±6,20	3,08±0,27	1,58±0,09	118,61±10,26
ІГТ	61,54±7,12	3,87±0,11*	1,72±0,05	106,49±6,88*
ІГТ і L-аргінін	45,42±3,28*	4,33±0,06*	1,86±0,09	84,48±4,12*
Опромінення	127,71±9,78*	3,21±0,09	1,41±0,06	180,71±10,11*
ІГТ і опромінення	82,14±8,29**	3,96±0,16**	1,94±0,12**	159,53±9,61
ІГТ, L-аргінін і опромінення	69,33±7,33**	4,23±0,08**	1,56±0,11	108,51±7,48**
1 мМ α-кетоглутарат				
Контроль	50,52±3,87	3,87±0,22	2,39±0,18	120,47±8,28
ІГТ	41,51±2,51	3,82±0,13	3,59±0,16*	149,20±11,09
ІГТ і L-аргінін	37,22±2,16	4,22±0,16	2,51±0,12	93,42±4,22*
Опромінення	62,18±5,78	2,71±0,12*	1,63±0,09*	101,34±6,45
ІГТ і опромінення	56,33±4,29	3,59±0,09**	2,33±0,11**	131,42±9,89
ІГТ, L-аргінін і опромінення	46,33±3,52**	3,54±0,11**	2,21±0,10**	102,83±9,93

Примітка. * – зміни достовірні, порівняно з показниками тварин I групи (контроль);
** – зміни достовірні, порівняно з показниками тварин IV групи (опромінення).

швидкість фосфорилювального дихання в активному стані на тлі збільшення величини спряженості процесу ОФ при окисненні СК на 40,58 % ($p<0,05$). Це може свідчити про економізацію роботи дихального ланцюга МХ при окисненні основних субстратів циклу Кребса.

Дослідження малонат-чутливої компоненти окиснення КГЛ у МХ печінки щурів після курсу ІГТ, що опосередковано дозволяє оцінити роль НАД-залежних субстратів у загальному метаболічному окисненні, показало, що інгібітор сукцинатдегідрогенази малонат спричиняв достовірну активацію дихання органел у стані V_3 за Чансом на 89,2 % ($p<0,01$), швидкості фосфорилювання АДФ на 64,26 % ($p<0,01$) при одночасному зниженні величини АДФ/О на 12,79 % ($P<0,05$).

У щурів, яким щоденно під час проведення курсу ІГТ вводили L-аргінін, виявлено достовірне збільшення швидкості фосфорилювального дихання на 45,9 % ($p<0,05$), спряженості процесів дихання та ОФ на 33,85 % ($p<0,01$), проте ефективність ОФ залишалась зниженою на 17,83 % ($p<0,01$). Останнє, ймовірно, є підтвердженням інгібуючої ролі NO у функціонуванні цитохромоксидази при збереженні основних параметрів функціонування МХ (рис. 1).

З'ясування внеску ротенон-чутливої компоненти дихання МХ при окисненні СК у щурів після курсу ІГТ показало достовірне збільшення швидкості фосфорилювального дихання в стані V_3 за Чансом на 46,22 % ($p<0,05$), проте ефективність цього процесу значно знижувалася, порівняно з контролем. Екзогенний L-аргінін спричиняв у тварин після адаптації до гіпоксії в інтервальному режимі достовірне зменшення на 35,55 % ($p<0,01$) величини дихального контролю і на 26,61 % ($p<0,05$) ефективності ОФ (рис. 2). Отже, посилення ролі НАД-залежних субстратів у загальному метаболічному окисненні МХ є основою для підвищення адаптаційних можливостей організму, що відбувається під впливом екзогенного L-аргініну.

У наших попередніх роботах [4, 5] переконливо доведено протекторну роль методу адаптації до гіпоксії в інтервальному режимі та екзогенного попередника біосинтезу оксиду азоту L-аргініну при корекції патологічних станів, які супроводжуються гіпоксійними процесами. Однак нині відома здатність кисню до модифікації променевого ураження не лише в момент опромінення, але й після нього. Було виявлено, що в білкових молекулах променеве ураження за участю кисню розвивається в декілька етапів. Якщо на першому етапі (момент опромінення) виникають лише приховані потенційні пошкодження, то на наступних (пострадіаційних) етапах вони за наявності кисню переходять у виражені променеві ураження. Отже, кисень за цих умов розглядається не тільки як модифікувальний чинник променевого ураження, але і як обов'язковий компонент його виникнення [9].

Перехід від інтенсивнішого окиснення (СК), що проявляє адреноміметичний вплив, зумов-

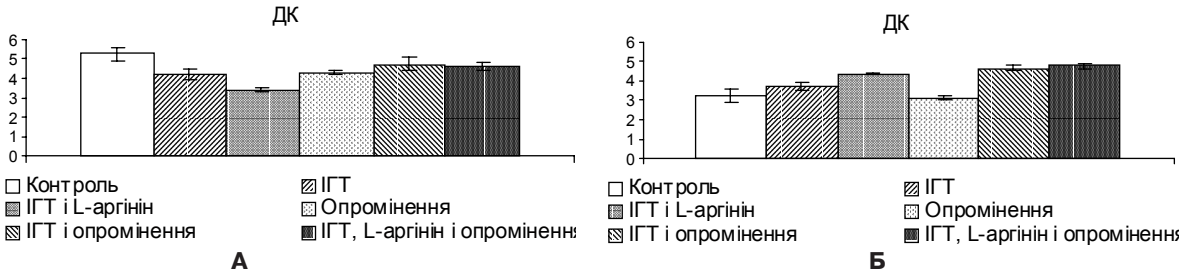


Рис. 1. Величини спряженості процесів дихання й окисного фосфорилювання мітохондрій печінки щурів за умов ІГТ, ІГТ із введенням L-аргініну та щоденного іонізуючого опромінення при окисненні α-кетоглутарату (А) та сукцинату (Б).

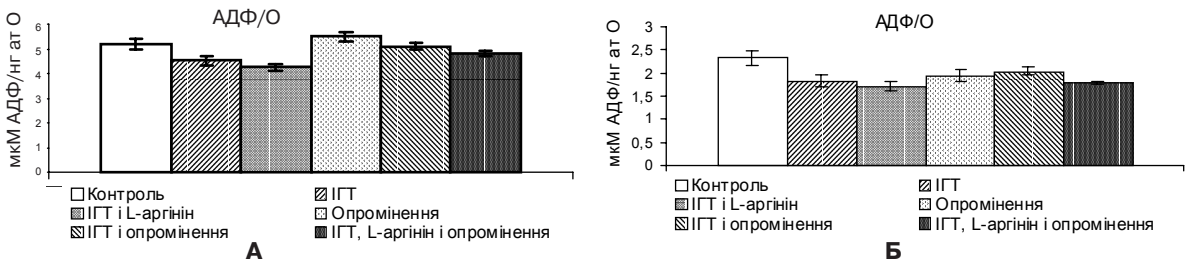


Рис. 2. Величини ефективності процесів окисного фосфорилювання мітохондрій печінки щурів за умов ІГТ, ІГТ із введенням L-аргініну та щоденного іонізуючого опромінення при окисненні α-кетоглутарату (А) та сукцинату (Б).

лює синтез і вихід оксиду азоту з еритроцитарних депо, якими є гемоглобін-NO-комплекси, до менш інтенсивнішого (КГЛ) добре узгоджується з відомим зниженням тканинного дихання при посиленні холінергічної системи організму через активацію системи оксиду азоту, зокрема карбамідного циклу в печінці [6]. Як відомо, окиснення СК характеризується більшою інтенсивністю при меншому коефіцієнті корисної дії, зумовленому включенням у роботу тільки двох пунктів спряження в дихальному ланцюзі. Активація цього субстрату вигідна при дії стресорних чинників і катехоламінів та, як показують наші дослідження, спрямована на продукцію оксиду азоту, оскільки за умов термінової й інтенсивної діяльності супроводжується значним збільшенням швидкості поглинання кисню та активацією вільнорадикального окиснення [2].

Аналіз отриманих даних АДФ-стимульованого дихання МХ печінки, яка є, згідно з даними літератури, досить радіорезистентним органом, упродовж 30 діб щоденного іонізуючого опромінення до досягнення сумарної дози 7,77 мКл/кг показав порушення функціонування органел, пов'язані з використанням основних субстратів окиснення. Так, при окисненні СК виявлено достовірне збільшення швидкості фосфорилювального дихання на 69,4 % ($p<0,01$) і швидкості фосфорилювання на 52,36 % ($p<0,01$). За цих умов спряженість і ефективність ОФ не змінювалися, порівняно з контрольними величинами.

При окисненні КГЛ спостерігали достовірне (на 29,97 %) зниження величини спряженості і ефективності (на 31,8 %) ОФ, порівняно з контролем. Отже, виявлене нами впродовж тривалого іонізуючого опромінення різке ушкодження НАД-залежного шляху окиснення на тлі активації ФАД-залежних субстратів дихального ланцюга в МХ, імовірно, є основою активації процесів вільнорадикального окиснення, що проявилося нагромадженням у тканині печінки ТБК-реактивних продуктів (рис. 3).

Рис. 3. Зміни вмісту ТБК-реактивних продуктів у тканині печінки за умов адаптації тварин методом ІГТ, ІГТ із введенням L-аргініну та іонізуючого опромінення.

При окисненні СК у тварин після курсу ІГТ і досягнення сумарної дози опромінення 7,77 мКл/кг виявлено достовірне збільшення величини спряженості й ефективності ОФ на 23,36 ($p<0,01$) і 37,59 % ($p<0,01$) відповідно при одночасному зниженні швидкості поглинання кисню. За умов окиснення КГЛ нами виявлено підвищення, порівняно з опроміненням, основних величин фукціонування МХ як після сеансу ІГТ, так і після ІГТ із введенням L-аргініну. Це свідчить про економізацію процесів використання субстратів у дихальному ланцюзі МХ, яке проходило при зниженому рівні вільнорадикальних процесів, порівняно з опроміненням.

ВИСНОВОК. Виявлені нами раніше протекторні ефекти мітохондріального енергозабезпечення при адаптації тварин до гіпоксії в інтервальному режимі, як і парентеральне введення попередника біосинтезу оксиду азоту L-аргініну, можуть бути основою для підвищення адаптаційних можливостей організму щурів при дії хронічного іонізуючого опромінення в малих дозах. Це пов'язано з посиленням ролі окиснення НАД-залежних субстратів дихального ланцюга мітохондрій та зниженням інтенсивності процесів ПОЛ, що сприяє збільшенню ефектів оксиду азоту і може використовуватися як ефективний засіб корекції радіаційних ушкоджень.

Автори вдячні Західноукраїнському біомедичному дослідницькому центру за сприяння в проведенні досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. – К.: Здоров'я, 2000. – 76 с.

2. Кургалюк Н.М. Вплив інтермедіатів циклу трикарбонових кислот на систему оксиду азоту за гострої гіпоксії організму // Укр. біохім. журн. – 2002. – **74**, № 4. – С. 85-90.

3. Кургалюк Н.М. L-аргінін як засіб корекції процесів мітохондріального енергозабезпечення при радіаційних ураженнях у щурів // Мед. хімія. – 2002. – **4**, № 3. – С. 38-41.

4. Кургалюк Н.М., Серебровська Т.В., Колєснікова Є.Е., Алексюк Л.І. Модуляція екзогенним L-аргініном мітохондріального та мікросомального окиснення при гострій та періодичній нормобаричній гіпоксії // Фізіол. журн. – 2002. – **48**, № 5. – С. 67-73.

5. Кургалюк Н.М., Серебровська Т.В., Носар В.І. і ін. Інтервальні гіпоксичні тренування та L-аргінін як засоби корекції енергозабезпечення міокарда за умов гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. – 2001. – **74**, № 1. – С. 83-88.

6. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // БЭБиМ. – 1997. – **124**, № 9. – С. 244-254.

7. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М.: Наука, 1973. – 221 с.

8. Тимирбулатов Т.А., Селезнев С.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1988. – № 4. – С. 209-211.

9. Чеботарев Е. Е., Барабой В.А., Дружина Н.А. и др. Окистельные процессы при гамма-нейтронном облучении организма / Под ред. Е.Е. Чеботарева – К.: Наук. думка, 1986. – 216 с.

10. Chance B., Williams G. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // Adv. Enzymol. – 1956. – **17**. – P. 65-134.

11. Lowry O.H., Rosenbrough N.H., Farr A.L., Kondall R.J. Protein measurement with Folin protein reagent // J. Biol. Chem. – 1952. – **193**, № 2. – P. 265-275.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МИТОХОНДРИЙ В УСЛОВИЯХ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИИ: ЭФФЕКТ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И L-АРГИНИНА

Н.М. Кургалюк, Г.М. Ткаченко, О.В. Иккерт
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ФРАНКО

Резюме

Проведена оценка изменений функционального состояния митохондрий печени крыс полярографическим методом (АДФ-стимулированное дыхание по Чансу) и интенсивности процессов перекисного окисления липидов при ежедневном рентгеновском облучении в дозе 0,259 мКл/кг на протяжении 30 суток до достижения суммарной дозы 7,77 мКл/кг. Показано, что у крыс после курса интервальной гипоксии с парентеральным введением метаболического предшественника биосинтеза оксида азота L-аргинина и последующим ежедневным ионизирующим облучением сохранены основные параметры функционального состояния митохондрий печени (сопряженность и эффективность процессов окислительного фосфорилирования), что обеспечило высокую экономизацию процессов использования кислорода на фоне достоверного снижения интенсивности перекисного окисления липидов, активированных сеансами облучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **L-аргинин, оксид азота, интервальные гипоксические тренировки, ионизирующее облучение, митохондрии, окислительное фосфорилирование.**

FUNCTIONAL STATE OF MITOCHONDRIA UNDER IONIZING RADIATION: THE EFFECT OF INTERMITTENT HYPOXIA AND L-ARGININE

N.M. Kurhalyuk, G.M. Tkachenko, O.V. Ikkert
LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO

Summary

By means of polarographic method it was carried out the appreciation of rat liver mitochondria functional state changes and intensity of lipid peroxidation processes under influence of ionizing radiation in dose 0,259 mKl/kg every day during 30 days to total dose 7,79 mKl/kg. It was shown that main functional indecis of mitochondria were well preserved after course of intermittent hypoxia and NO-biosynthesis precursor L-arginine parenteral injection with every day influence of ionizing radiation. These caused high economisation of oxygen utilization processes against a background of reliable decreasing of lipid peroxidation intensity to be activated by ionizing radiation influence.

KEY WORDS: **L-arginine, nitric oxide, intermittent hypoxic training, ionizing irradiation, mitochondria, ixidative phosphorilation**

Отримано 02.12.2002 р.

Адреса для листування: *Н.М. Кургалюк, кафедра фізіології людини і тварин, біологічний факультет, Львівський національний університет ім. І.Я. Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна.*

УДК 615.453.24:633.878.44.

КОРЕКЦІЯ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ КАПСУЛАМИ "ПРОПОЛТИН" В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА

Л.В. Яковлєва, В.В. Чікіткіна
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Проведено експериментальне дослідження антиоксидних властивостей противиразкового препарату на основі прополісу – капсул "Прополтин". Показано, що при експериментальному виразковому ураженні шлунка противиразкова дія капсул "Прополтин" зумовлена вираженими антиоксидними властивостями, які відповідають ефекту препарату порівняння – вітаміну Е.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **прополтин, експериментальна виразка шлунка, противиразкова й антиоксидна активність, хемілюмінесценція.**

ВСТУП. Виразкова хвороба (ВХ) належить до найбільш розповсюджених захворювань органів травлення і характеризується тяжким хронічним рецидивним перебігом. ВХ проявляється не тільки місцевими запально-деструктивними змінами слизової оболонки гастродуоденальної ділянки, а й загальними (імунними, метаболічними тощо) порушеннями, до яких відносять також активацію вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниження фізіологічного антиоксидного захисту (АОЗ) [5, 6, 8].

Сучасна базисна противиразкова терапія ВХ передбачає застосування тільки антибактеріальних та антисекреторних засобів і не чинить впливу на зміни в системі ПОЛ і АОЗ, що диктує необхідність включення антиоксидантів в перелік препаратів для лікування захворювання.

До перспективних антиоксидантів, окрім синтетичних та фітопрепаратів (дибунол, токоферол, каротиноїди, вітаміни А і С, флавоноїди), належить продукт бджільництва прополіс, який застосовується народною і науковою медициною в гастроентерології та містить комплекс біологічно активних речовин, здатних впливати на обмінні процеси.

Дана робота присвячена вивченню антиоксидних властивостей препарату на основі прополісу в умовах експериментальної виразки шлунка у щурів.

Об'єктом дослідження був новий противиразковий засіб – капсули "Прополтин" на основі поліфенольної субстанції прополісу, розробленої в НФУ. До складу субстанції входять комплекс поліфенольних сполук (кумарини та оксикоричні кислоти), амінокислоти, полісахариди, мінеральні речовини, мікро- та ультрамікроелементи. Комплекс доклінічних досліджень капсул "Прополтин" проведено в ЦНДЛ НФУ.

Згідно з отриманими раніше даними, препарат прополісу виявляє противиразкові властивості при гострому та лікарському експериментальному ураженні слизової оболонки шлунка (СОШ), чинить виражену антиоксидну дію in vitro в умовах ферментативного та аскорбатзалежного ПОЛ мікросом, in vivo – на моделі експериментального токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном, має мембраностабілізувальні властивості [13, 14, 15].

Вищевикладене послужило підгрунтям для дослідження антиоксидного ефекту препарату при субхронічному експериментальному виразковому ураженні шлунка щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено із застосуванням експериментального субхронічного виразкового ураження шлунка щурів оцтовою кислотою за методикою, описаною в роботі А.А. Нікуліна і С.І. Буданцевої [7].

У досліді використано білих безпородних щурів-самок масою 180-200 г. Протягом 24 год тварин утримували на голодній дієті без обмеження приймання води. Потім під барбаміловим наркозом (1 % розчин барбамілу

© Л.В. Яковлєва – д.фарм.н., проф., В.В. Чікіткіна, 2002.

внутрішньочеревно з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси) проводили лапаротомію і вводили 0,05 мл 30 % розчину оцтової кислоти під серозний шар стінки шлунка.

Капсули "Прополтин" вивчали в умовно-терапевтичній дозі 100 мг/кг. Як препарати порівняння було використано репарант метилурацил, відомий антиоксидант вітамін Е та сучасний блокатор H_2-рецепторів гістаміну ранітидин у дозах 126, 18 і 18 мг/кг відповідно. Їх дози розраховано згідно з добовою дозою для людини з використанням коефіцієнта видової стійкості [9].

Досліджувані препарати вводили перорально протягом 10 днів, починаючи з другої доби досліду. На десятий день експерименту тварин усіх груп декапітували, вивчали стан слизової оболонки шлунка макроскопічно і розраховували площу виразкових дефектів у мм^2.

Противиразкову дію визначали за здатністю препаратів зменшувати площу виразок у дослідних тварин порівняно з щурами контрольної патології.

Зважаючи на те, що одним з важливих патогенетичних факторів при виразковій хворобі шлунка (ВХШ) є активація процесів ПОЛ і порушення АОЗ, у сироватці крові експериментальних тварин визначали стан ПОЛ за накопиченням проміжних і кінцевих продуктів переокиснення – ДК і МДА – та активність антиоксидної системи (АОС) за вмістом відновленого глутатіону (G-SH) [10, 11].

Процеси ПОЛ та АОЗ також оцінювали методом хемілюмінесценції (ХЛ) [1, 4]. Хемілюмінесценція спостерігається не тільки при ПОЛ мембран, а й при таких же процесах у ліпопротеїдах. У зв'язку з цим, можна припустити, що всі ліпіди сироватки крові (вільні та зв'язані) можуть відтворити реальну картину стану вільнорадикальних процесів, які безперервно перебігають у цьому біосубстраті [4]. Визначення спонтанної та індукованої Fe^{2+} і H_2O_2 ХЛ сироватки крові проводили на вітчизняному хемілюмінометрі ХЛМЦ-01, який дозволяє вимірювати інтенсивність надслабкого світіння біопроб у діапазоні від 200 до 600 нм. Для визначення спонтанної ХЛ у вимірювальну кювету вносили 0,2 мл досліджуваної сироватки та 1,2 мл трис-буфера і далі реєстрували показник.

Індукування ХЛ Fe^{2+} і H_2O_2 проводили 1 % водним розчином $FeSO_4$ та 5 % розчином H_2O_2. Результати оцінювали за величиною інтенсивності світіння ("спалаху") у момент додавання Fe^{2+} і H_2O_2 та за величиною світлосуми.

Одержані експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На 10-й день експерименту у контрольних тварин спостерігали виразковий дефект, діаметр якого досягав 5,0-6,0 мм (рис. 1).

Біохімічними методами (рис. 2) встановлено активацію процесів ПОЛ і виснаження АОС, про що свідчать достовірне збільшення вмісту МДА і ДК в 1,4 та 1,5 раза відповідно і зниження рівня G-SH в 2,0 рази у сироватці крові щурів контрольної патології.

Результати дослідження процесів ПОЛ та АОЗ методом ХЛ, наведені у таблиці 1, підтвердили посилення ПОЛ при експериментальному ураженні СОШ. Зростання спонтанної ХЛ (табл. 1) свідчить про накопичення в організмі дослідних тварин перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів та ДК і МДА, які призводять до виснаження АОС [2]. Підвищення спонтанної ХЛ зумовлене, виходячи із вмісту МДА і ДК (рис. 2), активацією всіх стадій ПОЛ.

Дисбаланс, який розвивається у рівновазі між АОС і процесами ПОЛ при виразковій хворобі у людини, може бути викликаний різного роду метаболічними порушеннями, пов'язаними зі стресом, який призводить до гормональної активації, розладу водно-електролітного балансу, розвитку інтоксикації, підвищення катаболізму, що стимулює вільнорадикальне окиснення. Поряд із цим запальні зміни, що

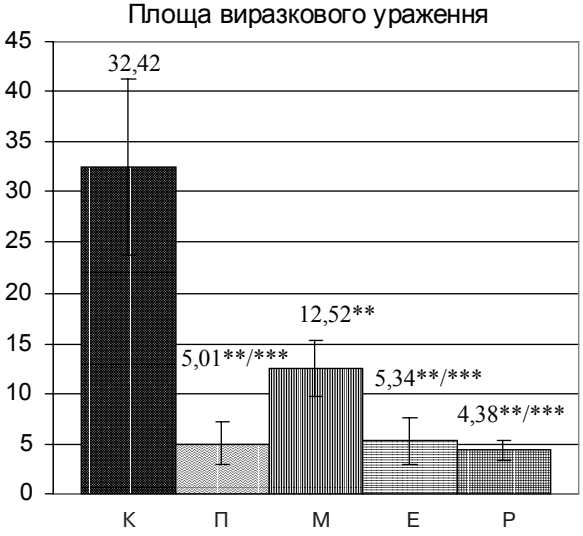


Рис. 1. Вплив капсул "Прополтин" на стан слизової оболонки шлунка у щурів з експериментальною виразкою шлунка, викликаною оцтовою кислотою (n=12).

Тут і на рис. 2: І – інтактний контроль; К – контрольна патологія; П – капсули "Прополтин" у дозі 100 мг/кг; М – метилурацил у дозі 126 мг/кг; Е – вітамін Е у дозі 18 мг/кг; Р – ранітидин у дозі 18 мг/кг.

* – відхилення достовірне відносно інтактного контролю (p≤0,05);

** – відхилення достовірне відносно контрольної патології (p≤0,05);

*** – відхилення достовірне відносно метилурацилу (p≤0,05).

Таблиця 1 – **Результати вивчення процесів ПОЛ та АОЗ за інтенсивністю хемілюмінесценції у сироватці щурів, яких лікували капсулами "Прополтин" протягом 10 днів (n=6)**

Групи тварин	Показники				
	Спонтанна хемілюмінісценція, імп/с	Індукований Fe^{2+} спалах, імп/с	Світлосума, імп/360 с	Індукований H_2O_2 спалах, імп/с	Світлосума, імп/360 с
Інтактний контроль	150,0±10,87	225,70±24,54	268,70±19,09	4669,7±221,8	6480,7±453,9
Контрольна патологія	291,17±42,55*	482,30±36,46*	416,30±45,39*	10253,6±975,8*	18257,0±2516,0*
Капсули "Прополтин", 100 мг/кг	111,70±20,03**	215,50±54,23**	228,30±31,47**	3756,7±393,2**/ ***/****/*****	6113,6±575,7**/ ***/****
Вітамін Е, 18 мг/кг	119,80±11,73**	194,70±31,78**	184,30±25,81**	6621,1±467,1**	10616,0±528,8**
Метилурацил, 126 мг/кг	131,00±10,65**	248,60±39,89**	239,70±37,84**	5892,4±312,2**	9701,5±472,2**
Ранітидин, 18 мг/кг	159,20±36,86**	229,50±43,33**	245,30±44,99**	5753,4±334,3**	9682,9±530,0**

Примітки: 1.* – відхилення достовірне відносно інтактного контролю ($p<0,05$);
2. ** – відхилення достовірне відносно контрольної патології ($p<0,05$);
3. *** – відхилення достовірне відносно вітаміну Е ($p<0,05$);
4.**** – відхилення достовірне відносно ранітидину ($p<0,05$);
5.***** – відхилення достовірне відносно метилурацилу ($p<0,05$).

завжди є при дуоденальній виразці, внаслідок викиду вільних радикалів поліморфноядерними лейкоцитами також активують ПОЛ у тканинах органів гастродуоденальної зони.

Таким чином, отримані результати підтверджують дані літератури про значне підсилення процесів ПОЛ при ВХ. Виявлена нами й іншими авторами [3, 6] інтенсифікація ПОЛ мембран поряд з іншими патогенетичними факторами лежить в основі зниження резистентності гастродуоденальної слизової при ВХ внаслідок підвищення проникності мембран, гіпоксії і порушення мікроциркуляції [16].

У результаті проведеного дослідження встановлено, що капсули "Прополтин" чинять противиразкову дію на рівні ранітидину і вітаміну Е (рис. 1). Здатність метилурацилу загоювати виразки була достовірно менш вираженою.

Противиразковий ефект препарату (рис. 1) корелює з позитивними змінами показників процесів ПОЛ й АОС. Внаслідок лікування капсулами "Прополтин" вміст МДА і ДК у сироватці крові знизився до рівня здорових тварин, нормалізувалася концентрація відновленого глутатіону (рис. 2).

Аналогічні зміни рівня вивчених показників спостерігались у тварин, яких лікували вітаміном Е. Препарати порівняння репарант метилурацил та антисекреторний засіб ранітидин не проявляли достовірної антиоксидної дії (рис. 2).

Під впливом капсул "Прополтин" спостерігали статистично достовірне зниження інтенсивності процесів ПОЛ у цілому (спонтанна ХЛ) на рівні вітаміну Е. Показники спонтанної ХЛ у тварин, які отримували метилурацил та ранітидин, були на рівні інтактного контролю (табл. 1).

Індукування ПОЛ Fe^{2+} призводить до появи швидкого "спалаху", зумовленого наявністю в середовищі гідроперекисів. Іони заліза, вступаючи в реакцію з гідроперекисами, викликають появу вільних радикалів і розгалуження ланцюга окиснення. Тому інтенсивність ХЛ, індукованої Fe^{2+}, залежить від кількості гідроперекисів у пробі.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, при індукуванні ХЛ Fe^{2+} у сироватці крові інтактних тварин спостерігалась незначна інтенсифікація ПОЛ, тоді як у сироватці крові нелікованих щурів іони заліза діяли як прооксидант, що пояснюється збільшеним вмістом гідроперекисів у середовищі.

Навантаження іонами заліза сироватки крові тварин, яких лікували досліджуваними препаратами, дозволило встановити відсутність збільшення окиснення ліпідів, що, можливо, пов'язано з нормалізацією ПОЛ та низьким рівнем гідроперекисів у результаті противиразкової дії капсул "Прополтин" та препаратів порівняння.

ХЛ, індукована H_2O_2, відтворює стан системи антиоксидного захисту до перекисного окиснення, її величина прямо пропорційна окисненню ліпідів і металів змінної валентності та протилежно пропорційна вмісту антиоксидантів у пробі [12]. Наявність в рідинах і тканинах організму біоантиоксидантів гальмує лавиноподібний розвиток процесів ПОЛ та затримує на постійному рівні ХЛ. Будь-які порушення рухомої рівноваги під впливом

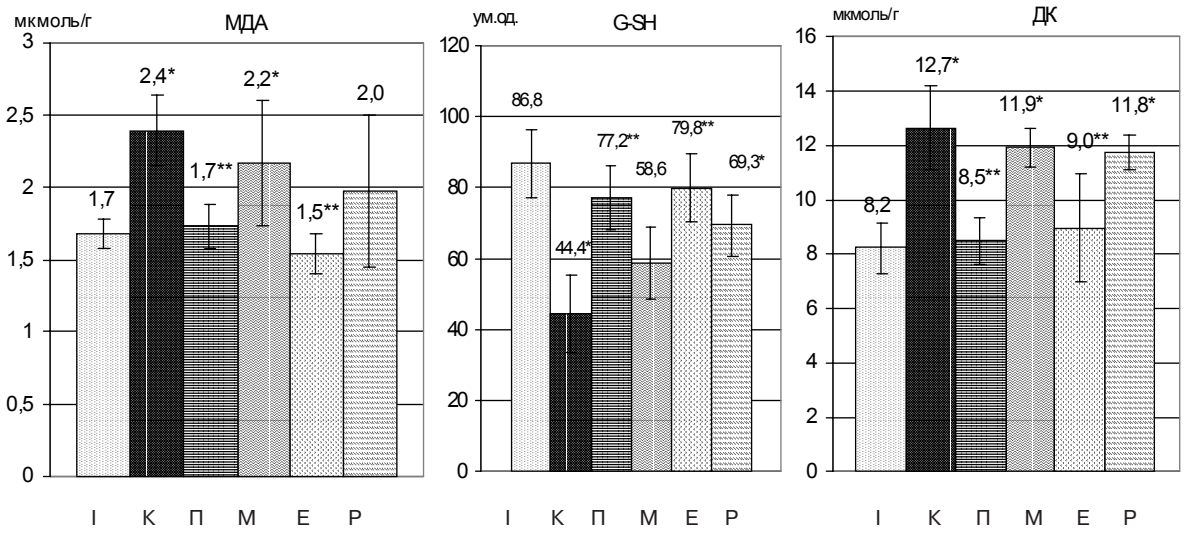


Рис. 2. Показники ПОЛ і АОС у сироватці крові щурів, яких лікували капсулами "Прополтин" протягом 10 днів (n=6).

різних факторів негайно позначаються на інтенсивності ХЛ органів і тканин.

Індукування перекисом водню ХЛ показало, що АОС інтактних тварин спроможна швидко утилізувати перекиси до безпечного для організму рівня.

При моделюванні експериментальної виразки шлунка спостерігали достовірне виснаження ендогенної АОС (рис. 2). Збільшення загальної світлосуми інтенсивності ХЛ свідчить про значну кількість вільних радикалів, які утворились при руйнуванні як природних, так і додаткових гідроперекисів (табл. 1).

Капсули "Прополтин" проявили достовірно більш виразну антиоксидну дію, ніж вітамін Е, метилурацил та ранітидин, про що свідчать показники ХЛ, індукованої H_2O_2 (табл. 1).

Антиоксидний вплив препарату прополісу значною мірою зумовлений безпосередньою участю поліфенольних сполук (кумаринів і оксикоричних кислот), які реалізують свою дію за допомогою рухливого атома водню, що використовується для ліквідації вільних радикалів.

Нормалізація вмісту компонента АОС G-SH під дією капсул "Прополтин" відбувалася також, можливо, за рахунок посилення його структурного відновлення, завдяки наявності у препараті прополісу амінокислот гліцину, цистину та глутамінової кислоти, які складають трипептид відновленого глутатіону.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в реалізації противиразкової дії капсул "Прополтин" одним з важливих компонентів є його антиоксидний ефект – головний чинник стабільності мембранних утворень клітин СОШ.

ВИСНОВКИ. 1. Субхронічне експериментальне ураження шлунка супроводжується вираженим підсиленням процесів ПОЛ, що проявляється збільшенням спонтанної хемілюмінесценції, накопиченням проміжних (дієнові кон'югати) та кінцевих (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ у сироватці крові.

2. Установлено, що противиразкова дія капсул "Прополтин" зумовлена вираженими антиоксидними властивостями. За здатністю відновлювати АОС препарат прополісу перевершує відомий антиоксидант вітамін Е.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Медицина, 1972. – 231 с.

2. Владимиров Ю.А., Оленов В.И., Гаврилов В.Б. Свободные радикалы и хемилюминесценция в липидах биологических мембран // В кн.: Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. – М.: Наука, 1976. – 320 с.

3. Даминов Ш.Н., Иноятова Ф.Х. Сравнительная оценка действия кваматела и омеза на систему глутатиона различных отделов пищеварительной системы при экспериментальной язве двенадцатиперстной кишки // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – **61**, № 4. – С. 26-28.

4. Журавлев И.А. Свободнорадикальные процессы в биосистемах // Биохемилюминисценция. – М.: Наука, 1983. – С. 3-29.

5. Каримов Х.Я., Хакимов З.З., Даминов Ш.Н. Эффективность кваматела и омеза в коррекции нарушений антиоксидантной системы органов пи-

щеварительного тракта при экспериментальной язве двенадцатиперстной кишки // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – **61**, № 3. – С. 38-40.

6. Морозов В.П., Перелыгин В.Г., Савранский В.М., Шабуневич Л.В. Перекисное окисление липидов в крови и тканях у больных язвенной болезнью // Клин. мед. – 1992. – **70**, № 2. – С. 75-77.

7. Никулин А.А., Буданцева С.И. Сравнительная оценка методов воспроизведения экспериментальных язв желудка // Фармакол. и токсикол. – 1973. – **36**, № 5. – С. 564-567.

8. Пасечников В.Д., Мосин В.И., Вирчанский А.О. Перекисное окисление липидов и антиокислительная система слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // Тер. арх. – 1998. – № 2. – С. 30-33.

9. Рыболовлев Ю.П., Сигляров Д.П., Афонин Н.И. Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. – М., 1981. – 220 с.

10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. –М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

11. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 42-44.

12.Травкин А.Г. Хемилюминисценция и антиоксиданты в проблеме пересадки роговичного трансплантанта: Автореф. дисс… д-ра мед. наук. – М., 1978. – 44 с.

13. Чикиткина В.В., Бомко Т.В., Кузнецова И.В., Данькевич О.С. Влияние капсул “Прополтин” на функциональную активность желудочно-кишечного тракта // Эксперим. і клін. мед. – 2001. – № 3. – С. 25-28.

14. Чикиткина В.В. Особенности фармакодинамики противоязвенного препарата капсул “Прополтин” // Материалы научно-практической конференции “Лекарства – человеку”. – Харьков, 2001. – С. 502-510.

15. Чикиткина В.В., Яковлева Л.В., Гордиенко А.Д. и др. Антиоксидантная активность нового препарата на основе прополиса // IV Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”: Тез. докл. – Москва, 1997. – С. 303.

16. Yan C.D., Gu L., Tian S.P. et al. Effects of gastric mucosal blood flow (GMBF) on the role of adaptive cytoprotection of rat gastric mucosa // Sheng. Li. Hsueh. Pao. – 1996. – **48**, № 5. – P. 469-476.

КОРРЕКЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КАПСУЛАМИ “ПРОПОЛТИН” В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Л.В. Яковлева, В.В. Чикиткина
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Проведено экспериментальное исследование антиоксидных свойств противоязвенного препарата на основе прополиса – капсул “Прополтин”. Показано, что при экспериментальном язвенном поражении желудка противоязвенное действие капсул “Прополтин” обусловлено выраженными антиоксидными свойствами, которые соответствуют эффекту препарата сравнения – витамина Е.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **прополтин, экспериментальная язва желудка, противоязвенная и антиоксидная активность, хемилюминесценция.**

CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND FUNCTIONAL STATE OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM BY “PROPOLTIN” CAPSULES IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ULCEROUS DAMAGE OF STOMACH

L.V. Yakovleva, V.V. Chikitkina
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKOV

Summary

It was carried out the experimental research of the antioxidative properties of an antiulcerous drug – “Propoltin” capsules on the basis of Propolisum. It was shown, that at experimental ulcerous damage of stomach the antiulcerous effect of “Propoltin” capsules is stipulated by expressed antioxidative properties, which correspond to effect of the matching drug of vitamin E.

KEY WORDS: **propoltin, experimental ulcer of stomach, antiulcerogenous and antioxydative activity, chemiluminescence.**

Отримано 21.09.2002 р.

Адреса для листування: *В.В. Чікіткіна, НФУ, ЦНДЛ, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.*

УДК 612.273.2:612.826.33.015.22:612.82:577.352.38

ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ДИСКРЕТНИХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЬОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ МЕЛАТОНІНУ І ЕПІТАЛАМІНУ НА ФОНІ ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

І.І. Заморський
БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Досліджено вплив одноразового внутрішньочеревного введення мелатоніну (1 мг/кг) й епіталаміну (2,5 мг/кг) на ступінь окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидних і карбонільних сполук у фронтальній корі, гіпокампі, септальному і габенулярному комплексах переднього мозку статевонезрілих білих щурів-самців на фоні гострої гіпобаричної гіпоксії. Встановлено, що введення і мелатоніну, і епіталаміну запобігає інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів при дії гострої гіпоксії, особливо в гіпокампі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **мелатонін, епіталамін, гостра гіпобарична гіпоксія, перекисне окиснення ліпідів, фронтальна кора, гіпокамп, септум, габенула.**

ВСТУП. Протягом останніх десятиріч увага багатьох дослідників залишається прикутою до вивчення гіпоксії як типового патологічного процесу, який є патогенетичною основою або важливим компонентом патогенезу багатьох захворювань [6, 8]. Встановлено, що однією з найважливіших ланок деструктивної дії гіпоксії є активація вільнорадикального окиснення макромолекул водночас із порушенням антиоксидного захисту клітин [9]. Тому відновлення порушеної прооксидно-антиоксидної рівноваги вважається одним з найважливіших напрямків корекції гіпоксичних порушень.

Встановлено, що індольний гормон шишкоподібного тіла (пінеальної залози, епіфіза мозку) мелатонін проявляє виражені антиоксидні властивості, "перехоплює" вільні радикали, сприяє утворенню ендогенного антиоксиданта відновленого глутатіону та активує інші системи антиоксидного захисту нейронів [5]. Крім того, доведено, що мелатонін має комплексні антигіпоксантні властивості [5]. Водночас показано, що пептидні гормони шишкоподібного тіла здійснюють не менш виражений, ніж індольний гормон мелатонін, антиоксидний захист клітин при різноманітних патологіях, подовжують тривалість життя, покращують метаболізм у нервовій тканині та в усьому організмі [1]. Нашими дослідженнями продемонстровано, що пінеальні пептиди чинять виражений нейропротекторний вплив при гострій гіпобаричній гіпоксії і при цьому діють у цілому передньому мозку навіть більш ефективно, ніж мелатонін [4].

Разом із тим, залишились невивченими особливості дії як індольних, так і пептидних пінеальних гормонів на інтенсивність вільнорадикального окиснення макромолекул в окремих структурах головного мозку. Тому метою нашого дослідження стало порівняння впливу мелатоніну й епіталаміну (низькомолекулярний пептидний препарат з шишкоподібного тіла [1]) на ступінь окиснення ліпідів до первинних (гідропероксидні сполуки) і вторинних (карбонільні сполуки) продуктів перекисного окиснення ліпідів у різних структурах переднього мозку щурів при окисному стресі, викликаному гострою гіпоксією.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проведено на 129 статевонезрілих безпородних білих щурах-самцях масою 65-75 г ювенільного віку (5,5-6,0 тижнів). За два тижні до моделювання гострої гіпоксії визначали чутливість щурів до гіпоксії і в подальшому використовували лише середньостійких до гіпоксії тварин. Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали у проточній барокамері шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12000 м, зі швидкістю 50 м/с. На "висотному плато" щурів витримували до моменту

© І.І. Заморський – д.м.н., 2003.

другого агонального вдиху, після чого здійснювали "спуск" на попередню нульову висоту. Частині тварин за 30 хв до моделювання гострої гіпоксії внутрішньочеревно вводили мелатонін ("Sigma", США) в 0,1 % розчині етанолу в дозі 1 мг/кг маси тіла або епіталамін ("Самсон", Росія) в 0,9 % розчині хлориду натрію в дозі 2,5 мг/кг маси тіла [2]. Контрольним щурам вводили еквівалентну кількість розчинника. Мелатонін вводили у фармакологічних дозах, які при внутрішньочеревному введенні створюють фізіологічні концентрації мелатоніну в ліквор [5]. Евтаназію тварин виконували в світловий період доби в звичайних умовах освітлення шляхом декапітації через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії. Видалений головний мозок промивали в холодному фізіологічному розчині і зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень. Для досліджень використовували такі структури переднього мозку: кору великих півкуль, переважно її фронтальну ділянку; гіпокамп, здебільшого поле CA1 його задньої частини; септальний і габенулярний комплекси, які виділяли згідно із стереотаксичним атласом мозку статевонезрілих щурів [10].

Ступінь окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидних і карбонільних сполук ("індекси окиснення ліпідів") розраховували в умовних одиницях як відношення оптичної густини зразка ліпідних екстрактів при довжині хвилі 232 і 278 нм відповідно до оптичної густини цього зразка при довжині хвилі 220 нм [7]. Екстракцію ліпідів з супернатантів структур виконували сумішшю гексан-ізопропанол у співвідношенні 1:1 за об'ємом [3]. Супернатанти одержували після центрифугування при 900 g протягом 15 хв гомогенатів наважок структур переднього мозку. Наважки структур гомогенізували в охолодженому до 2-4 °С 0,25 М трис-HCl ("Sigma", США) буфері (pH-7,4) за допомогою скляного гомогенізатора. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі СФ-46 ("ЛОМО", Росія), використовуючи гексанову фазу ліпідного екстракту. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу "ANOVA".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень показали (табл. 1 і 2), що введення мелатоніну та епіталаміну суттєво не впливає на ступінь окиснення ліпідів досліджуваних структур головного мозку в нормоксичних тварин. Після гострої гіпоксії (табл. 1) у корі головного мозку збільшувався на 18 % ступінь окиснення ліпідів до гідропероксидів і залишався достовірно незмінним – до карбонільних сполук; у гіпокампі ступені окиснення до гідропероксидів і карбонільних сполук зростали, відповідно, на 41 і 45 %. У септальному комплексі (табл. 2) підвищувався ступінь окиснення ліпідів до гідропероксидів на 30 %, а в габенулярному комплексі ступені перекисного окиснення ліпідів після гострої гіпоксії достовірно не змінювались. Отримані дані вказують на значно більшу чутливість ліпідів нейронів гіпокампа до дії вільних радикалів при окисному стресі, викликаному гострою гіпоксією, і дещо меншу – кори великих півкуль і септального комплексу.

Введення як мелатоніну, так і епіталаміну попереджало в цілому інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів при гострій гіпоксії. Так (табл. 1), у корі головного мозку після застосування мелатоніну ступінь окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидів зменшувався в середньому на 18 %, а ступінь окиснення до карбонільних сполук залишався на 13 % вищим, ніж у контрольних тварин, і суттєво не відрізнявся від показників у постгіпоксичних щурів. Після використання епіталаміну ступені окиснення ненасичених ліпідів до первинних і

Таблиця 1 – **Вплив мелатоніну та епіталаміну на фоні гострої гіпобаричної гіпоксії на ступінь окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидних і карбонільних сполук у корі великих півкуль і гіпокампі ювенільних щурів (M±m, n=7)**

Характер впливу	Ступінь окиснення ліпідів, ум. од.			
	до гідропероксидних сполук, E_{232}/E_{220}		до карбонільних сполук, E_{278}/E_{220}	
	у корі	у гіпокампі	у корі	у гіпокампі
Контроль	0,670±0,009	0,650±0,040	0,550±0,014	0,550±0,023
Мелатонін	0,620±0,031	0,690±0,079	0,530±0,033	0,600±0,034
Епіталамін	0,660±0,036	0,680±0,033	0,570±0,039	0,540±0,029
Гіпоксія	0,790±0,026*	0,920±0,047*	0,590±0,016	0,800±0,033*
Мелатонін і гіпоксія	0,650±0,042**	0,700±0,038**	0,620±0,011***	0,640±0,040**
Епіталамін і гіпоксія	0,680±0,031**	0,830±0,090	0,630±0,048	0,660±0,058**

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – зміни достовірні, порівняно з контрольними показниками ($p<0,05$);
** – зміни достовірні, порівняно з показниками після гіпоксії без введення мелатоніну або епіталаміну ($p<0,05$);
*** – зміни достовірні, порівняно з показниками після введення мелатоніну або епіталаміну без дії гіпоксії ($p<0,05$).

Таблиця 2 – **Вплив мелатоніну та епіталаміну на фоні гострої гіпобаричної гіпоксії на ступінь окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидних і карбонільних сполук у септальному і габенулярному комплексах ювенільних щурів (M±m, n=7)**

Характер впливу	Ступінь окиснення ліпідів, ум. од.			
	до гідропероксидних сполук, E_{232}/E_{220}		до карбонільних сполук, E_{278}/E_{220}	
	у септумі	у габенулі	у септумі	у габенулі
Контроль	0,890±0,043	0,860±0,043	0,740±0,056	0,600±0,028
Мелатонін	0,950±0,084	0,880±0,052	0,680±0,043	0,640±0,040
Епіталамін	0,980±0,092	0,810±0,037	0,830±0,065	0,720±0,070
Гіпоксія	1,160±0,083*	0,890±0,015	0,780±0,042	0,690±0,083
Мелатонін і гіпоксія	0,870±0,085**	0,890±0,031	0,640±0,037**	0,680±0,061
Епіталамін і гіпоксія	1,050±0,117	0,970±0,098	0,840±0,071	0,740±0,081

вторинних продуктів помітно не відрізнялись від контрольних даних, при цьому ступінь окиснення ліпідів до гідропероксидних сполук зменшувався на 14 %, порівняно з даними в постгіпоксичних тварин. У гіпокампі при гострій гіпоксії мелатонін нормалізував до рівня показників у контрольних щурів ступінь окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидних і карбонільних сполук (відповідні показники зменшувались щодо даних при гострій гіпоксії в середньому на 24 і 20 %). Епіталамін помітно зменшував ступінь окиснення ліпідів до карбонільних сполук в середньому на 17 %, залишаючи показник окиснення ліпідів до первинних гідропероксидних продуктів на рівні, який достовірно не відрізнявся від контрольних даних. Отже, у гіпокампі мелатонін дещо ефективніше, ніж епіталамін, усував інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів.

У септальному комплексі (табл. 2) при гострій гіпоксії мелатонін зменшував ступені окиснення ненасичених ліпідів до гідропероксидних і карбонільних сполук, порівняно з даними при гіпоксії без введення мелатоніну, відповідно на 25 і 18 %. Водночас у даному комплексі помітніше виявилась антиоксидна дія мелатоніну: на фоні гострої гіпоксії введення цього індольного гормону достовірно зменшувало ступінь окиснення ненасичених ліпідів до карбонільних сполук, порівняно з даними без введення гормону, хоча у постгіпоксичних тварин вірогідних змін, на відміну від контрольних показників, не було виявлено. Епіталамін у септальному комплексі не впливав на досліджені показники перекисного окиснення ліпідів. У габенулярному комплексі після введення пінеальних гормонів у постігпоксичних тварин, як і у нормоксичних, інтенсивність перекисного окиснення ліпідів за досліджуваними показниками суттєво не відрізнялася від контрольних даних.

Таким чином, наведені дані свідчать про ефективнішу антиліпоперекисну дію індолу мелатоніну при гострій гіпоксії, ніж пептидів, що входять до складу епіталаміну, особливо в найбільш чутливій до перекисного окиснення ліпідів структурі головного мозку – гіпокампі. Пептидний препарат епіталамін здійснює менший антиоксидний захист ліпідів через те, що, по-перше, епіталамічні пептиди, ймовірно, не проходять гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо не впливають на нейрони, по-друге, вважають, що значна частина ефектів епіталаміну в організмі опосередкована дією мелатоніну, вироблення якого збільшується пінеальною залозою після введення цього препарату [1, 2].

ВИСНОВКИ. 1. У гіпокампі відбувається більш виражена інтенсифікація перекисного окиснення ненасичених ліпідів до первинних і вторинних продуктів за умов гострої гіпоксії, ніж в інших досліджених структурах переднього мозку (фронтальній корі, септальному і габенулярному комплексах).

2. Ліпіди клітин габенулярного комплексу проявляють найбільшу стійкість до вільнорадикального окиснення, викликаного гострою гіпоксією.

3. Мелатонін здійснює помітніший антиоксидний захист ненасичених ліпідів нервових клітин переднього мозку при окисному стресі, викликаному гострою гіпоксією, ніж епіталамін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20 летний опыт исследования // Усп. соврем. биол. – 1993. – **113**, вып. 6. – С. 752-762.

2. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиол. – 1997. – **29**, № 3. – С. 212-237.

3. Величко Л.Н., Матюхина О.Н., Свидовый В.И.,

Сорокина В. С. Экстракция липидов из сыворотки крови смесью гексан-изопропанол // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 39-40.

4. Заморський І.І. Вплив мелатоніну й епітала–міну на стан окислювально-антиоксидантної рівноваги в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Одеський мед. журн. – 1999. – № 4 (54). – С. 31-33, 87-88.

5. Заморский И.И., Пишак В.П. Влияние мелатонина на содержание циклических нуклеотидов и интенсивность ПОЛ в гиппокампе и габенуле головного мозга крыс при острой гипоксии // Бюл. эксперим. биол. – 2000. – **130**, № 8. – С. 168-171.

6. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. эксперим. биол. – 1997. – **124**, № 9. – С. 244-254.

7. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов // Вопр. мед. хим. – 1991. – **37**, № 4. – С. 92–93.

8. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М. Середенко. – К.: Наук. думка, 1987. – 198 с.

9. Савченкова Л.В., Лукьянчук В.Д. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. – 1997. – **3**, № 4. – С. 554-566.

10. Sherwood N., Timiras P. A stereotaxic atlas of the developing rat brain. – Los Angeles, London: University of California press, Berkeley, 1970. – 204 p.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ДИСКРЕТНЫХ СТРУКТУРАХ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕЛАТОНИНА И ЭПИТАЛАМИНА НА ФОНЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

И.И. Заморский
БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Исследовано влияние одноразового внутрибрюшинного введения мелатонина (1 мг/кг) и эпиталамина (2,5 мг/кг) на степень окисления ненасыщенных липидов до гидропероксидных и карбонильных соединений во фронтальной коре, гиппокампе, септальном и габенулярном комплексах переднего мозга неполовозрелых белых крыс-самцов на фоне острой гипобарической гипоксии. Установлено, что введение и мелатонина, и эпиталамина предотвращает интенсификацию перекисного окисления липидов при воздействии острой гипоксии, особенно в гиппокампе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **мелатонин, эпиталамин, острая гипобарическая гипоксия, перекисное окисление липидов, фронтальная кора, гиппокамп, септум, габенула.**

THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN RATS' DISCRETE FOREBRAIN STRUCTURES UNDER MELATONIN AND EPITHALAMIN ADMINISTRATION AGAINST THE ACUTE HYPOXIA BACKGROUND

I.I. Zamorsky
BUKOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The effect of a single-shot intraperitoneal administration of melatonin (1 mg/kg) and epithalamin (2,5 mg/kg) on the oxidation degrees of unsaturated lipids to hydroperoxide and carbonyl compounds in frontal cortex, hippocampus, septal and habenular complexes of the forebrain of juvenile male white rats was investigated under the acute hypobaric hypoxia. It was established that both drugs prevented an acute hypoxia intensification of lipid peroxidation, especially in the hippocampus.

KEY WORDS: **melatonin, epithalamin, acute hypobaric hypoxia, lipid peroxidation, frontal cortex, hippocampus, septum, habenula.**

Отримано 14.01.2003 р.

Адреса для листування: *І.І. Заморський, вул. Фрунзе, 1А, кв. 16, Чернівці, 58022, Україна.*

УДК 615.276:616-003.9:616-001.4:616-002.4]001.8

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА РЕПАРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПОЗИЦІЇ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ З ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СТАНДАРТНИХ СКАРИФІКОВАНИХ РАН У ЩУРІВ

І.А. Зупанець, С.Б. Попов, І.А. Отрішко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Вивчено ранозагоювальну активність композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом на моделі стандартної скарифікованої рани у щурів. Установлено, що досліджувана композиція проявляє значно більшу репаративну активність, порівняно з її активними компонентами – диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом. Так, за показником зменшення площі ран досліджувана композиція на 14-й день лікування перевищувала показник контрольних тварин у 5,57 раза, диклофенак натрію – у 4,65 раза, глюкозаміну гідрохлорид – у 2,33 раза. Дані досліджень ілюструють потенціювальний ранозагоювальний ефект при сумісному застосуванні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом.

Висока ефективність досліджуваної композиції створює передумови для її використання як фармакологічного коректора альтеративного запалення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом, репаративна активність, потенціювальний ефект.**

ВСТУП. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – одні з найчисленніших та найпоширеніших лікарських засобів, що застосовуються в клінічній практиці в останні десятиліття [2, 11]. Незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність НПЗП, залишається невирішеним ряд питань стосовно безпечності лікування даними засобами. Так, навіть короткотривале лікування препаратами цієї групи призводить до багатьох побічних ефектів, які зустрічаються в 25 % випадків, а у 5 % хворих можуть становити серйозну загрозу для життя [1, 4, 9]. Тому питання безпечного застосування НПЗП залишається актуальною проблемою сучасної експериментальної та клінічної фармакології.

У раніше проведених дослідженнях нами встановлено доцільність сумісного застосування препарату з групи НПЗП – диклофенаку натрію та природного аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду. Таке поєднання дозволяє вирішити проблему подолання токсичної дії диклофенаку натрію шляхом зменшення терапевтичних доз препарату, яке досягається завдяки фармакологічному потенціюванню протизапальної активності [5].

Метою представленої роботи стало експериментальне вивчення впливу композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом у формі таблеток на процеси репарації в порівняльному аспекті з активністю діючих компонентів композиції – диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчення репаративної активності проводили на моделі стандартних скарифікованих ран у щурів масою 180-230 г [3]. Під барбаміловим наркозом (1 % розчин, 0,7 мл/100 г маси тіла тварини) на попередньо депільовану поверхню шляхом скарифікації наносили стандартного розміру та глибини рани діаметром 9 мм і глибиною 5 мм. Тварин поділили на чотири групи: контрольну (неліковану) групу та 3 експериментальні групи, що одержували досліджувані об'єкти – композицію диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом у дозі 36 мг/кг, диклофенак натрію – 4 мг/кг та глюкозаміну гідрохлорид –

© І.А. Зупанець –д.фарм.н., проф., С.Б. Попов – д.м.н., проф., І.А. Отрішко, 2002.

32 мг/кг. Препарати вводили щоденно, починаючи з першого дня моделювання патології. Їх ефективність оцінювали за показниками швидкості загоєння та активності зменшення площ ран (площі ран вимірювали планіметрично) при нанесенні досліджуваних препаратів, порівнюючи з контролем. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = 100 \times \frac{S_o - S_t}{S_o},$$

де S_o – початкова площа рани, мм^2;

S_t – площа рани в день вимірювання, мм^2.

Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою стандартних комп'ютерних програм [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Порівняльне вивчення впливу досліджуваних об'єктів на перебіг репаративного процесу показало, що композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом проявляє значно більший ранозагоювальний ефект, порівняно з її активними компонентами – диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом. Дану закономірність ілюструють розраховані площі ран, швидкість загоєння та показники антиальтеративної активності, які оцінювали в динаміці лікування на 5, 10, 14, 16, 18, 21 та 23 добу (табл. 1).

Процес загоєння ран у досліджуваних групах значно відрізнявся. Повна епітелізація в контрольній групі наставала на (22,50±0,16) добу; в групі тварин, які одержували досліджувану композицію, – на (15,86±0,14) добу; диклофенак натрію – на (20,67±0,16) добу; глюкозаміну гідрохлорид – на (17,83±0,16) добу. Швидкість загоєння ран в динаміці лікування представлено на рисунку 1.

У перші дні моделювання патології клінічна характеристика перебігу ранового процесу у тварин контрольної та дослідних груп майже не відрізнялася. Найбільш значуще зменшення площі ран у тварин, які одержували досліджувану композицію, порівняно з іншими дослідними групами, спостерігалось на 14-й день лікування. За даним показником композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом перевершувала показник контрольних тварин в 5,57 раза, диклофенак натрію – у 4,65 раза, глюкозаміну гідрохлорид – у 2,33 рази. Показники площі ран групи контрольних тварин та щурів, які одержували диклофенак натрію, достовірно не відрізнялися.

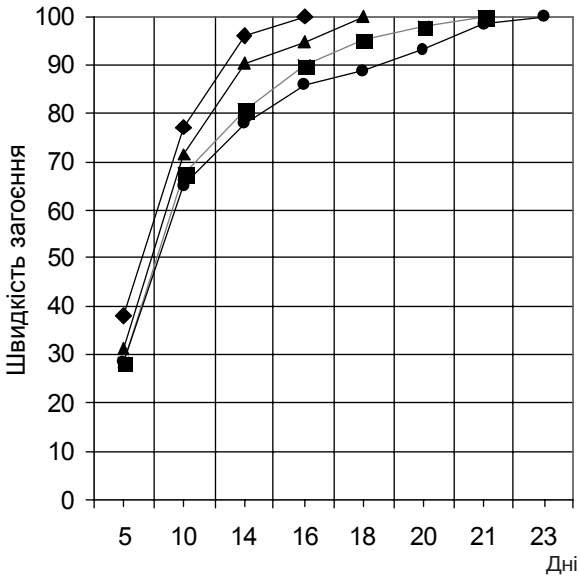
Активність препаратів порівняння – диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду – була нижчою від активності композиції. Композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом на 14-й день досліду перевищувала показники активності диклофенаку натрію в 4,96 раза, глюкозаміну гідрохлориду – в 1,4 раза. Причому, активність досліджуваної композиції не є сумою активностей її діючих складових. Дані досліджень ілюструють потенціювальний ефект при сумісному застосуванні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом.

Потенціювальний ефект при сумісному застосуванні активних складових композиції відмічений також авторами в раніше проведених експериментальних дослідженнях з вивчення впливу композиції на ексудативне та проліферативне запалення.

Таблиця 1 – **Репаративна активність композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом**

Умови досліду	Доза, мг/кг	Площа ран, мм^2											
		5-й день	активність, %	10-й день	активність, %	14-й день	активність, %	16-й день	активність, %	18-й день	активність, %	21-й день	23-й день
Контроль	-	44,43± 1,2	-	21,65± 0,59	-	13,72± 0,15	-	8,67± 0,51	-	7,01± 1,05	-	3,31± 0,37	0,00
Композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом	36	38,13± 0,96	14,18± 1,20*	14,25± 1,03	34,64± 0,98*	2,46± 0,67	82,07± 1,04*	0,00	100,00*				
Диклофенак натрію	4	42,66± 0,84	3,98± 0,78	19,43± 0,92	10,25± 1,03	11,45± 0,71	16,55± 0,97	5,92± 0,24	31,72± 0,54	2,95± 0,64	57,92± 1,11	0,00	
Глюкозаміну гірохлорид	32	41,46± 1,02	6,68± 2,01	17,33± 0,32	19,95± 2,11	5,73± 0,24	58,54± 1,70	3,22± 0,46	62,86± 0,63	0,00	100,00		

Примітка. * – достовірність відмінностей відносно до диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду ($p<0,05$).



Примітка:
– ♦ – Композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом.
– ■ – Диклофенак натрію.
– ▲ –Глюкозаміну гідрохлорид.
– ● – Контроль.

Рис. 1. Вплив композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом та препаратів порівняння на репарацію скарифікованих ран у щурів.

Більш високу репаративну активність композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом можна пояснити тропністю аміноцукру глюкозаміну до мембран клітин, а також здатністю синтезувати глікозаміноглікани (ГАГ), колаген та білки. Екзогенний глюкозамін стимулює процеси репарації, потенціюючи синтез ендогенних ГАГ. Глюкозамін здатний індукувати утворення факторів, що підсилюють процеси регенерації (лімфокінів, кейлонів), та факторів, які стимулюють сполучну тканину [7, 8, 10].

На нашу думку, механізм потенціювання може бути пояснений існуючою різницею у кінетичних та рівноважних параметрах диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду. Глюкозаміну гідрохлорид, маючи виражену мембранотропність і спорідненість до іонів Ca^{2+}, сприяє більш повному включенню диклофенаку натрію до мембранних ліпідів і призводить до підвищення біодоступності останнього, введеного спільно з глюкозаміну гідрохлоридом.

ВИСНОВКИ. 1. Експериментально доведено більш високу ранозагоювальну активність композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом, порівняно з її діючими компонентами – диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом.

2. Вищі показники активності досліджуваної композиції зумовлені фармакологічним потенціюванням її активних складових.

3. Одержані результати фармакологічного потенціювання на моделі альтеративного запалення у щурів узгоджуються з аналогічним механізмом дії при ексудативному та проліферативному запаленні.

4. Результати досліджень дозволяють рекомендувати композицію диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом як фармакологічний коректор альтеративного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гурин Н.Г. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных лекарственных средств // Мед. новости. – 1997. – № 5. – С. 33-38.

2. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 112 с.

3. Дроговоз С.М., Зупанец И.А., Мохорт Н.А. и др. Экспериментальное (доклиническое) изучение фармакологических веществ, рекомендуемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств // В кн.: Доклинические исследования лекарственных средств (Методические рекомендации) / Под ред. А.В. Стефанова – К.: Авиценна, 2002. – С. 311-326.

4. Дядик О.І., Ларина Т.Ф., Галієва Я.Ю. Нестероїдні протизапальні препарати. Проблеми терапії // Ліки. – 1998. – № 3. – С. 26-30.

5. Зупанець І.А., Попов С.Б., Отрішко І.А. Експериментальне вивчення протизапальної активності композиції глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію на моделі карагенінового набряку // Клін. фарм. – 2002. – **6**, № 2. – С. 48-50.

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

7. Яковлева Л.В., Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Павлий А.И. Взаимосвязь антиальтеративного и антипролиферативного эффектов индометацина, вольтарена, пироксикама и Д-глюкозамина // Фармакол. и токсик. – 1988. – **51**, № 3. – С. 70-72.

8. Balazs T.A., Jeanloz R.W. Aminosugars: The chemistry and biology of compounds, containing aminosugars. – New York-London: Acad. Press,

1965. – 203 p.

9. Berger R.G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Making the right choice // J. Amer. Acad. Orthop. Surg. – 1994. – **2**, № 5. – P. 255-260.

10. Gardell S. Biochemistry of mucopolysaccharides of connective tissue / Ed. F. Clark, J.K. Grant. – Cambridge, 1961. – 250 p.

11. Winzeler S., Rosenstein B.D. Non-steroidal antiinflammatory drugs. A review // AAOHN. J. – 1998. – **46**, № 5. – P. 253-259.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИИ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ С ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СТАНДАРТНЫХ СКАРИФИЦИРОВАННЫХ РАН У КРЫС

И.А. Зупанец, С.Б. Попов, И.А. Отришко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Изучено ранозаживляющую активность композиции диклофенака натрия с глюкозамина гидрохлоридом на модели стандартной скарифицированной раны у крыс. Установлено, что исследуемая композиция проявляет значительно большую репаративную активность, в сравнении с ее активными компонентами – диклофенаком натрия и глюкозамина гидрохлоридом. Так, по показателю уменьшения площади ран исследуемая композиция на 1-й день лечения превышала показатель контрольных животных в 5,57 раза, диклофенак натрия – в 4,65 раза, глюкозамина гидрохлорид – в 2,33 раза. Данные исследований иллюстрируют потенциирующий ранозаживляющий эффект при совместном применении диклофенака натрия с глюкозамина гидрохлоридом.

Высокая эффективность исследуемой композиции создает предпосылки для ее использования в качестве фармакологического корректора альтеративного воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **композиция диклофенака натрия с глюкозамина гидрохлоридом, репаративная активность, потенцирующий эффект.**

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF THE REPARATIVE ACTIVITY OF DICLOFENAC SODIUM AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE COMPOSITION AT MODELLING OF STANDARD SCARIFIED WOUNDS IN RATS

I.A. Zupanets, S.B. Popov, I.A. Otrishko
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

It was investigated the reparative activity of diclofenac sodium and glucosamine hydrochloride composition on the model of standard scarified wound in rats. It was fixed, that the investigated composition displays more effective reparative activity in comparison with its active components – diclofenac sodium and glucosamine hydrochloride. Accordingly, the index of decreasing the wound area the investigated composition exceeded the index of control animals by 5,57 times, diclofenac sodium – by 4,65 times, glucosamine hydrochloride – by 2,33 times. The data of researches illustrate the potentive reparative effect at concomitant application of diclofenac sodium and glucosamine hydrochloride.

High efficacy of the researched composition frames preconditions for its use as the pharmacological corrector of an alterative inflammation.

KEY WORDS: **diclofenac sodium and glucosamine hydrochloride composition, reparative activity, potentive effect.**

Отримано 23.10.2002 р.

Адреса для листування: *І.А. Зупанець, кафедра клінічної фармації, національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 27, Харків, 61002, Україна.*

УДК 577.112.82:577.112.85:612.63.618.3-008.6

ДЕГРАДАЦІЯ ФІБРОНЕКТИНУ ТА ВЗАЄМОДІЯ ФІБРОНЕКТИНОВИХ ФРАГМЕНТІВ З IgG ПРИ НОРМАЛЬНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Г.С. Маслак, О.З. Бразалук
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Проведено дослідження кількості й фрагментованості фібронектину в складі імунних комплексів у материнській і ретроплацентарній сироватці при нормальній і ускладненій прееклампсією вагітності. Методом преципітації ПЕГ-6000 досліджено рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) при означених станах. При прееклампсії важкого ступеня підвищення рівня ЦІК у сироватці крові матері супроводжується фрагментованістю фібронектину і зменшенням його кількості у складі імунних комплексів. У ретроплацентарній сироватці при даній патології наявність у складі імунних комплексів великої кількості фрагментів з молекулярною масою 56 кДа супроводжує нормальний рівень ЦІК. Зроблено припущення, що фрагментованість фібронектину знижує його опсонічну активність, а фрагменти з молекулярною масою 56 кДа мають таку активність і, можливо, сприяють виведенню імунних комплексів. Отримані результати можуть бути використані при моніторингу стану вагітних з прееклампсією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **фібронектин, деградація, імунні комплекси, патологія вагітності.**

ВСТУП. Фібронектин (ФН) – високомолекулярний глікопротеїн, який виявляють у плазмі крові, амніотичній та синовіальній рідинах, міжклітинному матриксі тощо. Оскільки ФН містить сайти зв'язування різних структур (колагену, С1-комплементу, імуноглобуліну G тощо), він може перебувати як у вільному, так і зв'язаному стані [9].

Останнім часом велике зацікавлення викликають дослідження саме зв'язаної з різними лігандами (фібрином, імуноглобулінами різних класів) форми цього глікопротеїну, при деяких захворюваннях спостерігають підвищення рівня таких комплексів. Комплекси фібронектину з IgA виявляють у плазмі й гломерулярних тканинах при IgA-нефропатіях у дорослих [7], IgA, IgG, IgM-фібронектинові комплекси – при Henoch-Schonlein-гломерулонефритах у дітей [4]. Підвищена концентрація ФН плазми і наявність анормальних високомолекулярних IgG-фібронектинових комплексів супроводжують мієлофібрози, що використовується як додатковий критерій при діагностиці цього захворювання [2].

Безпосередня участь ФН у процесах онтогенезу свідчить про його велике значення при вагітності, а також у виникненні патологічних ускладнень її перебігу. При прееклампсії встановлено значне підвищення рівня плазмового і клітинного ФН у материнській та плодовій плазмі [7, 8]. Відомостей про участь ФН у формуванні та кліренсі імунних комплексів (ІК) при цьому виді патології немає, хоча ці дані можуть допомогти в розкритті механізмів розвитку захворювання.

Метою роботи було дослідження кількості й стану ФН у складі імунних комплексів при нормальній та прееклamптичній вагітності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Матеріалом дослідження була отримана під час пологів сироватка материнської і ретроплацентарної крові вагітних віком від 17 до 36 років. У 10 із них вагітність перебігала без ускладнень, у 25 вагітних встановлено прееклампсію різного ступеня тяжкості: легку (8 жінок), середню (8) і важку (9).

Імунні комплекси з плазми виділяли за допомогою афінної хроматографії з використанням Protein-A сефарози [10].

Кількість ФН у складі імунних комплексів визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем НВО "Иммунотех" (Росія).

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначили методом [1]. Як преципітувальний агент вико-

© Г.С. Маслак, О.З. Бразалук – д.б.н., проф., 2003.

ристовували 3 % поліетиленгліколь-6000, виготовлений на боратному буфері (0,1 М, pH=8,4). Оптичну щільність одержаних преципітатів вимірювали на спектрофотометрі при 280 нм. Концентрацію ЦІК визначили за кривою, отриманою при застосуванні агрегованих імуноглобулінів G людини.

Кількість імуноглобулінів G у складі імунних комплексів визначали імунотурбодиметричним методом.

Стан ФН у складі імунних комплексів досліджували за допомогою Western blotting. Електрофорез проводили з додаванням натрію додецилусульфату в 7 і 14 % поліакриламідному гелі. Електроперенесення білків на нітроцелюлозну мембрану "Діацел" (0,45 та 0,21 мкм) здійснювали в 0,025 М трис-гліциновому буфері (pH=8,9) у присутності 20 % етанолу протягом 2 год при силі струму 250 мА. Електрофореграми спочатку інкубували із кролячими антитілами до ФН (Dako, Німеччина), а потім – з антитілами до IgG кролів, кон'югованими з пероксидазою хрону. Контролем була сироватка без ФН (тест-система для проведення ІФА-ФН, "Діагностикум"). Кольорову реакцію проводили в розчині 0,02 % діамінобензидину і 0,01 % H_2O_2 в 50 мМ трис-HCl (pH=7,4).

Статистичне обчислення результатів здійснювали за допомогою прикладних програм набору Microsoft Excel. Використовували стандартні методи варіаційної статистики (парний тест для середніх величин, критерії Стьюдента, кореляція Пірсона).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При нормальному перебізі вагітності співвідношення одержаної концентрації ФН до кількості зв'язаного з ним IgG (мкг ФН/мг IgG) в складі ІК дорівнює (25,85±4,30) мкг/мг у матері й (20,18±3,40) мкг/мг у плода (рис. 1-2). При легкому ступені тяжкості рівень зв'язаного ФН був підвищеним у матері – (39,39±5,20) мкг/мг ($p<0,05$), а у плода також відрізнявся від норми і становив (20,58±4,60) мкг/мг ($p<0,05$). У зразках сироватки крові матері й плода при прееклампсії середнього ступеня ці показники істотно перевищували норму і складали, відповідно, (35,71±5,70) і (25,8±4,6) мкг/мг ($p<0,05$). При дослідженні зв'язаного ФН при прееклампсії тяжкого ступеня виявлено: в материнській сироватці кількість зв'язаного ФН була у 5 разів меншою від норми (5,19±0,31) мкг/мг), натомість у ретроплацентарній сироватці цей показник не відрізнявся від норми і становив (37,0±5,2) мкг/мг (рис. 2).

Кількість ЦІК при вагітності без ускладнень дорівнювала у матері (1,2±0,3) мг/мл, у плода – (1,42±0,20) мг/мг; при легкому ступені прееклампсії – (1,45±0,10) і (1,6±0,4) мг/мл ($p<0,05$) відповідно; при прееклампсії середнього ступеня – (1,38±0,30) і (1,47±0,30) мг/мл ($p>0,05$); при прееклампсії з важкими ускладненнями – (2,0±0,3) і (1,2±0,2)мг/мл (рис. 2).

Дослідження за допомогою Western blotting показали наявність деградації досліджуваного білка в складі виділених комплексів. Якщо в нормі зв'язаний ФН існує у нативному стані як у материнських, так і плодових зразках, то при прееклампсії різного ступеня тяжкості він завжди фрагментований. При прееклампсії легкого ступеня виявляють фрагменти ФН з молекулярною масою 90, 77, 60, 56 кДа в матері й 240, 90, 77, 60, 56 кДа у плода. У матерів з діагнозом прееклампсії середнього ступеня тяжкості ФН представлений фрагментами з молекулярною масою 150, 120, 100, 86, 56, 21 кДа, в плода – 240, 150, 120, 100, 56, 21 кДа. При прееклампсії в складі ІК, виділених у матері, виявлено фрагменти ФН з молекулярною масою 160, 110, 56, 21 кДа, а в ретроплацентарній сироватці зв'язаний з IgG

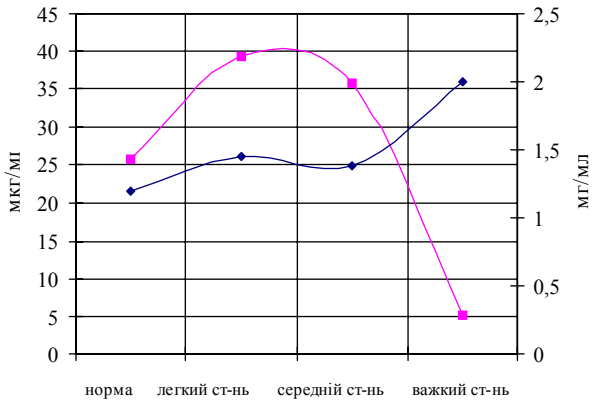


Рис.1. Кількість ЦІК і зв'язаного фібронектину у матері при нормальній та прееклампличній вагітності

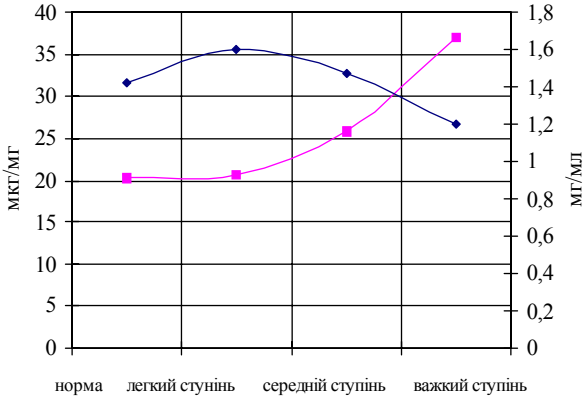


Рис. 2. Кількість ЦІК і зв'язаного фібронектину у плода при нормальній та прееклампличній вагітності.

фібронектин був представлений лише широкою зоною з молекулярною масою 56 кДа (рис. 3).

Внаслідок проведених досліджень ми отримали результати, які свідчать про зміни стану ФН в складі ІК при патології вагітності. Визначення ФН при прееклампсії давно привертає увагу дослідників. Зокрема, J. Paneva-Masin et al. виявили значне підвищення рівня плазмового ФН в третьому триместрі при прееклампсії. C.H. Gilmour встановив, що збільшення в плазмі кількості клітинного ФН свідчить про зростання маси плода [6]. C.A. Jager показав, що підвищення цих показників при даній патології пов'язане з присутністю при прееклампсії в плазмі фрагментів ФН [8]. Тому здебільшого, дослідники висловлюють думку, що рівень розчинної форми ФН не слід використовувати для ранньої діагностики прееклампсії [6, 10].

У літературних джерелах також трапляються відомості про дослідження фрагментів ФН, які можуть з'являтися при патологіях. Вони не тільки здатні функціонувати як нативна форма, але і можуть мати нові функції. Наприклад, фрагмент з молекулярною масою 72 кДа та його субфрагмент з молекулярною масою 29 кДа призводять до селективного хемотаксису моноцитів, натомість нативна форма ФН та інші фрагменти не здатні до цього. Зниження опсонічної функції фрагментованого ФН спостерігалось у хворих з опіками і з ревматоїдним артритом [3, 5].

Ми вперше розглянули стан та кількість зв'язаного в ІК фібронектину при ускладненій вагітності. Встановлено, що рівень зв'язаного ФН підвищується лише в ретроплацентарній сироватці при прееклампсії тяжкого ступеня. У матерів таких плодів концентрація цього білка нижча від норми. При інших станах, як у матерів, так і в плодів, відбувається незначне збільшення вмісту ФН в складі ІК. Дослідження за допомогою Western blotting виявили деградацію зв'язаного ФН при патології вагітності. Отож, порівняння стану цього білка визначило наявність фрагментів ФН з різною молекулярною масою. У зразках матері і плода при гестозі легкого та окремо, середнього ступенів ФН представлений однаково, тільки в зразках плода завжди з'являється зона з молекулярною масою 240 кДа.

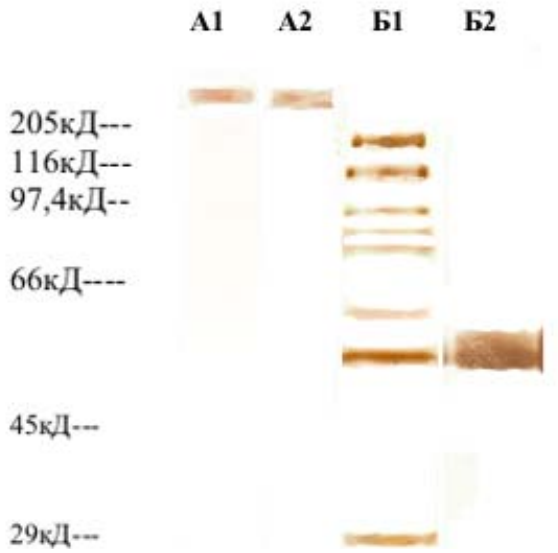


Рис. 3. Фрагментованість фібронектину в складі імунних комплексів:
А1 – норма в матарі;
А2 – норма у плода;
Б1 – прееклампсія тяжкого ступеня в матері;
Б2 – прееклампсія тяжкого ступеня в плода.

Отже, ми показали, що при патології вагітності з IgG взаємодіє не тільки нативна форма ФН, але і його фрагменти. У сироватці крові матері при прееклампсії тяжкого ступеня виявлено зменшену кількість ФН у складі ІК поряд з його значною фрагментованістю і підвищеним рівнем ЦІК. Наявність великої кількості фрагментів з молекулярною масою 56 кДа в складі ІК супроводжує нормальний рівень ІК. Можливо, саме цей фрагмент виконує опсонічну функцію і відповідає за виведення ІК.

ВИСНОВКИ. 1. Плазмовий ФН при прееклампсії перебуває в деградованому стані. У зразках матері і плода, незалежно від ступеня тяжкості, він представлений однаковими фрагментами.

2. В сироватці крові матері при прееклампсії тяжкого ступеня знижується кількість ФН у складі ІК поряд з його значною фрагментованістю і підвищенням рівня ЦІК у кровообізі.

3. Рівень зв'язаного ФН підвищується в ретроплацентарній сироватці при прееклампсії тяжкого ступеня. Для цього стану характерні нормальний рівень ЦІК і наявність великої кількості фрагментів ФН з молекулярною масою 56 кДа в складі ІК.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стручков П.В., Константинов Н.В., Лаврентьев В.В. и др. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С. 410-413.

2. Baglin T.P., Price S.M., Boughton B.L. Circulating high molecular weight IgG-fibronectin complexes in myeloproliferative disorders // J. Clin. Pathol. – 1990. – **43**, № 2. – С.102-105.

3. Barilla M.L., Carsons S.E. Fibronectin fragments

and their role in inflammatory arthritis // Semin Arthritis. Reum. – 2000. – **29**, № 4. – С. 252-265.

4. Cederholm B., Linne T., Weislander J. Fibronectin-immunoglobulin complexes in the early course of IgA and Henoch-Schonlein nephritis // Pediatr. Nephrol. – 1991. – **5**, № 2. – С. 200-204.

5. Celle P.La., Blumenstock F.A., Sada T.M. Blood-borne fragments of fibronectin after thermal injury // Blood. – 1991. – **9**. – С. 2037-2041.

6. Either F., Schulze M., Brunkhorst R. On the specificity of assays to detect circulating immunoglobulin A-fibronectin complexes: implications for the study of serologic phenomena in patients with immunoglobulin A nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 1994. – **6**, № 5. – С. 1400-1406.

7. Gilmour C.H., Patrick T.E., Roberts J.M. Increased umbilical cellular fibronectin concentrations are associated with a decreased prevalence of growth restriction in preeclampsia // J. Soc. Gynecol. Invest. – 1999. – **6**, № 5. – С. 264-267.

8. Jager C.A., Anthony J., Robson S.C. et al. Fibronectin fragments cause an underestimation of plasma fibronectin levels in severe pre-eclampsia // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1996. – **56**, № 4. – С. 351-358.

9. Kosmehl H., Berndt A., Katenkamp D. Molecular variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects // Virchows Arch. – 1996. – **429**. – С. 311-322.

10. Lund R. Affinity chromatography. Principles and methods. – Berlin: Pharmacia, 1979. – 59 p.

ДЕГРАДАЦИЯ ФИБРОНЕКТИНА И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФИБРОНЕКТИНОВЫХ ФРАГМЕНТОВ С IgG ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

Г.С. Маслак, А.З. Бразалук
ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Проведено исследование количества и фрагментированности фибронектина в составе иммунных комплексов материнской и ретроплацентарной сыворотки при нормальной и осложненной преэклампсией беременности. Методом преципитации ПЕГ-6000 исследовано уровень циркулирующих имунных комплексов (ЦИК) при этих состояниях. При преэклампсии тяжелой степени повышение уровня ЦИК в сыворотке крови матери сопровождается фрагментированностью фибронектина и уменьшением его количества в составе имунных комплексов. В ретроплацентарной сыворотке при данной патологии наличие в составе имунных комплексов большого количества фрагментов с молекулярной массой 56 кДа сопровождает нормальный уровень ЦИК. Сделано предположение, что фрагментированность фибронектина снижает его опсоническую активность, а фрагменты с молекулярной массой 56 кДа имеют такую активность и, возможно, способствуют выведению имунных комплексов. Полученные результаты могут быть использованы при мониторинге состояния беременных с преэклампсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **фибронектин, деградация, иммунные комплексы, патология беременности.**

DEGREDATION OF FIBRONECTIN AND INTERACTION FIBRONECTIN FRAGMENTS WITH IGG IN NORM PREGNANCY AND IN PREECLAMPSIA

G.S. Maslak, O.Z. Brazaluk
DNIPROPETROVSK STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The investigation of quantity and fragmentation of fibronectin in composition of immune complexes in maternal and fetal serum in norm and at preeclamptic pregnancy has been carried out. The level of circulating immune complexes in above mentioned states was investigated by PEG-6000 precipitation. The increase of level of circulating immune complexes in maternal serum at preeclampsia is followed by fragmentation of fibronectin and reduction of its quantity in content of immune complexes. In fetal serum in such type of pathology the availability of large amount of fragments with molecular weight 56 kD is followed by normal level of circulating immune complexes. We proposed that fragmentation of fibronectin reduces its opsonic activity and fragments with molecular weight 56 kD have such activity and possibly influence the clearence of immune complexes. The taken results can be used at monitoring of preeclamptic pregnancy.

KEY WORDS: **fibronectin, degradation, immune complexes, preeclampsia.**

Отримано 09.11.2003 р.

Адреса для листування: *Г.С. Маслак, пр. Правди, 117/4, Дніпропетровськ, 49074, Україна.*

УДК 577.7:577.17

АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНЗАЛЕЖНОЇ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ТА КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК РІЗНОГО ВІКУ ОБОХ СТАТЕЙ

Н.В. Трегубова, Ю.В. Никитченко
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. В.Н. КАРАЗІНА

У гомогенатах печінки, плазмі та еритроцитах крові 2-, 12-, 25- і 36-місячних морських свинок різної статі було вивчено селензалежну глутатіонпероксидазну, селеннезалежну глутатіонпероксидазну, глутатіон-S-трансферазну, глутатіонредуктазну, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназну, ізоцитратдегідрогеназну та малатдегідрогеназну активність. Виявлено, що у печінці тварин різної статі при старінні активність селензалежної глутатіонпероксидази знижувалась, а селеннезалежної глутатіонпероксидази – не змінювалась. У крові самців та самок селензалежна глутатіонпероксидазна активність значно збільшувалась до 12-місячного віку, а далі (до 36 місяців) або суттєво не змінювалась (еритроцити), або зменшувалась, залишаючись достовірно вищою від рівня молодих тварин (плазма). Встановлене зниження з віком активності глутатіонредуктази та активності всіх вивчених $NADP^+$-залежних дегідрогеназ печінки морських свинок може бути лімітуювальною ланкою у здійсненні GSH-залежного регулювання перекисного окиснення ліпідів, особливо у старих тварин в екстремальних умовах. Порівнюючи отримані результати в морських свинок різної статі, слід відзначити, що за абсолютною величиною усі вивчені показники у крові та печінці молодих тварин достовірно не відрізнялися, а у дорослих та старих самок були нижчими, ніж у самців.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **антиоксидні ферменти, вік, морські свинки, печінка, кров.**

ВСТУП. У механізмах порушення структури та функції біомембран при старінні організму одне з головних місць відводять вільнорадикальному окисненню ліпідів [3, 7]. Інтенсивність цього процесу у клітині перебуває під контролем ферментативної антиоксидної системи та системи жиро- і водорозчинних антиоксидантів. Раніше було показано, що активність ферментативної антиоксидної системи у печінці [2] та крові [8] щурів збільшувалась при старінні. Водночас активність неферментативної антиоксидної системи, судячи із змін загальної антиокиснювальної активності, здатності плазми крові перехоплювати $OH^{\cdot}$-радикали та перекисної резистентності еритроцитів, значно знижувалась до 24-місячного віку щурів [8]. Зниження з віком вмісту жиророзчинних вітамінів-антиоксидантів у плазмі крові видмічено нами і у морських свинок [4]. У спеціальній літературі ми не виявили даних про зміну стану ферментативної антиоксидної системи з віком у печінці та крові морських свинок.

Метою роботи було дослідити селензалежну глутатіонпероксидазну (+SeГП), селеннезалежну глутатіонпероксидазну (-SeГП), глутатіон-S-трансферазну (ГТ), глутатіонредуктазну (ГР), глюкозо-6-фосфатдегідрогеназну (Г-6-ФДГ), NADP-залежну ізоцитратдегідрогеназну (ІЦДГ) та малатдегідрогеназну (МДГ) активність в печінці та крові морських свинок різного віку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на морських свинках обох статей 2-, 12-, 25 та 36-місячного віку. Тварин декапітували під ефірним наркозом. Зразки печінки, плазми та еритроцитів крові заморожували у поліетиленових ампулах у рідкому азоті та зберігали до використання в експерименті. Перед дослідом ампули підігрівали на водяній бані при температурі 37 °С протягом 1 хв. Раніше було показано, що швидке заморожування-розморожування не має будь-якого істотного впливу на величину вимірюваних параметрів [1].

Активність +SeГП (КФ 1.11.1.9) та -SeГП (КФ 2.5.1.18) у гомогенатах печінки, плазмі та гемолізатах еритроцитів і ГР (КФ 1.6.4.2.) у гомогенатах печінки визначали спектрофотометрично за зниженням рівня NADPH при 340 нм, як описано в [1]. Активність ГТ (КФ 2.5.1.18) вимірювали спектрофотометрично, використовуючи як субстрат 1-хлор-2,4-динітробензол (ХДНБ) [9]. Активність ІЦДГ (КФ 1.1.1.42), Г-6-ФДГ (КФ 1.1.1.49) та МДГ (КФ

© Н.В. Трегубова, Ю.В. Никитченко – к.б.н., 2002.

1.1.1.40) визначали у гомогенаті печінки за швидкістю відновлювання $NADP^+$ при 340 нм [5, 6]. Усі вимірювання проводили на спектрофотометрі «Specord UV VIS" при температурі 37 °С.

Вміст білка визначали за Лоурі у модифікації Міллера. Отримані результати обробляли статистичними методами із застосуванням критерію t-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Наведені на рисунку 1-А дані свідчать про те, що активність +SeГП у плазмі крові морських свинок-самців значно збільшувалась до 12-місячного віку, а потім до 36 місяців знижувалась, залишаючись достовірно вищою від рівня молодих тварин. Подібна спрямованість зміни активності +SeГП у плазмі крові спостерігалась і в самок. При цьому за абсолютними величинами активність +SeГП у морських свинок-самок 12-місячного віку була достовірно нижчою, ніж у самців. В еритроцитах крові самців (рис. 1-Б) активність +SeГП повільно збільшувалась до 36-місячного віку, в цьому випадку в 36-місячних самок активність досліджуваного ферменту була на 26 % меншою, ніж у самців.

Виявлене зростання з віком активності +SeГП в еритроцитах крові морських свинок узгоджується з раніше отриманими нами даними [9]. Водночас у гомогенатах печінки морських свинок обох статей (рис. 2-А) активність +SeГП знижувалась у процесі постнатального онтогенезу. Так, у 36-місячних самців активність цього ферменту була в 2 рази, а в самок в 2,5 раза нижчою, ніж у 2-місячних тварин. У цьому випадку за абсолютними величинами активність +SeГП у самок була практично такою ж, як і в самців. Виявлене зниження з віком активності +SeГП у печінці морських свинок не узгоджується з даними про вікові зміни активності цього ферменту в печінці щурів [2]. При цьому необхідно відмітити, що, на відміну від щурів, у печінці морських свинок внесок активності +SeГП у загальну активність ГП складає тільки 15 %.

У другій серії експериментів виявлено, що активність +SeГП у гомогенатах печінки 2-місячних самок становить тільки 14,4 % від загальної активності ГП (табл. 1). Активність -SeГП у печінці 2-місячних морських свинок була у 6 разів вищою, ніж +SeГП, та достовірно не відрізнялась від активності 25-місячних тварин.

Активність ГП у гомогенатах печінки (рис. 2-Б) морських свинок-самців не змінювалась до 12-місячного віку, а в самок знижувалась у 1,6 раза, в самок 36-місячного віку активність ферменту практично не змінювалась, а в самців зменшувалась у 2,6 раза.

Активність ГР, яка забезпечує відновленим глутатіоном GSH-залежну антиоксидну систему, в печінці морських свинок знижувалась з віком (табл. 2). Виявлено також зменшення з віком активності всіх $NADP^+$-залежних дегідрогеназ печінки. Так, зокрема, активність Г-6-ФДГ у 36-місячних самців та самок знижувалась, порівняно з 2-місячними тваринами, у 2,2 раза, а активність ІЦДГ – у 3 рази у самців та в 1,6 раза в самок. Активність МДГ у самців знижувалась у 1,6 раза до 12-місячного віку, потім практично не змінювалась, а у самок – зменшувалась у 1,8 раза, далі збільшувалась.

Таблиця 1 – **Глутатіонпероксидазна активність у гомогенаті печінки морських свинок-самок 2- та 25-місячного віку (нмоль NADPH/хв мг білка) (M±m; n=8)**

Вік, міс.	I +SeГП (з H_2O_2)	II загальна ГП (з гідроперекисом кумолу)	"II-I" -SeГП
2	41,4±2,3	301,1±26,3	261,0±22,6
25	32,2±3,2*	263,0±13,3	231,0±12,5

Примітка. p<0,05 порівняно з 2-місячними тваринами.

Таблиця 2 – **Глутатіонредуктазна та $NADP^+$-дегідрогеназна активність в печінці морських свинок обох статей різного віку (n=6-7)**

Вік, міс.	Стать	Показники			
		ГР	ІЦДГ	Г-6-ФДГ	МДГ
2	Самці	91,8±4,9	457,5±44,9	7,01±0,72	7,02±0,84
	Самки	91,1±7,0	408,6±21,0	7,99±0,99	6,82±0,59
12	Самки	67,7±12,9	292,2±36,2*	6,51±2,06	4,47±0,75*
	Самки	56,2±10,6*	259,3±30,4*	5,13±0,59*	3,77±0,90*
36	Самці	23,1±3,0 *`#	156,0±15,9*`#	3,23±0,25*	4,81±0,40*
	Самки	44,5±10,2*	247,2±12,0*	3,68±0,70#	6,21±0,96

Примітка. ГР, ІЦДГ, ГЛ-6-ФДГ та МДГ позначено в нмоль NADPH/хв мг білка; * – p<0,05 порівняно з 2-місячними тваринами, # – p<0,05 порівняно з 12-місячними тваринами.

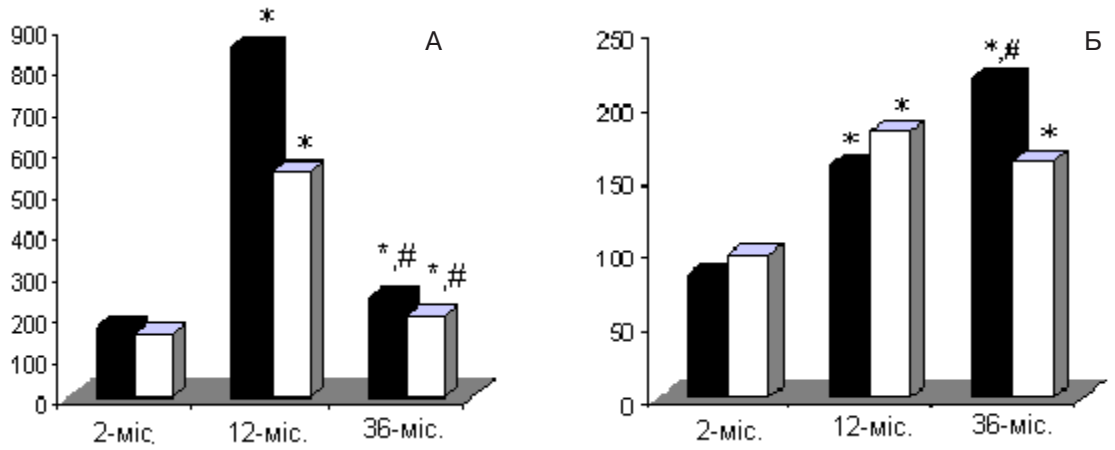


Рис. 1. Селензалежна глутатіонпероксидазна активність у плазмі (А) та еритроцитах (Б) крові морських свинок обох статей різного віку (n=6-7).

Примітка. А – нмоль NADPH/хв мл, Б – нмоль NADPH/хв мг білка;

□ – самці, ■ – самки, * – p<0,05 порівняно з 2-місячними тваринами, # – p<0,05 порівняно з 12-місячними тваринами.

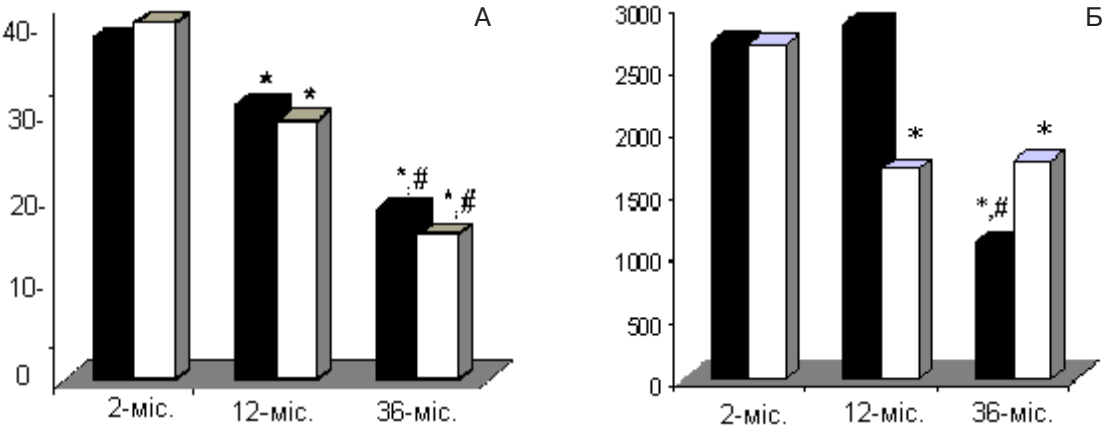


Рис. 2. Глутатіонпероксидазна (А) та глутатіон-S-трансферазна (Б) активність у гомогенаті печінки морських свинок обох статей різного віку (n=6-7).

Примітка. А – нмоль NADPH/хв мг білка, Б – нмоль ХДНБ/хв мг білка;

□ – самці, ■ – самки, * – p<0,05 порівняно з 2-місячними тваринами, # – p<0,05 порівняно з 12-місячними тваринами.

ВИСНОВКИ. 1. У крові самок активність +SeГП значно збільшується до 12-місячного віку, а до 36 місяців або істотно не змінюється (еритроцити), або знижується, залишаючись достовірно вищою від рівня молодих тварин (плазма). У печінці морських свинок обох статей при старінні активність +SeГП знижується, а -SeГП не змінюється. Порівнюючи отримані результати у тварин різної статі, необхідно відмітити, що за абсолютною величиною більшість показників у крові та печінці молодих тварин достовірно не відрізняється, а у дорослих та старих самок ці показники є нижчими, ніж у самців.

2. Зниження з віком активності ГР та активності всіх вивченних $NADP^+$-залежних дегідрогеназ печінки морських свинок може бути лімітувальною ланкою в здійсненні GSH-залежної регуляції перекисного окиснення ліпідів, особливо у старих тварин в екстремальних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Ланкин В.З. Ферменты утилизации гидропероксидов и $O_2^{\cdot-}$ в миокарде крыс разного возраста // Бюлл. эксперим. биол. – 1985. – **99**, № 5. – С. 563-565.

2. Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Свич И.В., Овсянников С.Е. Перекисное окисление липидов биомембран и его ферментативная регуляция при старении крыс // Укр. биохим. журн. – 1987. – **59**, № 2. – С. 50-57.

3. Обухова Л.К. Вклад академика Н.М. Эмануэля в развитие отечественной геронтологии: свободнорадикальные механизмы в процессе старения // Усп. геронтол. – 1999. – Вып. 3. – С. 27-31.

4. Трегубова Н.В. Особенности антиокислительного гомеостаза в печени и крови морских свинок разного возраста // Медицина третьего тыся-

челетия: Сб. тез. конф. молодых ученых ХГМУ. – Харьков, 2002 г. – С. 84-85.

5. Усатенко М.С. Влияние инсулиннедостаточности и гидрокортизона на активность NADP- и NAD-зависимых малатдегидрогеназ в печени и коре почек крыс // Вопр. мед. хим. – 1974. – **20**, № 4. – С. 401-406.

6. Bauman D.E., Brown R.E., Davis C.J. Pathways of fatty acid synthesis and reducing equivalent generation in mammary gland of rat, sow and cow // Arch. Biochem. Biophys. – **140**, № 1. – С. 237-244.

7. Harman D. Aging: minimizing free radical damage // J. Anti-Aging Med. – 1999. – **2**. – P. 15-36.

8. Nikitchenko Yu.V.,Tregubova N.V., Bondar V.V. Age-dependent features of lipid peroxidation regulation in blood of rats // School Fund. Med. J. – 1998. – **4**, № 2. – P. 19-21.

9. Yones M., Schichting R., Siegers C.-P. Glutathione-S-transferase activities in rat liver: effect of some factors influencing the metabolism of xenobiotics // Pharmacol. Res. Comm. – 1980. – **12**, № 2. – P. 115-128.

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНЗАВИСИМОЙ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ И КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК РАЗНОГО ВОЗРАСТА ОБОИХ ПОЛОВ

Н.В. Трегубова, Ю.В. Никитченко
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В.Н. КАРАЗИНА

Резюме

В гомогенатах печени, плазме и эритроцитах крови 2-, 12-, 25- и 36-месячных морских свинок обоих полов было изучено селензависимую глутатионпероксидазную, селеннезависимую глутатионпероксидазную, глутатион-S-трансферазную, глутатионредуктазную, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназную, изоцитратдегидрогеназную и малатдегидрогеназную активность. Обнаружено, что в печени животных обоих полов при старении активность селензависимой глутатионпероксидазы снижалась, а селеннезависимой глутатионпероксидазы – не изменялась. В крови самцов и самок селензависимая глутатионпероксидазная активность значительно увеличивалась к 12-месячному возрасту, а в дальнейшем (к 36 месяцам) или существенно не изменялась (эритроциты), или снижалась, оставаясь достоверно выше уровня молодых животных (плазма). Установленное снижение с возрастом активности глутатионредуктазы и активности всех изученных $NADP^+$-зависимых дегидрогеназ печени морских свинок может являться лимитирующим звеном в осуществлении GSH-зависимой регуляции перекисного окисления липидов, особенно у старых животных в экстремальных условиях. Сравнивая полученные результаты у морских свинок разного пола, следует отметить, что по абсолютной величине все изученные показатели в крови и печени молодых животных достоверно не различались, а у взрослых и старых самок были ниже, чем у самцов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **антиоксидные ферменты, возраст, морские свинки, печень, кровь.**

ACTIVITY OF GLUTATHIONE-DEPENDENT ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM OF LIVER AND BLOOD OF MALE AND FEMALE DIFFERENT AGED GUINEA-PIGS

N.V. Tregubova, Yu.V. Nykytchenko
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY BY V.N. KARAZIN

Summary

In homogenates of liver, plasma and erythrocytes of blood of 2-, 12-, 25- and 36-month's male and female guinea-pigs Se-dependent glutathione peroxidase, Se-independent glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, isocytrate dehydrogenase and malatedehydrogenase activities were investigated. It was revealed, that in liver of male and female guinea-pigs during aging the Se-dependent glutathione peroxidase activity was reduced while Se-independent glutathione peroxidase did not change. In blood of male and female guinea-pigs Se-dependent glutathione peroxidase activity was considerably increased to 12-months' age and further (to 36-months) or did not change essentially (erythrocytes), or was reduced, remaining authentically higher than the level of young animals (plasma). With age the established reduction of activity of glutathione reductase and activity of all investigated $NADP^+$-dependent dehydrogenases of liver of guinea-pigs could be a limited link in realization of GSH-dependent regulation of lipid peroxidation, especially for old animals in extreme conditions. Comparing obtained results for animals of a different sex, it is necessary to note, that by absolute level all investigated indices in blood and liver of young animals did not differ significantly, and for adult and old females they were lower than for males.

KEY WORDS: **antioxidant enzyme, age, guinea-pigs, liver, blood.**

Отримано 27.09.2002 р.

Адреса для листування: *Н.В. Трегубова, вул. Тимурівців, 23, кв. 7, Харків, 61170, Україна.*

УДК 616.86-120/325-616

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО СТАТУСУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

І.М. Кліщ, М.М. Корда, К.А. Посохова, С.І. Шкробот
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На моделі токсичного ураження печінки тетрахлорметаном досліджено концентрації загальних ліпідів, триацилгліцеринів, фосфоліпідів, співвідношення ліпід/білок та фосфоліпіди/загальні ліпіди, а також показники ПОЛ у печінці щурів різних вікових періодів: статевого дозрівання (молодих, 3-місячних), статевозрілих (дорослих, 8-10-місячних) та старих (18-24-місячних). Встановлено, що введення тетрахлорметану призводить до порушення ліпідного статусу печінки – спостерігається підвищення вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеринів, а інтенсивність їх нагромадження, а також співвідношення різних форм ліпідів, мають вікові особливості. Відсутня чітка залежність між активністю процесів ліпопероокиснення та показниками порушення ліпідного обміну, що пов'язують з особливостями функціонування системи антиоксидного захисту у тварин різних вікових періодів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **токсичне ураження печінки, тетрахлорметан, ліпіди, процеси ліпопероокиснення.**

ВСТУП. Розвиток жирової дистрофії печінки спостерігається при її токсичному ураженні багатьма гепатотропними ксенобіотиками: гідразином, етіоніном, аліловим спиртом, оротовою кислотою тощо [4, 5, 7, 8]. Найбільш детально досліджено ураження печінки внаслідок отруєння тетрахлорметаном, при якому жирова інфільтрація супроводжується некротичними змінами в тканині печінки. Відомо, що в механізмі патогенезу цього виду ураження значну роль відіграє процес перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [2], інтенсивність якого залежить від ряду факторів, у тому числі від ступеня окиснення ліпідів та співвідношення різних їх форм у гепатоцитах. Оскільки вміст різних форм ліпідів в організмі має вікові особливості, ми вирішили дослідити їх співвідношення у тканині печінки тварин різних вікових періодів та інтенсивність ліпопероокиснення за умов токсичного ураження тетрахлорметаном.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Тетрахлорметан білим щурам 3- (молоді, I група), 8-10- (дорослі, II група) та 18-24-місячного (старі, III група) віку вводили внутрішньочеревно у дозі 0,2 мл 50 % олійного розчину на 100 г маси тварини. Контрольні тварини отримували ідентичний об'єм рослинної олії. Щурів декапітували на 1-шу, 3-тю та 7-му доби після введення отрути, в гомогенатах печінки визначали вміст загальних ліпідів та триацилгліцеринів уніфікованим методом за допомогою набору "ЛАХЕМА", загальних фосфоліпідів [6] і білка – біуретовим методом, а також показники інтенсивності ПОЛ: початкових продуктів – дієнових кон'югатів [3], проміжних – ТБК-реагуючих речовин [1] та кінцевих – шифових основ [9]. Вираховували також співвідношення ліпід/білок та відсоткове співвідношення фосфоліпіди/загальні ліпіди. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Співвідношення різних форм ліпідів у печінці здорових тварин досліджуваних вікових періодів мають деякі особливості. Так, найвищий вміст фосфоліпідів спостерігався у тварин II групи, переважаючи цей показник на 20 % у старих та на 16 % у молодих щурів. І навпаки, у тварин III групи у ліпідному спектрі переважали триацилгліцерини (табл. 1), на 26 % перевищуючи аналогічний показник у дорослих тварин та на 45 % – у молодих. Досліджуючи вміст продуктів ПОЛ, ми встановили, що інтенсивність їх нако-

© І.М. Кліщ – к.м.н., М.М. Корда – д.м.н., проф., К.А. Посохова – д.м.н., проф., С.І. Шкробот – д.м.н., 2003.

пичення прямо пропорційна вмісту печінкових фосфоліпідів та обернено пропорційна вмісту триацилгліцеринів, що, ймовірно, пов'язано із ступенем насиченості ацильних залишків цих сполук. Можливо, на інтенсивність процесів ліпопереокиснення, крім вищенаведених, впливають й інші фактори, зокрема загальна активність метаболічних процесів, а отже, й інтенсивність багатьох реакцій (як ферментативних, так і неферментативних), у ході яких генеруються вільні радикали. Але це може вплинути на активність метаболізму також і едогенних субстратів, у тому числі ксенобіотиків. Тому наступним етапом нашого експерименту було дослідження дії тетрахлорметану на ліпідний спектр печінки, оскільки метаболізм даної отрути, як відомо [2], здійснюється за участю цитохром Р-450 залежної монооксигеназної системи мікросом печінки.

На 1-шу добу після введення CCl_4 спостерігалось збільшення вмісту загальних ліпідів у тканині печінки тварин усіх вікових періодів, проте співвідношення їх форм дещо відрізнялось. Якщо у щурів I групи частка фосфоліпідів у загальній ліпідній фракції зростала (рис. 1), то у старих тварин це підвищення відбувалось в основному за рахунок нейтральних ліпідів, а вміст фосфоліпідів навіть знижувався. Вміст продуктів ПОЛ у тварин I групи зростав найбільш інтенсивно. У дорослих тварин це зростання було менш вираженим, хоч і достовірним, а у щурів III групи дані показники залишались майже на рівні здорових тварин (табл. 2).

На 3-тю добу експерименту зростання вмісту загальних ліпідів у всіх групах тварин було ще більш вираженим. Відповідно, підвищувався і коефіцієнт ліпіди/білок. Щодо співвідношення різних форм ліпідів, то у цей термін експерименту воно мало тенденцію до однотипності – зростання відбувалось за рахунок нейтральних ліпідів у всіх групах щурів, хоч у I та II збільшувався вміст і фосфоліпідів. Це супроводжувалось зростанням показників ПОЛ, причому в старих тварин цей процес був більш вираженим, ніж у молодих та дорослих.

На 7-му добу експерименту спостерігалось зменшення загального вмісту ліпідів у тварин I та II груп, а коефіцієнт ліпід/білок у щурів II групи був навіть нижчим, ніж у контрольних. У тварин III групи вміст загальних ліпідів підвищувався ще більше, ніж на 3-тю добу. В дорослих та молодих тварин спостерігалась нормалізація також співвідношення фосфоліпіди/загальні ліпіди, тоді як у старих щурів переважали триацилгліцерини. Інтенсивність процесів ПОЛ мала тенденцію до нормалізації у I та II групах тварин, у III – залишалась майже на рівні 3-ї доби, а вміст кінцевих продуктів ПОЛ – шифових основ – навіть зростав.

Таблиця 1 – **Показники ліпідного обміну в печінці щурів різних вікових періодів з токсичним ураженням тетрахлорметаном**

Біохімічні показники	Контроль (n=10)	Введення тетрахлорметану		
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Загальні ліпіди, г/кг тканини				
I група	7,36±0,41	9,28±0,56**	11,12±0,86**	8,96±0,52
II група	8,42±0,34	9,44±0,61	11,03±0,96**	8,57±0,64
III група	7,98±0,43	9,18±0,52	10,06±0,79**	10,39±0,68**
Співвідношення ліпід/білок				
I група	0,57±0,04	0,63±0,05	0,68±0,07**	0,59±0,05
II група	0,54±0,04	0,59±0,04	0,66±0,06	0,52±0,04
III група	0,59±0,05	0,67±0,05	0,74±0,09**	0,70±0,07
Триацилгліцерини, г/кг тканини				
I група	1,81±0,23	2,30±0,31	3,86±0,46**	2,88±0,31**
II група	2,09±0,25	2,81±0,36	3,92±0,41**	2,26±0,24
III група	2,64±0,35	3,92±0,41**	4,58±0,53**	4,28±0,47**
Фосфоліпіди, г/кг тканини				
I група	5,56±0,18*	6,98±0,27**	7,26±0,32**	6,08±0,28
II група	6,42±0,23	6,63±0,26	7,11±0,29**	6,31±0,31
III група	5,38±0,31*	5,26±0,23	5,42±0,22	6,11±0,25
Співвідношення, фосфоліпіди/ загальні ліпіди, %				
I група	75,5±2,9	75,2±2,8	65,2±2,2**	67,8±2,7
II група	76,2±2,8	70,2±3,0	64,5±2,5**	73,6±3,1
III група	67,4±3,5*	57,2±2,2**	54,4±1,9**	58,8±2,2**

Примітка. Тут і в таблиці 2: * – зміни достовірні відносно дорослих тварин;
** – зміни достовірні стосовно щурів контрольної групи.

Таблиця 2 – **Показники ліпопереокиснення в печінці тварин різних вікових періодів з токсичним ураженням тетрахлорметаном**

Біохімічні показники	Контроль (n=10)	Введення тетрахлорметану		
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Гідроперекиси ліпідів, ум. од/г тканини				
I група	1,65±0,141,5	2,42±0,16**	3,43±0,16**	2,46±0,12**
II група	1,55±0,13	2,36±0,15**	3,26±0,18**	2,11±0,19
III група	1,08±0,10*	1,16±0,09	2,15±0,12**	2,36±0,13**
ТБК-реагуючі продукти, нмоль/г тканини				
I група	3,76±0,28	5,56±0,30**	6,47±0,36**	5,26±0,28**
II група	3,53±0,24	4,58±0,26**	6,28±0,41**	4,18±0,30
III група	3,11±0,18	3,00±0,22	5,86±0,29**	5,82±0,31**
Шифові основи, ум. од./ мг ліпідів				
I група	2,54±0,20*	3,88±0,29**	4,65±0,35**	3,41±0,21**
II група	2,51±0,22	3,16±0,31	3,36±0,30**	2,95±0,30
III група	2,44±0,20	3,71±0,29**	5,17±0,31**	6,56±0,42**

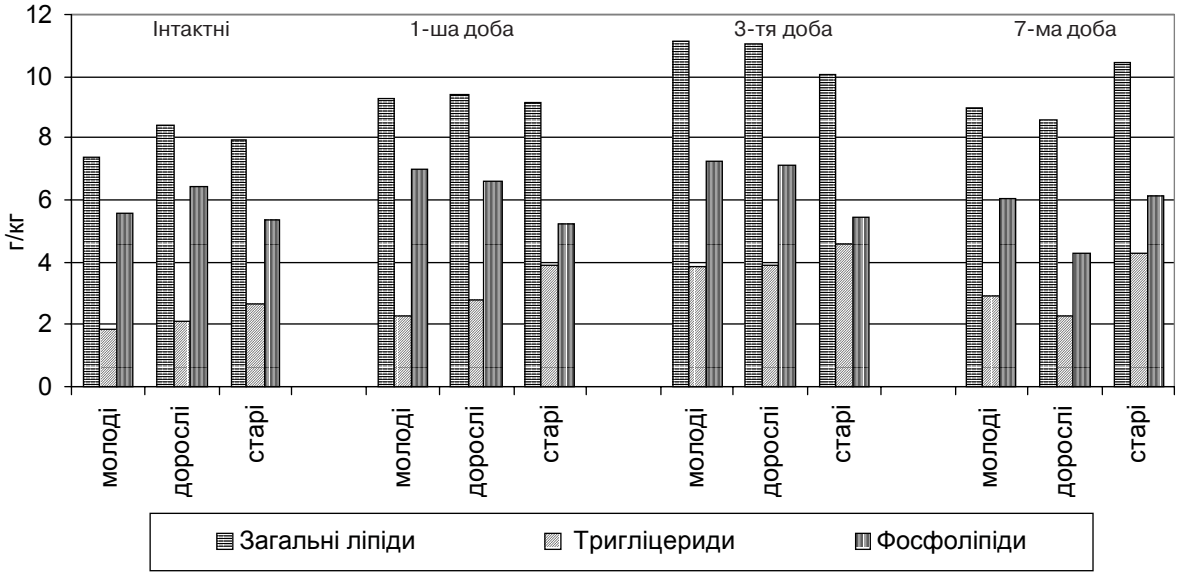


Рис. 1. Співвідношення різних форм ліпідів у печінці тварин різних вікових періодів з токсичним ураженням тетрахлорметаном.

ВИСНОВКИ. 1. Введення тетрахлорметану призводить до порушення ліпідного статусу печінки – спостерігається підвищення вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеринів у тварин усіх вікових періодів, а інтенсивність їх накопичення, співвідношення різних форм ліпідів мають вікові особливості.

2. Відсутня чітка залежність між активністю процесів ліпопереокиснення та показниками порушення ліпідного обміну, що, очевидно, пов'язано з особливостями функціонування системи антиоксидного захисту у тварин різних вікових періодів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.

2. Арчаков А.И., Карузина И.И. Молекулярные механизмы взаимодействия CCl_4 с мембранами эндоплазматического ретикулума печени // Усп. гепатол. – Рига, 1973. – Вып. 4. – С. 39-59.

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

4. Гедулина Б.Р., Залумане В.К. Влияние аллилового спирта на метаболизм желчных кислот и ультраструктуру клеток печени крыс // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1982. – № 3. – С. 53-57.

5. Лобановская Ж.Л., Силонова Г.И., Селицер И.С. Изменение показателей липидного обмена сыворотки крови при острых гепатитах // Лаб. дело. – 1989. – № 9. – С. 522-529.

6. Пентюк А.А., Гуцол В.И., Ячковлева О.А. и др. Определение фосфолипидов по образованию

гидрофобного комплекса с ферротиоцианатом аммония // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 457-459.

7. Эрлете Д.Л., Горштейн Э.С., Дудник Л.Б. и др. 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: Знатне, 1987. – С. 136-141.

8. Clark D.A., Leader G.A., Emmtt L.F. et al. Changes in lipids of rat liver after hydrasine injection // Biochem. Pharmacol. – 1970. – **19**, № 5. – P. 1743-1752.

9. Tappel A.L. Pathology of Cell Membranes. – New York, 1975. – 150 p.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО СТАТУСА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

И.Н. Клищ, М.М. Корда, К.А. Посохова, С.И. Шкробот
ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

На модели токсического поражения печени тетрахлорметаном исследовано концентрации общих липидов, триацилглицеридов, фосфолипидов, соотношение липид/белок и фосфолипиды/общие липиды, а также показатели ПОЛ в печени крыс разных возрастных периодов: полового созревания (молодых, 3-месячных), половозрелых (взрослых, 8-10-месячных) и старых (18-24-месячных). Установлено, что введение тетрахлорметана приводит к нарушению липидного статуса печени – наблюдается повышение содержания общих липидов, триацилглицеридов, а интенсивность их накопления, а также соотношение разных форм липидов, имеют возрастные особенности. Отсутствует четкая зависимость между активностью процессов липопереокисления и показателями нарушения липидного обмена, что связывают с особенностями функционирования системы антиоксидной защиты у животных разных возрастных периодов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **токсическое поражение печени, тетрахлорметан, липиды, процессы липопереокисления.**

AGE PECULIARITIES OF LIPID STATUS OF RAT LIVER AT TOXIC DAMAGE BY TETRACHLORMETHANE

I.M. Klishch, M.M. Korda, K.A. Posokhova, S.I. Shkrobot
TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

On the model of toxic damage of liver by tetrachlormethane, it was explored the concentrations of general lipids, triacylglycerids, phospholipids, correlation lipid/protein and phospholipid/general lipids, and also indices POL in rats' liver of different age periods: period of pubescence (young, 3 month old), puberal (adults, 8-10 month old) and old (18-24 month old). It was determined, that the injection of tetrachlormethane causes the violation of the lipid status of liver – rising of the content of general lipids and triacylglycerids is observed, and its intensity, and also correlation of the different kinds of lipids have the age features. In the activity of lipoperoxidation processes it hasn't been found distinct dependence at indices of violation of lipid metabolism, which is connected with features of functioning of antioxidant system of protection in animals of different age periods.

KEY WORDS: **toxic defeat of liver, tetrachlormethane, lipids, lipoperoxidation.**

Отримано 23.11.2003 р.

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

УДК 616-005.1-08

ВПЛИВ СТАНУ АДАПТАЦІЇ НА ХАРАКТЕР І СИЛУ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ РІВНЕМ УРИКЕМІЇ ТА ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОСТАЗУ І ЕРИТРОНУ

Б.І. Аксентійчук
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ, КИЇВ
ЗАТ "ТРУСКАВЕЦЬКУРОРТ", ТРУСКАВЕЦЬ

Шляхом зіставлення стану адаптації, з одного боку, та коефіцієнтів кореляції між вмістом у плазмі сечової кислоти і параметрами гемостазу та еритрону, з іншого, виявлено три паттерни кондиціонування констеляцією головних адаптивних гормонів спряження урикемії з параметрами згортання крові та еритрону.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **адаптація, гемостаз, еритрон, урикемія, кореляція.**

У попередньому повідомленні [1, 2] нами викладено результати дослідження взаємозв'язків між рівнем урикемії і параметрами гемостазу та вплив на них бальнеотерапії на курорті Трускавець, основу якої складає пиття біоактивної води "Нафтуся".

Зіставлення рівнів урикемії, кардинального параметра тромбофілії – толерантності плазми до гепарину (ТПГ) та їх динаміки дало підставу виділити три типи детермінації другого параметра першим. Перший тип характеризується, з одного боку, відчутними, а з іншого двофазними змінами тромбофілії у відповідь на зміни рівня урикемії. При другому типі як міра детермінації, так і її двофазність виражені помірно, тоді як при третьому – детермінація практично відсутня. Отже, констатовано наявність осіб високочутливих, помірночутливих і нечутливих стосовно тромбофілії до змін рівня урикемії.

Метою даного дослідження є аналіз впливу на характер і силу взаємозв'язків між урикемією та параметрами гемостазу й еритрону стану адаптації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження були 115 ліквідаторів аварії на ЧАЕС віком 30-50 років, які лікувалися на курорті Трускавець від хронічних захворювань органів сечовиділення і травлення. Вміст у плазмі сечової кислоти визначали методом рефлометрії на аналізаторі "Reflotron". З метою інтегральної оцінки гормональної констелляції здійснювали типування загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО) за Е.Б. Гаркави и др. [5] та їх квантифікацію індексом адаптації Поповича (ІАП) [7, 8, 9].

Про стан первинного гемостазу судили за вмістом в крові тромбоцитів, І фазу вторинного гемостазу (протромбіноутворення) оцінювали за активованим каоліном часом рекальцифікації плазми (КЧРП), ІІ фазу (тромбіноутворення) – за протромбіновим індексом, ІІІ фазу (фібриноутворення) – за вмістом в плазмі фібриногену А та Б, антикоагулянтно-прокоагулянтний баланс – за толерантністю плазми до гепарину (ТПГ). Визначали також гематокрит. Про стан еритрону судили за вмістом гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів та загального білірубіну. Користувалися уніфікованими методиками [3, 4, 6].

Кореляційний аналіз проведено за допомогою програми Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У 35,7 % обстежених ліквідаторів констатовано ЗАРО підвищеної активації (ПА) низьких рівнів реактивності (НРР), що, як показано нами раніше [7], характеризується рівнем тироксинемії в межах 146-164 нМ/л, Na/K-коефіцієнта плазми – 27-33,5, екскреції із сечею 17-ОКС – 7,8-16,8 мкМ/добу, 17-КС – 45-66 мкМ/добу, вмістом лімфоцитів у лейкограмі периферичної крові – 34,0-43,5 % з наявністю так званих елементів напруження (здебільшого моноцитопенії), що відображає дисгармонію у функціонуванні головних адаптивних залоз. Натомість гармонійна, тобто без елементів напруження,

© Б.І. Аксентійчук – к.м.н., 2003.

ЗАРО ПА (інакше – високих рівнів реактивності), з аналогічною гормональною констеляцією і високим коефіцієнтом її гармонії (0,918 проти 0,333), констатована лише у 15,7 % осіб. Рівень урикемії в I групі склав пересічно (270±16) мкМ/л, у II – (349±48) мкМ/л, тобто 69 і 89 % середньої статево-вікової норми (ССВН) – 390 мкМ/л. Між крайніми ЗАРО, оціненими ІАП, відповідно, у 1,3 і 5,5 одиниць ГКУ (Гаркаві-Квакіної-Уколової), розміщені реакції переактивації (ПерА, 1,7 од.), тренування (Т) НРР (2,1 од.) і спокійної активації (СА) НРР (2,7 од.). ЗАРО ПерА (21,7 % осіб) характеризується тироксинемією в межах 100-121 нМ/л, Na/K-коефіцієнтом – 36-44, екскрецією 17-ОКС – 4,8-7,2 мкМ/добу, 17-КС – 34-55 мкМ/добу, лімфоцитозом – понад 44 %. Рівень урикемії при цьому склав (396±54) мкМ/л (102 % ССВН). Для ЗАРО Т НРР (10,4 % осіб) відповідні параметри становлять 85-104 нМ/л; 28-32; 10,4-16,0 мкМ/добу; 42-62 мкМ/добу; 21-27 %; (340±46) мкМ/л; а для ЗАРО СА НРР (16,5 % осіб) – 120-139 нМ/л; 31-38; 4,4-9,0 мкМ/добу; 44-65 мкМ/добу; 28-33 %; (300±21) мкМ/л.

Отже, обстежений контингент у цілому характеризується високою частотою патологічних (57,4 %) і преморбідних (26,9 %) ЗАРО, що свідчить про дизадаптоз. Це поєднується з гіпоурикемією, рідше – нормальним рівнем сечової кислоти в плазмі. Висновки узгоджуються з попередніми даними Трускавецької бальнеологічної школи [9].

Методом графічного аналізу, який полягає у відкладанні по осі абсцис координатної площини ln ІАП, а по осі ординат – коефіцієнтів кореляції між урикемією і тим чи іншим параметром гемостазу та еритрону, виявлено три паттерни кондиціонування станом адаптації, тобто гормональною констеляцією, характеру (знак r) та сили (модуль r) модулюючої дії сечової кислоти на системи згортання крові.

Для першого паттерну (рис. 1) характерні відсутність кореляції за умов песимальної ЗАРО ПА НРР, поява слабких прямих зв'язків при підвищенні ІАП з наступною їх інверсією за умов преморбідної ЗАРО Т НРР. Подальше збільшення ІАП супроводжується появою прямих середніх і сильних зв'язків, які в стані ЗАРО ПА ВРР зникають, трансформуючись при максимальному ІАП у інверсні.

Другий паттерн (рис. 2) насправді є дзеркальним відображенням першого, тобто коливання r здійснюється антифазно.

Третій паттерн характеризується загалом меншим розмахом відхилень значень r від 0, і лише при максимальному ІАП констатовано сильні інверсні зв'язки (рис. 3).

З метою інтегральної оцінки міри спряження урикемії з гемостазом та еритроном було вирахувано середньоквадратичні модулі r для 8 параметрів гемостазу та 4 параметрів еритрону.

Констатовано (рис. 4), що в стані песимальної адаптації спряження урикемії з гемостазом відсутнє, натомість воно має місце за умов ЗАРО переактивації та дисгармонійного тренування. За інших ЗАРО з вищими ІАП детермінація урикемією параметрів гемостазу знову сходить нанівець, і лише максимальний ІАП асоціюється з максимальною мірою детермінації. Стосовно системи еритрону виявлено тільки одну суттєву відмінність – наявність детермінації її параметрів урикемією також за умов песимальної ЗАРО.

Інший підхід дозволяє виявити роль рівня тромбофілії, вирахуваного за принципом А.Й. Грицюка [6] в модифікації Трускавецької бальнеологічної школи [9], у спряженні урикемії

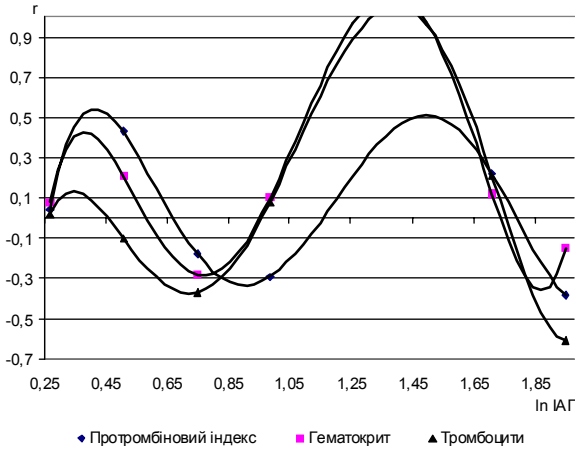


Рис. 1. Перший паттерн кондиціонування станом адаптації взаємозв'язків між урикемією та параметрами гемостазу і еритрону.

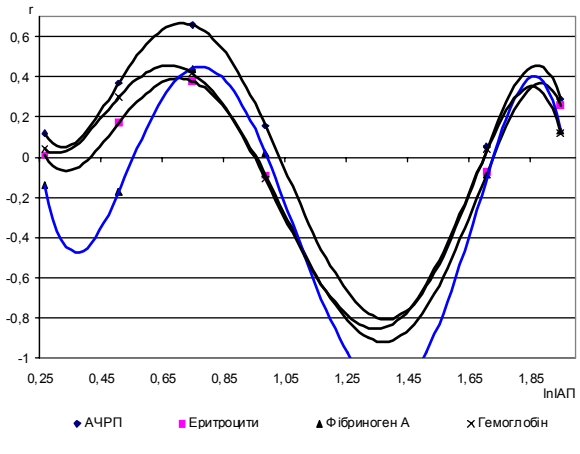


Рис. 2. Другий паттерн кондиціонування станом адаптації взаємозв'язків між урикемією та параметрами гемостазу і еритрону.

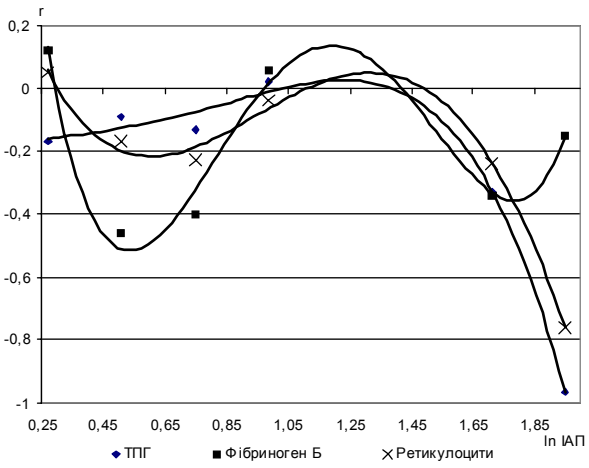


Рис. 3. Третій паттерн кондиціонування станом адаптації взаємозв'язків між урикемією та параметрами гемостазу і еритрону.

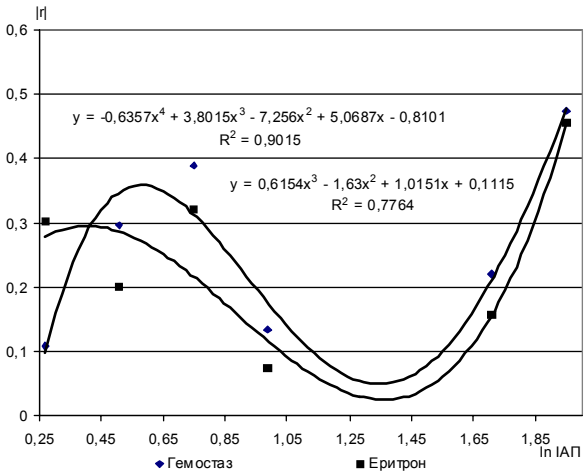


Рис. 4. Кондиціонування станом адаптації спряження урикемії з параметрами гемостазу і еритрону .

з параметрами гемостазу й еритрону. Констатовано чітку інверсну залежність між індексом тромбофілії та середньоквадратичним коефіцієнтом кореляції рівня сечової кислоти в плазмі з параметрами еритрону. Натомість стосовно параметрів гемостазу залежність пряма, проте слабовиражена (рис. 5).

Біохімічною основою дії сечової кислоти на параметри гемостазу, слід гадати, є вплив на інтрацелюлярний рівень ц-АМФ через модуляцію активності фосфодіестерази, як це добре відомо відносно метилксантинів. При цьому клітинами-мішенями можуть бути тромбоцити, лейкоцити, еритроцити й ендотеліоцити судинної стінки, тобто учасники процесів гемостазу. Здатність перелічених клітин виділяти і прокоагулянти, і антикоагулянти, як синхронно, так і асинхронно, залежно від конкретної гемостазо-гомеостатичної ситуації [4, 6], зумовлює різновираженість та різноспрямованість взаємозв'язків між урикемією і тромбофілією. На

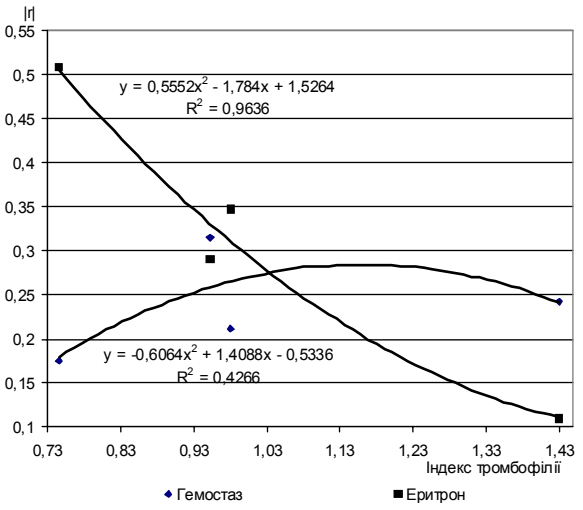


Рис.5. Кондиціонування рівнем тромбофілії спряження урикемії з параметрами гемостазу і еритрону.

користь цього припущення свідчать дані про здатність метилксантинів і катехоламінів, ефекти яких реалізуються за участі ц-АМФ, одночасно підвищувати коагуляційний і фібринолітичний потенціали крові; про чергування ознак гіперкоагуляції і гіпокоагуляції під час стресу у хворих на НЦД гіпертензивного типу та гіпертонію [6].

Суть кондиціонування станом адаптації спряження урикемії з гемостазом і еритроном полягає у варіативності пермісивного ефекту констеляції кортикостероїдів на катехоламіни, а також параметри ліпідного обміну.

Відомо, що в жінок з прееклампсією, яка супроводжувалася редукцією часу продукції тромбоцитів (РРТ), порівняно з нормальною вагітністю, виявлено високу кореляцію між РРТ і урикемією (r=0,79) з одного боку та між РРТ і коефіцієнтом VIIIrAg/VIIIc (r=0,87) – з іншого. Разом із тим, у здорових добровольців ні індукція гіперурикемії прийманням РНК, ні її редукція алопуринолом не корелювали значною мірою з агреабільністю тромбоцитів.

Заслуговує на увагу і припущення про участь як посередників ліпідів, рівень яких теж регулюється через ц-АМФ. Відомо, що в осіб з несприятливим ліпідним профілем (гіперхолестеролемія і дисліпідемія) водночас мають місце гіперфібриногенемія і гіперурикемія, а поліпшення його під впливом фенофібрату (зменшення рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, підвищення вмісту ліпопротеїдів високої щільності) супроводжується зниженням урикемії і фібриногенемії.

ВИСНОВОК. Характер і сила взаємозв'зку між урикемією та параметрами гемостазу й еритрону залежить від стану адаптації організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксентійчук Б.І. Роль сечової кислоти у ефектах бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри гемостазу // Галиц. лік. вісн. – 2002. – № 2. – С. 5-7.

2. Аксентійчук Б.І. Роль сечової кислоти у механізмах лікувально-профілактичної дії бальнеочинників курорту Трускавець: Матер. II конф. Асоціації учених м. Трускавця. – Трускавець, 2002. – С. 10-15.

3. Баркаган З.С., Личов В.Г. Методи визначення показників системи гемостазу. В кн.: Клінічна лабораторна діагностика. – К.: Вища школа, 1994. – С. 291-373.

4. Братчик А.М., Веремеенко К.М., Бокарев И.М., Ена Я.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.

5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростов. ун-та, – 1990. – 224 с.

6. Грицюк А.Й., Амосова К.М., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология.- К.: Здоров'я, 1994. – 256 с.

7. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС / За ред. І.Л. Поповича – К.: Комп'ютерпрес, 2000. – 117 с.

8. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1976. – 192 с.

9. Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. та ін. Чорнобиль, імунітет, нирки. -К.: Комп'ютерпрес, 2001. – 210 с.

ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ АДАПТАЦИИ НА ХАРАКТЕР И СИЛУ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ УРОВНЕМ УРИКЕМИИ И ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОСТАЗА И ЭРИТРОНА

Б.И. Аксентийчук

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. О.О. БОГОМОЛЬЦА НАН УКРАИНЫ, КИЕВ

ЗАТ "ТРУСКАВЕЦКУРОРТ", ТРУСКАВЕЦ

Резюме

Путем сопоставления состояния адаптации, с одной стороны, и коэффициентов корреляции между содержанием в плазме мочевой кислоты и параметрами гемостаза и эритрона, с другой стороны, выявлено три паттерна кондиционирования констелляцией главных адаптивных гормонов сопряжения урикемии с параметрами свертывания крови и эритрона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **адаптация, гемостаз, эритрон, урикемия, корреляция.**

THE INFLUENCE OF ADAPTIVE STATUS ON CHARACTER AND POWER OF RELATIONSHIPS BETWEEN URICEMIA AND PARAMETERS OF HEMOSTASIS AND ERYTRONE

B.I. Aksentiychuk

INSTITUTE OF PHYSIOLOGY BY O.O. BOHOMOLETS OF NAS OF UKRAINE, KYIV

JSC "TRUSKAVETS-RESORT", TRUSKAVETS

Summary

By comparison of adaptive status and indices of correlation between uric acid level in plasma and parameters of hemostase and erytrone there were detected three patterns of conditionering of connection of uricemia with parameters of blood coagulation and erytrone by constellation of main adaptive hormones.

KEY WORDS: **uricemia, adaptive status, parameters of hemostasis and erytrone, correlation.**

Отримано 29.11.2002 р.

Адреса для листування: *Б.І. Аксентійчук, вул. Біласа, 12, Трускавець, Львівська обл., Україна.*

УДК 615.322:547.98:577.127.4:577.121.7:616.36-002

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО СКЛАДУ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ АНТИПЕРОКСИДНОЇ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ

Т.С. Сахарова, Ю.В. Нікітченко, В.М. Дзюба
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Проведено порівняльне дослідження коригувального впливу препаратів на основі дубильних речовин та біофлавоноїдних препаратів на активність ферментів антиперекисного захисту в умовах гострої інтоксикації печінки білих щурів тетрахлорметаном. Встановлено, що найвиразніша здатність до нормалізації активності глутатіонредуктази притаманна елаговій кислоті, а GPO-протекторна дія – альтанові, діючими речовинами яких є елаготаніни. Висловлено припущення про можливі механізми реалізації вказаних ефектів досліджуваних препаратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **дубильні речовини, біофлавоноїди, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидний захист, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза.**

ВСТУП. Відомо, що під час інтенсифікації патологічного ліпопереокиснення (ПОЛ) захист клітини від руйнівної дії вільнорадикальних продуктів забезпечується функціонуванням багатокомпонентної ферментативної і неферментативної антиоксидної системи (АОС) [2, 8]. Так звана друга лінія ферментативної АОС представлена глутатіонпероксидазою (GPO), якій належить провідна роль у знешкодженні пероксиду водню та гідроперекисів ненасичених жирних кислот. Функціонування GPO щільно спряжене з ферментом глутатіонредуктазою (GR), яка регенерує глутатіон у складі GPO (GSSG → GSH). Це так званий глутатіоновий редокс-цикл, для рециклювання якого необхідні екзогенні донатори водню [4]. Роль відновлювальних еквівалентів, які здатні забезпечувати дієспроможність ферментативних та неферментативних протонзалежних систем, можуть відігравати рослинні поліфенольні сполуки [1, 2, 8]. У зв'язку із зазначеним, уявлялось доцільним визначити особливості коригувального впливу рослинних поліфенольних сполук з групи дубильних речовин на функціонування глутатіонової антипероксидної ферментативної системи в умовах моделювання аномальної ліпопероксидації порівняно з відомими представниками зазначеного фітохімічного класу з групи біофлавоноїдів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обрані для дослідження оригінальні субстанції препаратів дубильних речовин альтану і елагової кислоти вилучено із суплідь вільхи клейкої та сірої (Alnus glutinosa L., Alnus cinerea L.) родини березових (Betulaceae). Субстанція елагової кислоти представлена переважно однойменною індивідуальною речовиною, основним діючим компонентом субстанції альтану є альнітаніни – діефіри елагової кислоти з моносахаридами. Як препарати порівняння було використано відомі вітчизняні препарати біофлавоноїдного складу – кверцетин та силібор [6].

Стан патологічної гіперактивації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відтворювали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у статевозрілих білих щурів масою 180-200 г [3]. Тварин поділили на 6 груп: 1 – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (тварини з гепатитом без лікування, яким однократно вводили 50 % масляний розчин тетрахлорметану у дозі 0,7 мл/100 г маси тіла); 3, 4, 5, 6 – щури з гепатитом, яким на тлі тетрахлорметану перорально вводили досліджувані препарати в умовно-терапевтичних дозах: альтан та елагову кислоту – у дозі 1 мг/кг,

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

кверцетин – 5 мг/кг, силібор – 25 мг/кг. Через 24 год здійснювали евтаназію щурів усіх дослідних груп під ефірним наркозом та вилучали печінку, яку гомогенізували для біохімічного дослідження. Глутатіонпероксидазну активність визначали спектрофотометрично при 340 нм у реакційному середовищі, яке містило 50 мМ K^+-, Na^+-фосфатний буфер (pH-7,4), 1 мМ ЕДТА, 0,15 мМ NADPH, 1 мМ відновленого глутатіону (GSH), 1,2 мМ гідропероксид кумолу, 0,5 од./мл глутатіонредуктази дріжджів. Глутатіонредуктазну активність визначали також спектрофотометрично за зменшенням вмісту NADPH у реакційному середовищі такого складу: 50 мМ K^+-фосфатний буфер (pH 7,4), 1 мМ ЕДТА, 0,16 мМ NADPH, 1 мМ окиснений глутатіон (GSSG). Активність GPO та GR позначали у нмоль NADPH/мг білка за 1 хв [7]. Вміст білка у пробах визначали за методом Лоурі у модифікації Міллера [10]. Обробку даних здійснювали варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження впливу альтану, елагової кислоти, кверцетину та силібору на активність ферментів глутатіонового редокс-циклу в умовах гострого ушкодження печінки тетрахлорметаном представлені на рисунках 1, 2. Дані, наведені на рисунку 1, свідчать про різке пригнічення активності GPO, яке має достовірний стосовно інтактного контролю характер. Відомо, що за умови інтенсифікації ПОЛ активне функціонування ферменту супроводжується, з одного боку, поступовим виснаженням його мобільного пулу, а з іншого – інактивацією білкової частини ферменту під впливом продуктів вільнорадикального окиснення. Внаслідок цього визначаються гіпоферментемія GPO, накопичення окисненого глутатіону та змішаних дисульфідів глутатіону й білка, зниження рівня NADPH, а отже й зменшення активності глутатіонредуктази, що має місце у наших дослідах (рис. 2). Уведення тваринам дослідних груп препаратів дубильних речовин та біофлавоноїдних препаратів чинило модулювальну дію різнобічної спрямованості та вираження на активність як GPO, так й GR. Під впливом альтану нормалізація функціонування GPO відбувалась найвиразніше, хоча зміни не були достовірними, порівняно з контрольною патологією. Елагова кислота, навпаки, виявляла достовірно значущу, порівняно з контрольною патологією, здатність до нормалізації функції GR (рис. 2) та недостовірно коригувала активність глутатіонпероксидази. Ефективність впливу кверцетину на активність глутатіонових ферментів була подібною до такої у альтану (рис. 1, 2). Проте введення кверцетину хоча й сприяло відновленню активності глутатіонредуктази, вона все ще задишалася відмінною від інтактного контролю. Застосування силібору виявилося найнеефективнішим, оскільки не впливало на активність GPO, залишаючи її на рівні нелікованих тварин, та недостовірно відносно контрольної патології підвищувало активність GR. Виходячи з особливостей функціонування глутатіонпероксидази, можна припустити, що за умови гальмування ініціативних ланок вільнорадикального окиснення, які постачають

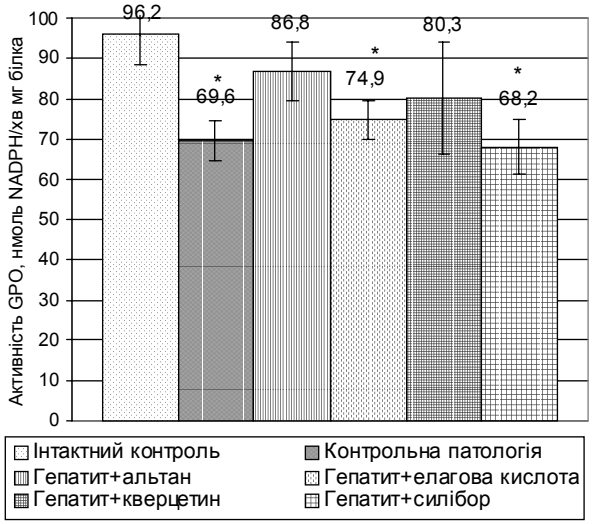


Рис. 1. Коригувальний вплив досліджуваних препаратів на активність глутатіонпероксидази.

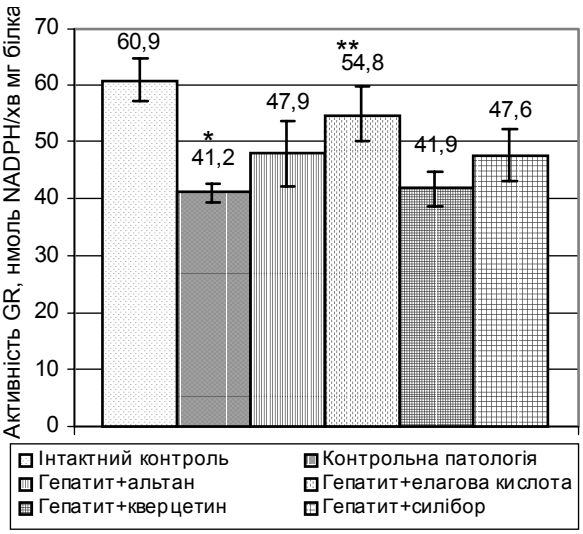


Рис. 2. Коригувальний вплив досліджуваних препаратів на активність глутатіонредуктази.

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

субстрати для дії означеного ферменту (органічні перекиси), витрачання її пулу буде стримуватися. Тобто засоби, яким властиві прямі антирадикальні властивості, зокрема відносно активних метаболітів кисню, забезпечуватимуть захист GPO. Із досліджуваних препаратів найвиразнішу GPO-протекторну дію проявляв елаготаніновмісний препарат альтан. У попередніх дослідах in vitro доведено наявність його потужного антирадикального ефекту. Так, у "ксантин-ксантиоксидазній" модельній системі генерації супероксиданіон-радикала [5] альтан у концентрації 4 мкг/мл пригнічував утворення $O_2^{\cdot-}$ на 61,9 %, елагова кислота у концентрації 24 мкг/мл мала активність 24,8 %, кверцетин та силібор помірно гальмували процес генерації супероксиданіону у діапазоні дуже низьких концентрацій (до 1 мкг/мл). За здатністю до перехоплювання гідроксильного радикала в модельному реакційному середовищі [9] досліджувані препарати можна розташувати таким чином: альтан>елагова кислота>кверцетин=силібор, що також підкреслює потужну антирадикальну дію альтану. При аналізі коригувального впливу досліджуваних препаратів на активність глутатіонредуктази особливої уваги заслуговує ефективність елагової кислоти. Оскільки функціональна активність GR перебуває у прямій залежності від забезпеченості гепатоцитів субстратами-відновлювачами, можна припустити, що елагова кислота активно використовується ферментативними системами як донор рухливих атомів водню, які містяться у її молекулі. Виходячи із зазначеного, менше вираження нормалізуючого впливу альтану, кверцетину та силібору на активність глутатіонредуктази визначається особливостями їхньої хімічної будови. У такому разі певним чинником зменшення ефекту можуть бути наявність ефірних зв'язків у молекулі альнітанінів альтану та кількість ОН-угрупувань у структурі біофлавоноїдів кверцетину та силібору.

ВИСНОВКИ. 1. На моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту доведено наявність коригувального впливу на активність ферментів антиперекисного захисту у альтану та елагової кислоти – препаратів на основі дубильних речовин.

2. Серед досліджуваних елаготаніновмісних та біофлавоноїдних препаратів найвиразніша GPO-протекторна дія притаманна альтану, що безпосередньо зумовлюється його потужним антирадикальним ефектом.

3. Найвиразнішу здатність до нормалізації активності глутатіонредуктази встановлено для елагової кислоти, що дозволяє припустити ймовірність активного використання рухливих атомів водню, що містяться у її молекулі, для забезпечення функціонування ферментативних систем відновлення глутатіону.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – **61**, № 1. – С. 74-80.

2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. Российской АМН. – 1998. – № 7. – С. 43-51.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 334-351.

4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Усп. соврем. биол. – 1993. – **113**, вып. 1. – С. 107-122.

5. Ланкин В.З., Гуревич С.И. Ингибирование переокисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) при экспериментальном злокачественном росте // Докл. АН СССР. – 1976. – **226**, № 3. – С. 705-708.

6. Лекарственные препараты Украины 1999-2000. – Харьков: Прапор, 1999. – **1**. – С. 554-556; **2**. – С. 467-468.

7. Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Свич И.В., Овсянников С.Е. Перекисное окисление липидов биомембран и его ферментативная регуляция при старении крыс // Укр. биохим. журн. – 1987. – **59**, № 2. – С. 50-57.

8. Byung Pal Yu. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev. – 1994. – **74**, № 1. – P. 139-162.

9. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Aruoma O.I. The

deoxyribose method: a simple “test-tube” assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals // Anal. Biochem. – 1987. – **165**, № 1. – P. 215-219.

10. Miller G.L. Protein determination for large numbers of samples // Anal. Chem. – 1959. – **31**, № 5. – P. 964-966.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО СОСТАВА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ АНТИПЕРОКСИДНОЙ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ

Т.С. Сахарова, Ю.В. Никитченко, В.Н. Дзюба
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Проведено сравнительное исследование выраженности корригирующего влияния препаратов на основе дубильных веществ и биофлавоноидных препаратов на активность ферментов антиперекисной защиты в условиях острой интоксикации печени белых крыс тетрахлорметаном. Установлено, что наиболее выраженная способность к нормализации активности глутатионредуктазы присуща эллаговой кислоте, а GPO-протекторное действие – альтану, действующие вещества которых представлены эллаготанинами. Высказано предположение о возможных механизмах реализации указанных эффектов исследуемых препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **дубильные вещества, биофлавоноиды, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.**

EXPERIMENTAL STUDY OF AN INFLUENCE OF PLANT POLYPHENOLIC PREPARATIONS ON FUNCTIONING OF ANTIPEROXYDATIVE ENZYMATIC SYSTEM OF A LIVER

T.S. Sakharova, Yu.V. Nikitchenko, V.N. Dziuba
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The comparative study of an expressiveness of corrective influence of ellagotannin’s and bioflavonoid‘s drugs on activity of enzymes of antiperoxide protection has been carried out in conditions of acute intoxication of white rats liver by tetrachlormethane. It was shown that the most expressed ability to normalization of glutathionreductase activity is inherent to Ellagic acid, and GPO-protective action – to Altan, active substances of which are submitted by ellagotannins. It has been stated the assumption of possible mechanisms of realization of the specified effects of the investigated drugs.

KEY WORDS: **tannin matters, bioflavonoids, lipoperoxidation, antioxidative protection, glutathionreductase, glutathionperoxydase.**

Отримано 19.09.2002 р.

Адреса для листування: *Т.С. Сахарова, ЦНДЛ, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельнікова, 12, Харків, 61002, Україна.*

УДК 616.127-007.17:577.175.522-085.874.24/.847

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТІВ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ З ДОДАТКОВИМ ВИКОРИСТАННЯМ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ, МАГНІТОЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ПРИ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

Ю.І.Сливка

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

В експерименті на білих щурах проведено порівняння додаткового використання немедикаментозних лікувальних засобів (магнітолазерного опромінення, електромагнітних хвиль міліметрового діапазону та ентеросорбції) в досліді на моделі адреналінової міокардіодистрофії. Показано, що найбільш доцільно застосовувати електромагнітні хвилі міліметрового діапазону в клініці для підвищення ефективності розвантажувально-дієтичної терапії в кардіологічних хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **адреналінова міокардіодистрофія, харчова депривація, магнітолазерне опромінення, електромагнітні хвилі міліметрового діапазону, ентеросорбція.**

ВСТУП. У роботах останніх років показано, що магнітолазерне опромінення (МЛО), електромагнітні хвилі міліметрового діапазону (ЕМХМД) та ентеросорбція модифікують вплив харчової депривації (ХД) на серце і можуть широко використовуватися в клініці внутрішніх хвороб [4, 5]. Тому проведено порівняльне дослідження впливу вказаних немедикаментозних лікувальних чинників у поєднанні з ХД для підвищення адаптаційних можливостей серцевого м'яза в умовах адреналінової міокардіодистрофії (АМД).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 190-210 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. У процесі роботи використано 291 тварину. ХД моделювали шляхом 6-добового повного голодування без обмеження води з наступним відновним харчуванням. АМД викликали одноразовим внутрішньочеревним введенням адреналіну гідрохлориду в дозі 0,5 мг/кг [7]. Тварин було поділено на такі групи: I – інтактні щури; II – тварини, які перебували в умовах ХД; III – тварини з АМД; IV – тварини, в яких розвиток АМД проходив на фоні ХД (модельна група); V – тварини, в яких розвиток АМД проходив на фоні ХД з додатковим застосовунням МЛО; VI – тварини, в яких розвиток АМД проходив на фоні ХД з додатковим використанням ЕМХМД; VII – тварини, в яких розвиток АМД проходив на фоні ХД з додатковим використанням ентеросорбенту "Полісорб". МЛО здійснювали шляхом опромінення vena caudata centralis в період ХД. Використовували напівпровідниковий генератор безперервної дії "Луч-2" (довжина хвилі – 0,82 мкм, потужність на виході світловода 35 мВт, величина індукції кільцевого феритового магніту типу МН-1 – 30-35 мТл, тривалість експозиції – 40 с, 6 сеансів) [5]. Опромінення ЕМХМД проводили в період ХД щоденно один раз за допомогою апарату "Поріг-3А" в безперервному режимі тривалістю 2 хв на точку С-7 (меридіан серця) [8]. Ентеросорбент "Полісорб" вводили в період ХД інтрагастрально з розрахунку 250 мг/кг [3]. Дослідження проводили на 3-тю, 6-ту і 14-ту доби експерименту. Вегетативний гомеостаз досліджували методом варіаційної пульсометрії. Проводили аналіз таких показників: мода (Mo), амплітуда моди (AMo), варіаційний розмах (BP), індекс напруження (IH) [2]. Стандартними методиками визначали: рівень ендогенної інтоксикації (EI) – за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП) на спектрофотометрі при довжині хвилі 254 і 280 нм, стан цитолітичних процесів в

© Ю.І.Сливка – к.м.н., 2003.

міокарді – за активністю АЛТ і АСТ у сироватці крові. Про енергетичні процеси в мітохондріях міокарда судили за динамікою інтенсивності поглинання кисню і параметрів спряження дихання і окисного фосфорилювання в мітохондріях серця щурів [9]. Морфометричні дослідження частин серця проводили за [1]. Показники центральної гемодинаміки вивчали методом реографії [6]. Визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), а також розраховували ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ), хвилинний об'єм крові (ХОК), серцевий індекс (СІ). Дослідження проводили на 3-й, 6-й і 14-й дні експерименту. Результати обробляли методом варіаційної статистики. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під барбаміловим наркозом. Усі експерименти проводили відповідно до правил використання лабораторних експериментальних тварин.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведені досліди показали різнопланові позитивні впливи додаткового застосування МЛО, ЕМХМД і ентеросорбенту "Полісорб" у комплексі з ХД при адреналіновому пошкодженні серця. Частота серцевих скорочень у процесі застосування додаткових патогенетичних засобів у всіх випадках зменшувалася, порівняно з результатами в модельній групі. Найбільш виражено це відбувалося під впливом ЕМХМД на 3-ту і 14-ту доби досліду. Скоротлива функція серця зазнавала таких змін (рис. 1). УІ при додатковому використанні МЛО був достовірно нижчим, порівняно з модельною групою, в період дослідження, що супроводжувався ХД (3-тя і 6-та доби). Введення полісорбу сприяло підвищенню УІ на 3-тю добу і його зниженню на 6-ту, порівняно із застосуванням інших патогенетичних засобів. Використання ЕМХМД покращувало знижену скоротливу функцію серця в процесі ХД. На закінчення експерименту показники УІ у всіх групах достовірно не відрізнялися від контролю. У всіх групах цей показник був вірогідно нижчим, ніж в модельній, де УІ перевищував контрольні цифри. Схожа динаміка спостерігалась і стосовно СІ.

Усі використані патогенетичні засоби знижували рівень ЕІ на 3-тю і 6-ту доби експерименту. Ефект від "Полісорбу" був найбільш вираженим, і рівень СМП при довжині хвилі 254 і 280 нм у цій групі був достовірно нижчим, ніж при застосуванні МЛО і ЕМХМД у ці ж терміни. До кінця експерименту вміст СМП при додатковому використанні МЛО, ЕМХМД чи "Полісорбу" не відрізнявся від показників контрольних і модельних груп (рис. 2, 3).

Порівнюючи дані морфометрії міокарда, видно, що лише "Полісорб" достовірно зменшував площу стінок і підвищував питому масу лівого та правого шлуночків у всі періоди дослідження, порівняно з модельною групою (рис. 4, 5). Проведені дослідження показали, що при додатковому використанні "Полісорбу" та ЕМХМД, порівняно із застосуванням МЛО, більш ефективно відбуваються зменшення ступеня дистрофічних, некробіотичних, інфільтративних, гемодинамічних розладів та відновлення ультраструктури серцевого м'яза.

Додаткове використання всіх перелічених патогенетичних засобів зсувало вегетативний баланс у парасимпатичну сторону. Причому ефект МЛО був більш вираженим на 3-тю і 6-ту доби дослідження, а ЕМХМД і ентеросорбції – на закінчення експерименту (рис. 6).

Біоенергетична функція мітохондрій кардіоміоцитів не змінювалася при додатковому застосуванні МЛО і нормалізувалася до кінця дослідження при використанні ЕМХМД та "Пполісорбу".

Підсумовуючи отримані результати, можна дійти такого висновку. Позитивний ефект застосування ентеросорбенту "Полісорб" пов'язаний з його детоксикаційною дією. На біоенергетичну функцію мітохондрій він фактично не впливає, але зменшує розширені внаслідок розвитку АМД камери шлуночків серця і сприяє швидшому відновленню структури міокарда.

У клінічній практиці складовим елементом розвантажувально-дієтичної терапії є гігієнічні процедури, що забезпечують виведення продуктів катаболізму з організму. Тому більшу нашу увагу привернуло використання як можливих засобів корекції МЛО та ЕМХМД, які, незважаючи на виражену інтоксикацію в експе-

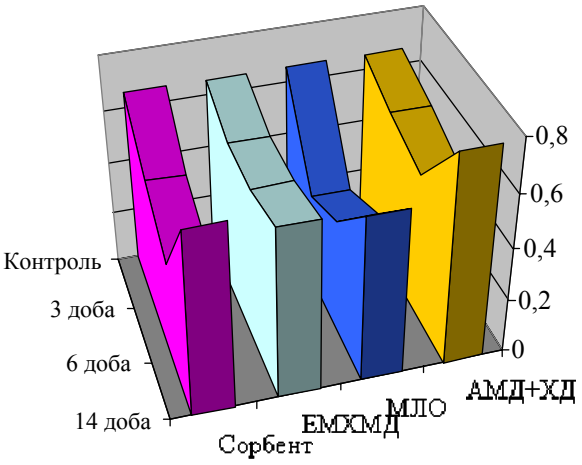


Рис. 1. Вплив МЛО, ЕМХМД і ентеросорбції на ударний індекс при АМД+ХД (л/кг).

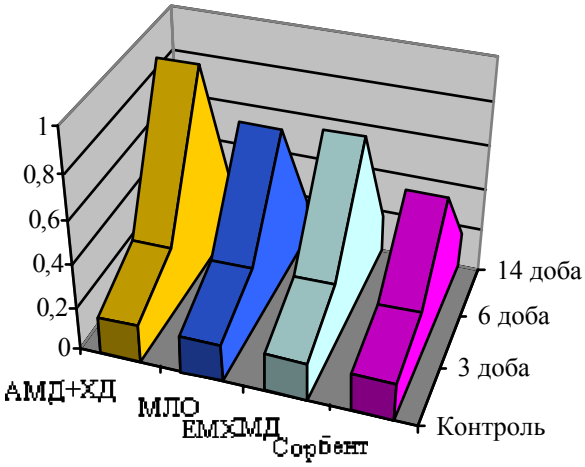


Рис. 2. Вплив МЛО, ЕМХМД і ентеросорбції на вміст СМП при довжині хвилі 280 нм за умов АМД+ХД (ум. од.).

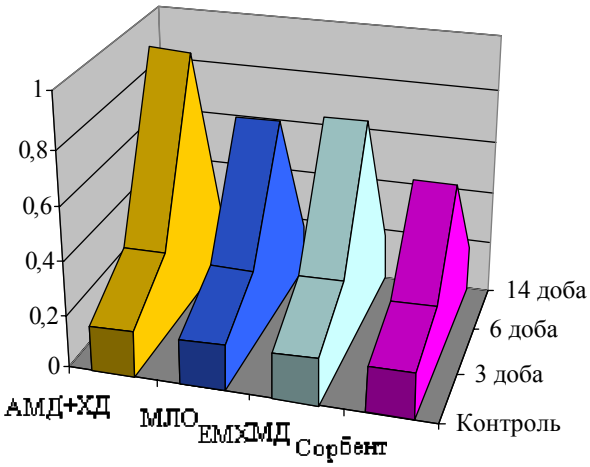


Рис. 3. Вплив МЛО, ЕМХМД і ентеросорбції на вміст СМП при довжині хвилі 254 нм за умов АМД+ХД (ум. од.).

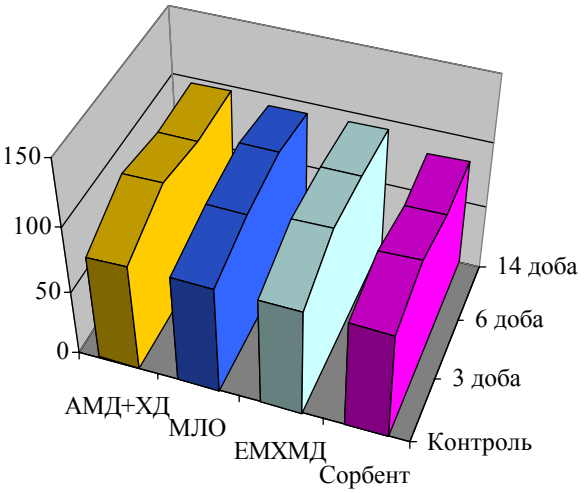


Рис. 4. Вплив МЛО, ЕМХМД і ентеросорбції на площу стінки лівого шлуночка при АМД+ХД (мм²).

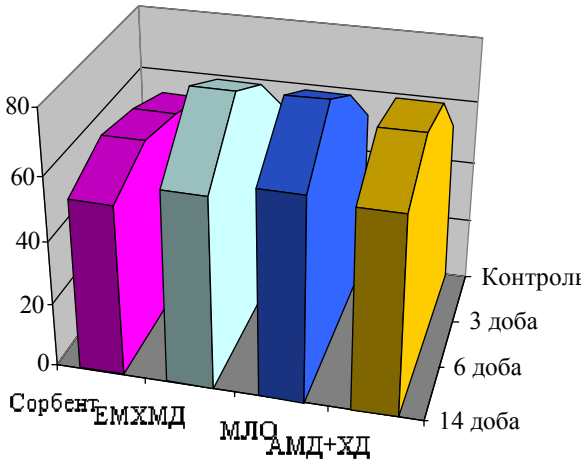


Рис. 5. Вплив МЛО, ЕМХМД і ентеросорбції на площу стінки правого шлуночка при АМД+ХД (мм²).

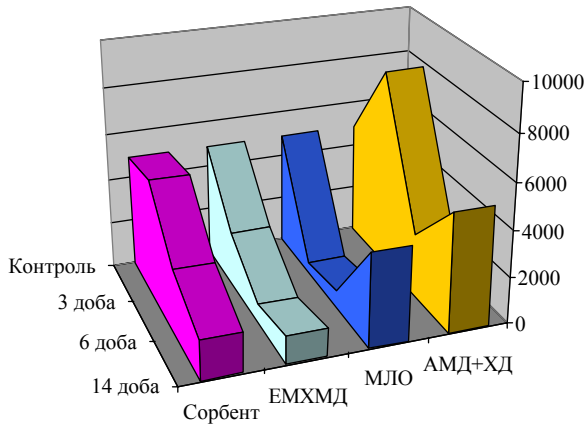


Рис. 6. Вплив МЛО, ЕМХМД і ентеросорбції на індекс напруги вегетативної регуляції серцевого ритму при АМД+ХД.

риментальних тварин, теж здатні позитивно впливати на показники, що визначалися, та покращувати відновлення структури міокарда. Разом із тим, негативним моментом застосування МЛО, на нашу думку, є зниження скоротливої здатності серця в період ХД (3-тя і 6-та доби експерименту). Враховуючи також те, що використання ЕМХМД краще, порівняно з МЛО, відновлювало структуру міокарда, скоротливу властивість лівого шлуночка та біоенергетичні процеси в мітохондріях кардіоміоцитів, є доцільним застосовувати ЕМХМД у поєднанні з розвантажувально-дієтичною терапією для лікування кардіологічних хворих.

ВИСНОВОК. Проведене порівняння додаткового використання немедикаментозних лікувальних засобів (магнітолазерного опромінення, електромагнітних хвиль міліметрового діапазону та ентеросорбції) в експерименті на моделі адреналінової міокардіодистрофії свідчить про доцільність використання електромагнітних хвиль міліметрового діапазону в клініці для підвищення ефективності розвантажувально-дієтичної терапії в кардіологічних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автанділов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 215 с.

2. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. – М.: Медицина, 1979. – 298 с.

3. Гнатюк М.С., Корсак В.І., Гнатюк Р.М. Ентеросорбенти в клінічній та профілактичній медицині. – Луцьк: Надстир'я, 1995. – 129 с.

4. Гнатюк М.С., Кузив П.П., Сливка Ю.И. Влияние пищевой депривации на развитие адреналиновой миокардиодистрофии в експерименте // Вісн. наук. дослідж. – 1997. – № 6-7. – С. 30-31.

5. Гнатюк М.С., Сливка Ю.І. Вплив ентеросорбції на стан серця щурів при харчовій депривації і адреналіновій міокардіодистрофії // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія: Медицина. – 2000. – Вип. 12. – С. 19-21.

6. Карпицкий В.В., Словесков С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Пат. физиол. и экпер. терап. – 1986. – № 1. – С. 74-77.

7. Маркова Е.А., Мисула И.Р. Показатели состояния перекисного окислення липидов в сердечной мышце взрослых й старых животных при развитии адреналиновой миокардиодистрофии // Пробл. старения й долголения. – 1992. – №1. – С. 14-16.

8. Островский А.Б., Воропаев С.Ф., Слуцкая Н.П. Влияние электроимпульсной терапии на процессы метаболизма сердечной мышцы // Труды Междунар. симп. "Миллиметровые волны нетепловой интенсивности в медицине". – М.: ИРЕ АН СССР, 1991. – Ч. 3. – С. 144-145.

9. Франк Г.М., Кондрашева Е.И., Мохова Е.И. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. – М.: Наука, 1973. – 221 с.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА, МАГНИТОЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

Ю.И. Сливка

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В эксперименте на белых крысах проведено сравнение дополнительного использования немедикаментозных лечебных средств (магнитолазерного облучения, электромагнитных волн миллиметрового диапазона и энтеросорбции) в опыте на модели адреналиновой миокардиодистрофии. Показано, что наиболее целесообразно применять электромагнитные волны миллиметрового диапазона в клинике для повышения эффективности разгрузочно-диетической терапии у кардиологических больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **адреналиновая миокардиодистрофия, пищевая депривация, магнитолазерное облучение, электромагнитные волны миллиметрового диапазона, энтеросорбция.**

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF FOOD DEPRIVATIONAND ADDITIONAL USING OF MICROWAVE RESONANCE THERAPY, MAGNETOLASER IRRADIATION AND ENTEROSORPTION AT EPINEPHRINE MYOCARDIODYSTROPHY

Yu.I. Slyvka

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY NAMED BY I. HORBACHEVSKY

Summary

In experiment on rats studied the comparative effect of microwave resonance therapy, magnetolaser irradiation and enterosorption on the model of ephynephrine myocardiodystrophy. It was shown that microwave resonance therapy might be effective in combination with long-term fasting in cardiological patients.

KEY WORDS: **ephynephrine myocardiodystrophy, food deprivation, magnetolaser irradiation, microwave resonance therapy, enterosorption.**

Отримано 25.11.2002 р.

Адреса для листування: *Ю.І. Сливка, кафедра шпитальної терапії № 2, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.*

УДК 615.21:547.831.] 012.1.

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 2-МЕРКАПТОХІНОЛІНУ

О.А. Бражко, Л.О. Омельянчик[1], І.Ф. Бєленічев, М.П. Завгородній
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ГУМАНІТАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ[1]

Проведено дослідження біологічної дії S-заміщених 2-меркаптохіноліну. Встановлено вплив природи замісника у карбоновому ланцюгу і карбоксильній групі на характер та силу фармакологічної дії. Показано перспективність пошуку в даному ряду сполук з антиоксидною та аналгетичною дією.

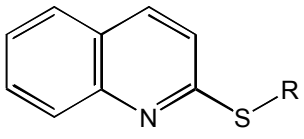
КЛЮЧОВІ СЛОВА: **2-меркаптохінолін, S-заміщені, біологічна активність, антиоксиданти, аналгетики.**

ВСТУП. Гетероциклічна система хіноліну з часу її відкриття і до сьогодні привертає до себе увагу багатьох дослідників. Перш за все похідні хіноліну відомі як антимікробні та протипаразитичні препарати [12]. Похідні цього азогетероциклу також проявляють протипухлинну, аналгетичну, фунгістатичну, нейротропну та інші види дії [1, 12]. Крім того, хінолінові сполуки використовуються як ветеринарні препарати, пестициди, барвники, аналітичні реагенти тощо [1].

Прогнозування біологічної активності серед 2-S-заміщених хіноліну за допомогою ЕОМ [13], а також проведення цілеспрямованого скринінгу 4-S-заміщених хіноліну [6], показали, що ці похідні хіноліну є перспективним класом сполук з антиоксидною, аналгетичною, нейротропною дією.

Продовжуючи пошук антиоксидних засобів серед похідних хіноліну, ми поставили за мету вивчити вплив замісників у меркаптогрупі 2-тіохіноліну на біологічну активність, оскільки відомо, що органічні сполуки, які мають у своїй структурі двовалентну сірку, є інгібіторами активних форм кисню, гідропероксидів ліпідів і вільних радикалів жирних кислот [8]. Було проведено дослідження гострої токсичності, антиоксидної та аналгетичної дії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На біологічну активність було досліджено 17 сполук похідних 2-меркаптохіноліну. Вони мають таку структуру:



1-17

1 – R=H; 2 – R=S-хіноліл-2; 3 – R=CH_3;
4 – S-R=SO_2CH_3; 5 – R=CH_2COOH;
6 – R=CH_2COONa; 7 – R=CH_2COO^- морфоліній;
8 – R=$CH_2COOC_2H_5$; 9 – R=$CH_2CONHNH_2$;
10 – R=$CH(CH_3)COOH$; 11 – R=$CH(CH_3)COONa$;
12 – R=CH_2CH_2COONa;
13 – R=$CH_2CH_2COO^-$ морфоліній;
14 – R=$CH_2CH_2COOC_2H_5$;
15 – R=$CH_2CH_2CONHNH_2$;
16 – R=$CH_2COC_6H_5$; 17 – R=$CH_2COC_6H_4NO_{2-n}$

Вивчення антиоксидної активності (АОА) речовин у дослідах in vitro було проведено на трьох моделях ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО): неферментативне ініціювання (НФІ), ферментативне ініціювання (ФІ), інгібування супероксидрадикалу (СОР). Неферментативне ініціювання ВРО моделювали у суспензії яйцевих ліпопротеїнів, додаючи солі заліза (II) [11]. Ферментативне ініціювання ВРО проводили у гомогенаті мозкової тканини білих щурів лінії Вістар, в який додавали надлишок нікотинамідаденіндинуклеотиду фосфату відновленого (НАДФ•Н) [11]. АОА оцінювали у відсотках гальмування утворення кінцевого продукту ВРО – малонового діальдегіду (МДА) [2].

Метод оцінки АОА на початкових стадіях розвитку ВРО проводили шляхом інгібування супероксидрадикала в реакції автоокиснення адреналіну в адренохром у лужному середовищі [10].

© О.А. Бражко – к.фарм.н., Л.О. Омельянчик – д.фарм.н., проф., І.Ф. Бєленічев – к.фарм.н., М.П. Завгородній, 2002.

Гостру токсичність визначали у дослідах на білих безпородних мишах масою 20-25 г за методом Кербера [4].

Аналгетичну дію визначали на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 190-240 г (по 7 тварин у кожній серії) на моделі "оцтовокислих судом" [9]. Судоми викликали внутрішньочеревним введенням розчину 0,75 % оцтової кислоти в об'ємі 1 мл на 100 г тварини (контрольна група). Іншій групі щурів внутрішньочеревно вводили сполуки за 30 хв до введення оцтової кислоти. За еталон порівняння було взято аналгін, який вводили внутрішньочеревно третій групі тварин за 30 хв до введення оцтової кислоти у дозі 50 мг/кг. Розрахунок кількості судом проводили за 15 хв після введення оцтової кислоти протягом 30 хв. За показник аналгетичної дії брали зниження кількості корчів відносно контролю. Речовини, які досліджувались, вводили у дозі 0,1 $ЛД_{50}$ у вигляді водної суспензії, яку стабілізували твіном-80, або у вигляді розчину (для водорозчинних сполук). Результати досліджень обробляли статистично. Достовірними вважали результати при $p<0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз результатів досліджень, наведених у таблиці 1, свідчить про те, що 2-S-заміщені хіноліну виявляють значну антиоксидну активність на всіх трьох моделях ініціації ВРО. Так, при НФІ з 17 досліджуваних сполук 14 речовин (82 %) за АОА перевищують дію еталонів порівняння – дибунолу і α-токоферолу. Значну антиоксидну (АО) дію проявляють 2-меркаптохінолін (1) і його окиснений аналог – 2-дихінолілсульфід (2), які за активністю переважають більшість інших досліджених речовин і еталонів порівняння на 20-50 %. Це пояснюється тим фактом, що сполуки 1 і 2 можуть легко утворювати радикали, подібні до тіофенолятних, які гальмують ініціювання ВРО в реакціях Фентона і Габера-Вейса [8]. Підтвердженням останнього є те, що заміна атома гідрогену на метильний радикал у меркаптогрупі (3) робить неможливим утворення тіофенолятних структур і призводить до значного зниження АОА. 2-Мезилхінолін (4), хоча і подібний за структурою до свого неокисненого попередника – 2-метилтіохіноліну (3), але проявляє значно більшу активність (на 29 %). Це підтверджує літературні дані про АО дію сульфоксидів і сульфонів [3]. Крім того, сполука 4 може бути хелатоутворювальним агентом і зв'язувати перемінні метали – проксиданти (в даному випадку іони заліза (II)) в достатньо стійкий п'ятичленний комплекс (рис. 1) та гальмувати ВРО в реакціях Фентона і Габера-Вейса.

(Хінолін-2-ілтіо)карбонові кислоти (5, 10) на моделі НФІ ВРО проявляють АОА, яка вища за активність еталонів порівняння на 20-30 %. Необхідно відзначити, що 2-(хінолін-2-ілтіо)-пропанова кислота (10) переважає на 10 % свій аналог за структурою – (хінолін-2-ілтіо)етанову кислоту (5), що, ймовірно, пов'язано з її кращою розчинністю в ліпофільних середовищах за рахунок карбонового ланцюга. АОА похідних (хінолін-2-ілтіо)карбонових кислот більше залежить від замісника в карбоксильній групі й менше – від розгалуження карбонового скелета. Серед функційних похідних (хінолін-2-ілтіо)карбонових кислот найбільшу активність проявляє гідразид 3-(хінолін-2-ілтіо)пропанової кислоти (15) – сполука з потенційно високими комплексоутворювальними і відновлювальними властивостями.

2-Фенацилтіохінолін (16) поступається за АОА близькій за структурою сполуці 5 на 24 %. Введення у фенацільний фрагмент n-нітрогрупи (17) призводить до незначного підвищення АОА.

На моделі ФІ із 17 досліджуваних сполук 14 речовин (82 %) за силою АО дії перевищують еталони порівняння – унітіол і метіонін. Як і на моделі НФІ, значну АОА виявляють сполуки 1 і 2. Виражену активність мають як (хінолін-2-ілтіо)карбонові кислоти (5, 10), так і їх функційні похідні – сіль (7), ефір (8), гідразид (15). 2-Фенацилтіопохідні (16, 17) на даній моделі на 12-18 % активніші, ніж на моделі НФІ.

S-заміщені 2-меркаптохіноліну досить активні відносно супероксидрадикала, але на цій моделі вони менш ефективні, ніж на моделях НФІ та ФІ. Так, із 17 досліджуваних сполук лише 4 (24,5 %) за силою АО ефекту перевищують препарат порівняння – сечовину (табл. 1). Результати досліджень показали, що найбільша здатність до інгібування супероксидрадикала характерна для 2-мезилхіноліну (4), який на 20-30 % переважає за АОА як інші S-заміщені, так і сечовину (табл. 1).

Вивчення гострої токсичності S-заміщених 2-меркаптохіноліну показало, що їх $ЛД_{50}$

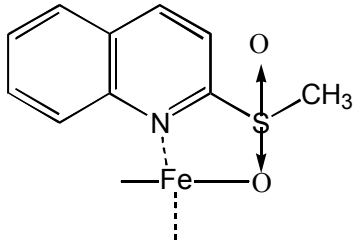


Рис. 1. Комплексоноутворювальні властивості 2-мезилхіноліну.

Таблиця 1 – **Біологічна активність S-заміщених 2-меркаптохіноліну**

Сполука	Fe^{2+}-ПОЛ		НАДФ•Н-ПОЛ		Інгібування СОР		$ЛД_{50}$, мг/кг	Зменшення кількості "корчів", %
	МДА, мкмоль/мл	АОА, %	МДА, мкмоль/мл	АОА, %	Оптична густина	АОА, %		
1	2,00±0,14	82	0,74±0,02	79	0,120±0,010	43	176,0±14,9	30,2
2	2,75±0,10	62	0,72±0,02	82	0,120±0,020	43	510,0±36,8	70,0
3	5,00±0,08	12	1,30±0,05	2	0,145±0,005	31	1310,0±76,8	43,0
4	3,81±0,08	41	0,95±0,03	35	0,080±0,004	62	605,0±44,3	81,0
5	3,00±0,13	44	0,88±0,03	59	0,14±0,02	33	162,5±13,3	55,2
6	2,77±0,11	62	0,87±0,02	60	0,155±0,030	26	75,0±4,3	12,3
7	3,15±0,10	52	1,07±0,06	31	0,160±0,020	24	74,0±7,9	11,7
8	2,86±0,11	59	0,80±0,04	71	0,130±0,020	36	77,5±6,5	33,3
9	3,61±0,09	39	0,96±0,06	47	0,145±0,005	30	69,0±8,2	60,7
10	2.54±0,10	68	1,71±0,02	84	0,13±0,005	36	175,0±21,9	8,0
11	3,68±0,08	38	1,11±0,07	25	0,155±0,02	26	370,0±40,0	відсутня
12	2,58±0,11	67	0,97±0,04	46	0,12±0,04	39	242,5±10,1	13,0
13	2,88±0,10	59	0,98±0,02	44	0,14±0,01	33	78,0±7,4	відсутня
14	3,89±0,13	32	1,00±0,03	41	0,145±0,005	30	68,5±5,6	44,0
15	2,17±0,13	77	0,87±0,02	60	0,130±0,005	36	68,0±7,7	відсутня
16	3,89±0,11	32	0,98±0,03	44	0,145±0,005	30	185,0±18,7	23,0
17	3,68±0,10	38	0,90±0,03	56	0,13±0,01	36	202,0±23,5	28,3
Інтакт	1,33±0,12	-	0,60±0,05	-	-	-	-	-
Контроль	5,11±0,31	-	1,28±0,07	-	0,210±0,005	-	-	-
Дибунол	3,68±0,05	37	-	-	-	-	-	
α-токоферол	4,42±0,12	20	-	-	-	-	-	-
Метіонін	-	-	1,03±0,04	28	-	-	-	-
Унітіол	-	-	1,00±0,06	32	-	-	-	-
Сечовина	-	-	-	-	0,130±0,004	38	-	-
Інтакт	1,00±0,09	-	0,42±0,07	-	-	-	-	-
Контроль	5,28±0,14	-	1,27±0,11	-	0,200±0,005	-	-	-
Аналгін	-	-	-	-	-	-	-	56,0

Примітка. Сполуки, що досліджувались, визначали у дозах: ФІ ВРО – 0,38 ммоль/л; НФІ ВРО – 1,5 ммоль/л; інгібування супероксидрадикала – 0,25 ммоль/л; дибунол, α-токоферолу ацетат, метіонін, унітіол, сечовину додавали у дозах 3,0; 2,5; 0,76; 0,76; 0,15 мг/л.

перебуває в досить широкому інтервалі доз (68-1310 мг/кг) і визначається як карбоновим ланцюгом, так і замісником у карбоксильній групі (табл. 1). Необхідно відзначити, що 2-меркаптохінолін у 2,5-8 разів більш токсичний, ніж подібні за структурою сполуки 2 і 3. Дослідження фізико-хімічних властивостей 2-меркаптохіноліну залежно від різних чинників, проведене нами раніше, показало, що існує таутомірна рівновага "2-меркаптохінолін – хінолінтіон-2" і в розчинах домінує тіонна структура [7]. Значна різниця $ЛД_{50}$ 2-меркаптохіноліну і модельних сполук 2 та 3 пояснюється тим, що значення $ЛД_{50}$ для сполуки 1 є спільним для меркапто- та тіонної форм і здебільшого відображає токсичність тіону. Але ці припущення потребують подальших досліджень, наприклад, вивчення гострої токсичності заміщених за хіноліновим циклом 2-меркаптохінолінів, вивчення $ЛД_{50}$ N-заміщених хінолінтіону-2. Окиснення 2-метилтіохіноліну (2) до сульфону (3) підвищує $ЛД_{50}$ в 2 рази. Серед S-карбоксіалкілпохідних 2-меркаптохіноліну найменш токсичні натрієві солі (хінолін-2-ілтіо)-пропанових кислот (11, 12).

На моделі "оцтовокислих корчів" виражену аналгетичну активність на рівні стандарт-препарату (аналгін) мають похідні (хінолін-2-ілтіо)-оцтової кислоти, сама кислота (5) та її гідразид (9). Також значну аналгетичну дію проявляють 2-метилтіохінолін (2) і його сульфон (4), які за впливом переважають інші досліджені сполуки і препарат порівняння – аналгін (табл. 1).

ВИСНОВКИ. 1. S-заміщені 2-меркаптохіноліну проявляють значну антиоксидну дію на трьох моделях ініціації вільнорадикального окиснення.

2. Аналіз залежності "структура – дія" показує, що на характер та силу біологічної активності впливають як природа алкільного радикала в карбоновому ланцюгу, так і замісники в карбоксильній групі.

3. S-заміщені 2-меркаптохіноліну перспективні як потенційні антиоксиданти й аналгетики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии. – М.: Медицина, 1989. – 300 с.

2. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-46.

3. Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Мазур И.А. Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств (обзор) // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1999. – Вип. 4. – С. 61-75.

4. Беленький М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медгиз, 1963. – 152 с.

5. Березовский В.А. Метод ускоренной статистической обработки по константной формуле: Сб. научн. тр. – Фрунзе, 1971. – С. 10-13.

6. Бражко О.А., Омельянчик Л.О., Бєленічев І.Ф. та ін. Дослідження біологічної дії 4-тіопохідних хіноліну // Мед. хім. – 2001. – **3**, № 1. – С. 20-23.

7. Бражко О. А. Синтез, свойства и биологическая активность 2-тио- и 4-тио-, 2-гидразино- и 4-гидразинохинолинов и их производных: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львов, 1989. – 20 с.

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

9. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.

10. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И. и др. Антирадикальная и антиокислительная активность производных 1,2,4-триазола и хиназолина при ишемии головного мозга // Укр. биохим. журн. – 1996. – **68**, № 1. – С. 100-104.

11. Коваленко С.І., Мазур І.А., Бєленічев І.Ф. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних N-(4-хіназоліл)аміно-арилкарбонових кислот // Вісн. фарм. – 1999. – № 20 (2). – С. 31-35.

12. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – М.: ООО "Изд-во Новая Волна", 2000. – Ч. 2. – 608 с.

13. Омельянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П. Прогнозування можливих видів біологічної дії серед N-, S-похідних хіноліну // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2000. – Вип. 4. – С. 145-146.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ S-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕРКАПТОХИНОЛИНА

А.А. Бражко, Л.А. Омельянчик[1], И.Ф. Беленичев, М.П. Завгородний
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГУМАНИТАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ[1]

Резюме

Проведены исследования биологического действия S-замещенных 2-меркаптохинолина. Установлено влияние природы заместителя в карбоновой цепи и карбоксильной группе на характер и силу фармакологического действия. Показана перспективность поиска в данном ряду соединений с антиоксидным и аналгетическим действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **2-меркаптохинолин, S-замещенные, биологическая активность, антиоксиданты, аналгетики.**

INVESTIGATIONS OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF S-SUBSTITUTES OF 2-MERCAPTOQUINOLINE

O.A. Brazhko, L.A. Omelyanchyk[1], I.F. Belenichev, M.P. Zavgorodniy
ZAPORIZHZHIAN STATE UNIVERSITY
ZAPORIZHZHIAN HUMANITARIAN UNIVERSITY[1]

Summary

The investigations of biological activity of 2-mercaptoquinoline S-substitutes have been conducted. Pharmacological screening shows, that substitutes in the carbonic chain and carboxylic group influence thecharacter and the force of biological activity. The perspective of search in this row of new compounds with antioxidant and analgetic activity has been shown.

KEY WORDS: **2-mercaptoquinoline, S-substitutes, biological activity, antioxidants, analgetics.**

Отримано 28.05.2002 р.

Адреса для листування: *О.А. Бражко, вул. Запорізького козацтва, 15, кв. 144, Запоріжжя, 69097, Україна.*

УДК 612.017.2:612.46:612.433.018]:0574:551.521.9

КОНВЕРСІЯ ТИРОКСИНУ ГОМОГЕНАТАМИ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО T_4- ТА T_3-ГІПЕРТИРЕОЗУ

С.І. Доломатов, А.І. Гоженко, В.А. Жуков, О.О. Доломатова
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Інкубація гомогенатів кіркової речовини нирок щурів, що протягом 7 діб отримували тироксин у дозі 100 мкг/кг маси тіла в присутності в інкубаційному середовищі тироксину (T_4), виявила більш високі темпи утилізації T_4 в групі T_4-гіпертиреоїдних тварин, порівняно з контрольними і T_3-гіпертиреоїдними. Разом із тим, при T_4-гіпертиреозі спостерігається суттєве зниження утворення T_3 в інкубаційному середовищі. Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що введення екзогеного тироксину викликає істотні зміни позатиреоїдних механізмів регуляції метаболізму гормонів щитоподібної залози.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **гіпертиреоз, обмін тиреоїдних гормонів, нирки, щури.**

ВСТУП. За даними літератури, основна частка йодтиронінів, що секретуються щитоподібною залозою ссавців, належить тироксину (T_4) – фізіологічно менш активному попереднику трийодтироніну [2]. При цьому задоволення фізіологічних потреб організму в трийодтироніні (T_3) здійснюється шляхом дейодування тироксину монодейодиназою 1-го типу, переважно в нирках і печінці. При застосуванні радіоізотопних методів дослідження було підтверджено, що основна ферментативна активність дейодиназ припадає на мікросомальну фракцію [11]. Встановлено також, що в нирках ссавців дейодиназа 1-го типу перебуває переважно на базолатеральному полюсі нефроцитів проксимального відділу нефрону [8]. Дані літератури свідчать про те, що існують незначні видові відмінності даного білка [6, 10]. Можливо, на інтенсивність реакції 5'-монодейодування тироксину прямий вплив спричиняє швидкість обмінних процесів в організмі [5]. Встановлено, що метаболізм тироксину монодейодиназою 1-го типу змінюється при гіпертиреоїдному стані [7], у зв'язку з чим було висунуто думку про те, що дана ферментна система є важливою ланкою регуляції тиреоїдного статусу організму [9]. Разом із тим, питання про стан активності конверсії T_4 за умов гіпертиреоїдного статусу організму вивчено недостатньо. Метою роботи було дослідження динаміки конверсії тироксину в трийодтиронін в присутності гомогенатів кіркової речовини нирок гіпертиреоїдних щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено з гомогенатами кіркової речовини нирок щурів, яким протягом 7 діб вводили тироксин (n=8) у дозі 100 мкг/кг або трийодтиронін (n=9) у дозі 20 мкг/кг маси тіла за добу порівняно з еутиреоїдними тваринами (n=11). Гормони вводили внутрішньошлунково у складі 1 % крохмального гелю, тварини контрольної групи одержували крохмальний гель, що не містив гормонів. Декапітацію щурів проводили під легкою ефірною анестезією. Гомогенати кіркової речовини нирок на 0,15 М фосфатному буфері (pH-7,4) отримували за допомогою скляних гомогенізаторів відразу після забою. До гомогенатів додавали розчин T_4 так, щоб концентрація в кінцевому об'ємі інкубаційного середовища складала 70 нмоль/л. Інкубацію проводили на водяній бані при температурі 37 °С протягом 10 і 60 хв. Концентрацію T_3 і T_4 в інкубаційному середовищі після центрифугування при 3000 об./хв (15 хв) визначали за допомогою стандартних наборів для імуноферментного аналізу. Концентрацію білка в інкубаційному середовищі визначали за Лоурі. На основі вмісту тироксину, трийодтироніну та білка в інкубаційному середовищі розраховували показник стандартизованої концентрації гормонів на 1 мг білка. Статистичний

© С.І. Доломатов, А.І. Гоженко – д.м.н., проф., В.А. Жуков, О.О. Доломатова, 2003.

аналіз результатів дослідження проводили з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблиці 1 наведено дані про стан катаболізму тироксину в присутності гомогенатів кіркової речовини щурів, які отримували T_4 або T_3. Аналіз вмісту гормонів у буферному розчині через 10 хв інкубації показав достовірно вищий (на 28,5 %) вміст T_4 в гомогенатах тканини щурів, які отримували трийодтиронін, порівняно з тваринами, яким вводили тироксин, і на 8 %, порівняно з контролем. Вміст T_3 в інкубаційному середовищі контрольної серії перевищував аналогічний показник на 25,5 % при введенні тироксину і на 19,1 % при введенні трийодтироніну. Стандартизація концентрацій T_3 і T_4 за концентрацією білка в інкубаційному середовищі підтвердила знижений рівень T_4 в тканині, отриманій від тварин, яким призначали тироксин, однак між контролем і T_3-гіпертиреоїдною серією достовірних відмінностей не виявлено. Стандартизований за білком рівень T_3 в середовищі через 10 хв інкубації був достовірно меншим від контрольних значень тільки у щурів, які отримували тироксин, а при T_3-гіпертиреозі виявлено тільки незначну тенденцію до зниження. Через 60 хв інкубації стандартизований показник T_3 для гомогенатів тканин тварин, яким вводили тироксин, був меншим від контрольних значень на 23,4 % ($p<0,05$). У T_3-гіпертиреоїдній серії за даним показником не виявлено статистично достовірних відмінностей, порівняно з іншими групами тварин. Зіставлення абсолютних значень зменшення концентрацій T_4 і T_3 в інкубаційному середовищі на часових відрізках 10 і 60 хв інкубації дозволяє припустити можливість більш глибокої деструкції молекули тироксину, ніж 5'-монодейодування [9]. Беручи до уваги те, що досліди проводили з використанням гомогенатів тканин, не варто виключати прояву естеразної активності внутрішньоклітинних гідролаз [1] – як відомо, тироксин і трийодтиронін складаються з двох йодованих залишків тирозину, з'єднаних між собою ефірним зв'язком. Однак отримані результати мають певну групову специфічність і піддаються логічному поясненню. Так, в умовах підвищеного вмісту в організмі тироксину зниження стандартизованих за білком показників концентрації T_3 і T_4 в інкубаційному середовищі можна розцінювати як тактику організму, що дозволяє знизити системний рівень T_4 і уникнути при цьому підвищеної продукції T_3. Проведені раніше нами дослідження діяльності нирок гіпертиреоїдних тварин, які отримували T_3 або T_4, показали, що значні порушення функціонального стану нирок зареєстровано у щурів, яким вводили тироксин [3]. Зміни стандартизованих за білком показників концентрацій T_3 і T_4 при введенні трийодтироніну мінімальні. Таким чином, компенсація надлишкового надходження в організм трийодтироніну не потребує перебудови ниркових механізмів підтримання констант тиреоїдного статусу і, можливо, відбувається за рахунок інших механізмів, що існують за нормальних фізіологічних умов. Функцію «буфера» в даному випадку можуть виконувати еритроцити, які здатні депонувати значну кількість гормону [4].

ВИСНОВОК. Введення щурам протягом 7 днів екзогенного тироксину, але не трийодтироніну, призводить до збільшення швидкості утилізації тироксину гомогенатами кіркової речовини нирок на фоні зменшення утворення трийодтироніну. При цьому показники конверсії тироксину в присутності гомогенатів нирок T_3-гіпертиреоїдних тварин несуттєво відрізнялись від контрольних значень. Отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що введення екзогенного тироксину спричиняє найбільш істотні зміни стану позатиреоїдних механізмів регуляції метаболізму гормонів щитоподібної залози.

Таблиця 1 – **Вплив 7-добового надходження екзогенного тироксину і трийодтироніну на катаболізм T_4 гомогенатами кіркової речовини нирок щурів (M±m)**

Показники	Інкубація 10 хв				Інкубація 60 хв
	T_4, нмоль/л	T_3, нмоль/л	Стандартизовані показники		
			T_4	T_3	T_3
Контроль, n=11	50,9±2,1	1,31±0,07	$(32,3±1,9)\cdot10^{-2}$	$(1,37±0,12)\cdot10^{-2}$	$(1,61±0,04)\cdot10^{-2}$
T_4-гіпертиреоз, n=8	45,1±3,7	1,63±0,07 $p_1<0,01$	$(26,9±2,8)\cdot10^{-2}$ $p_1<0,05$	$(1,01±0,09)\cdot10^{-2}$ $p_1<0,05$	$(1,23±0,09)\cdot10^{-2}$ $p_1<0,01$
T_3-гіпертиреоз, n=9	55,3±0,9 $p_1=0,05$ $p_2<0,05$	1,77±0,10 $p_1<0,05$	$(36,3±1,8)\cdot10^{-2}$	$(1,18±0,11)\cdot10^{-2}$	$(1,44±0,16)\cdot10^{-2}$

Примітка. n – кількість спостережень;
p_1 – достовірність відмінностей порівняно з контролем;
p_2 – достовірність відмінностей між тваринами T_3- і T_4-гіпертиреоїдних серій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурейко А.С., Дорофейков В.В., Щербак И.Г. Газохроматографический способ определения эстеразной активности протеолитических ферментов с помощью непрерывной газовой экстракции летучего продукта // Вопр. мед. хим. – 1994. – **40**, № 3. – С. 57-58.

2. Верещагина Г.В., Трапкова А.А., Кашулина А.П. Взаимодействие трийодтиронина с ядерно-рецепторным комплексом клетки – ключевое звено физиологического контроля жизнедеятельности организма // Усп. совр. биол. – 1991. – **111**, № 1. – С. 59-72

3. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Комаровский С.А. и др. Функциональное состояние почек белых крыс в условиях поступления в организм экзогенных тироксина и трийодтиронина // Нефрол. – 2001. – **5**, № 3. – С. 51-54.

4. Доломатов С.И., Пишак В.П., Слипенюк Т.С. и др. Способность эритроцитов депонировать тиреоидные гормоны: регуляторная роль физико-химических факторов in vitro // Вопр. мед. хим. – 1998. – **44**, № 4. – С. 380-383.

5. Туракулов Я.Х., Ташходжаев Т.П., Артыкбаева Г.М. Активность конверсии тироксина в печени и почках крыс // Пробл. эндокринол. – 1991. – **39**, № 4. – С. 44-46.

6. Beech S.G., Lee D., Beckett G.J. The role of type-1 iodothyronine deiodinase in tri-iodothyronine production by human and sheep thyrocyte in primary culture // J. Endocrinol. – 1993. – **136**, № 3. – P. 361-370.

7. Feling Ph., Baxter J.D., Frohman L.A. Endocrinology and metabolism. – New York.: McGraw-Hill, Inc., 2000. – 1940 p.

8. Hulbert A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective // Biol. Rev. – 2000. – **75**, № 4. – P. 519-631.

9. Kohrle J. Thyroid hormone deiodinase – a selenoenzyme family acting as gate keepers to thyroid hormone action // Acta Med. Austriaca. – 1996. – **23**, № 1-2. – P. 17-30.

10. Mol K. Different thyroid hormone-deiodinating enzymes in tilapia (oreochromis niloticus) liver and kidney // FEBS Lett. – 1993. – **321**, № 2-3. – P. 140-144.

11. Schoenmakers C.H., Pigmans I., Visser T. Investigation of Type-I and Type-III iodothyronine deiodinases in rat-tissues using N-bromoacetyl-iodothyronine affinity labels // Mol. Cel. Endocrinol. – 1995. – **107**, № 2. – P. 173-180.

КОНВЕРСИЯ ТИРОКСИНА ГОМОГЕНАТАМИ ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО T_4- И T_3-ГИПЕРТИРЕОЗА

С.И. Доломатов, А.И. Гоженко, В.А. Жуков, Е.А. Доломатова
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Инкубация гомогенатов коркового вещества почек крыс, получавших на протяжении 7 дней тироксин в дозе 100 мкг/кг массы тела в присутствии в инкубационной среде тироксина (T_4), выявила более высокие темпы утилизации T_4 в группе T_4-гипертиреоидных жывотных, в сравнении с контрольными и T_3-гипертиреоидными. Вместе с тем, при T_4-гипертиреозе наблюдается существенное снижение образования T_3 в инкубационной среде. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что введение экзогенного тироксина вызывает наиболее существенные изменения внетиреоидных механизмов регуляции метаболизма гормонов щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **гипертиреоз, обмен тиреоидных гормонов, почки, крысы.**

CONVERSION OF THYROXINE BY HOMOGENATES OF RAT KIDNEYS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL T_4- AND T_3-HYPERTHYREOSIS

S.I. Dolomatov, A.I. Gozhenko, V.A. Zhukov, O.O. Dolomatova
ODESA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The incubation of homogenates of cortex substanse of rat kidneys, that were getting thyroxine during 7 days in amount 100 mkg/kg body of mass in presence of thyroxine T_4 in incubation medium, detected higher rate of thyroxine utilization in T_4-hyperthyroid groups in comparison with control and T_3-hyperthyroid animals. But, at T_4-hyperthyreosis observed the most considerable decreasing of T_3 in incubation medium. The received results allow to make the conclusion that the injection of exogenic thyroxine causes the most considerable changes in extrathyroid mechanisms of metabolism regulation of thyroid hormones.

KEY WORDS: **hyperthyreosis, metabolism of thyroid hormones, kidneys, rats.**

Отримано 02.01.2003 р.

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

УДК 618.3-06:616.441]-02:612.015.11

ЗМІНИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДНОГО ЗАХИСТУ У ВАГІТНИХ З ПОРУШЕННЯМИ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

С.М. Геряк

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Проведено дослідження активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та стану антиоксидного захисту (АОЗ) організму в 93 жінок, вагітність у яких перебігала на фоні порушеної функції щитоподібної залози. Встановлено суттєвий дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ при гіпер- та гіпотиреозі, який супроводжувався достовірно частішим розвитком у вагітних ранніх гестозів, загрози переривання вагітності, викиднями, фетоплацентарною недостатністю та гіпотрофією плода.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **вагітність, дисфункція щитоподібної залози, перекисне окиснення ліпідів.**

ВСТУП. Значна поширеність дифузного зоба, загостерння ендемічної ситуації в Західному регіоні України, збільшення кількості атипових форм перебігу патології щитоподібної залози з порушеннями її функції [2, 6] висувають вирішення проблеми тиреоїдної патології в ряд найактуальніших завдань сучасної медицини, особливо в акушерстві.

Нормальний рівень тиреоїдних гормонів є необхідною умовою гармонійного функціонування всього організму жінки, нормального перебігу вагітності та розродження [11]. Гормони щитоподібної залози регулюють метаболізм та обмін речовин між матір'ю і плодом, процеси адаптації, росту та диференціації тканин усіх життєво важливих органів, статевий та розумовий розвиток дитини, стимулюють синтез білка та всі види обміну речовин [4, 6].

Однією з провідних патогенетичних ланок у формуванні та розвитку різних патологічних станів щитоподібної залози може бути порушення вільнорадикального окиснення ліпідів. Крім того, за даними А.Р. Бабаянц [1], під час вагітності відбувається активація реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які при фізіологічному перебізі вагітності стабілізуються у третьому триместрі завдяки підвищенню потенційних властивостей системи антиоксидного захисту (АОСЗ). Разом із тим, приєднання тиреоїдної патології у вагітних сприяє посиленню диспропорції в системах ПОЛ та АОЗ, що може викликати порушення фізіологічного перебігу вагітності, життєдіяльності плода та ускладнення під час пологів [2].

Проте в доступній літературі ми не знайшли даних про вплив тиреоїдної патології на системи ПОЛ і АОЗ у вагітних. Тому метою нашого дослідження було вивчити вплив порушень ПОЛ та АОЗ у вагітних із дисфункцією щитоподібної залози на перебіг самої вагітності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Стан системи ПОЛ та АОЗ вивчали у 93 вагітних із клінічними проявами патології щитоподібної залози в третьому триместрі вагітності. Усіх пацієнток було поділено на три групи. До I групи ввійшли 32 вагітні з клінічними проявами підвищення функції щитоподібної залози, до II – 24 жінки з еутиреозом, III групу склали 37 вагітних з гіпотиреозом. Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за концентрацією ТТГ, T_3 та T_4 в сироватці крові обстежених, а також за наявністю відповідної клінічної картини гіпер- або гіпотиреозу [11]. Контрольну групу становили 35 здорових невагітних жінок.

Стан системи ПОЛ оцінювали за кількісними змінами малонового діальдегіду (МДА)

© С.М. Геряк – к.м.н., 2003.

[3], дієнових кон'югатів (ДК) [8], окисненого глутатіону (ГО) [7]. Стан системи АОЗ організму вивчали на основі визначення концентрації відновленого глутатіону (ГВ), вітамінів А та Е [10], активності супероксиддисмутази (СОД) [5, 9].

Обстеження пацієнток проводили при госпітазізації їх у стаціонар до призначення медикаментозної терапії. Результати дослідження оброблено методом варіаційної статистики за програмою "Statgraphics" на персональному комп'ютері з визначенням середньоарифметичної величини (М) і похибки (±m). Коефіцієнт достовірності (р) визначали за таблицями Стьюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При фізіологічному перебізі вагітності відбувається інтенсифікація всіх метаболічних процесів, у тому числі у системах ПОЛ та АОЗ, які стабілізуються на більш високому рівні. Виявлене збалансоване зростання ПОЛ у групі вагітних із нормальною функцією щитоподібної залози слід вважати фізіологічним, оскільки воно сприяє нормальній регуляції клітинного метаболізму в організмі не лише матері, а й плода (табл. 1). Так, у вагітних без патології щитоподібної залози (стан еутиреозу) відмічались достовірне збільшення значень МДА і ДК до (3,06±0,06) мкмоль/л та (17,97±0,07) мкмоль/л, відповідно, невелике зростання кількості ГО до (2,34±0,02) мкмоль/л. Проте в усіх жінок активно включились механізми компенсації системи АОЗ, про що свідчили незначне зниження концентрації вітамінів А та Е (відповідно до (2,55±0,04) мкмоль/л і (19,63±0,15) мкмоль/л) та нормальні показники ГВ та СОД.

Приєднання тиреоїдної патології супроводжувалося інтенсивними порушеннями в регуляції процесів вільнорадикального окиснення ліпідів. Так, у пацієнток, вагітність яких перебігала на фоні гіпертиреозу, спостерігались значне збільшення кількості МДА та ДК до (4,08±0,06) мкмоль/л та (18,29±0,09) мкмоль/л, відповідно, а також поступове підвищення концентрації ГО до (2,47±0,02) мкмоль/л. Такі порушення ПОЛ можуть викликати зміни в структурі мембран клітин, призводити до їх набряку і порушення функції, особливо в плаценті. Антиоксидна система не в змозі компенсувати активацію ПОЛ. Так, рівень вітамінів А та Е знизився, відповідно, на 10,8 і 18,9 %, ГО – на 12,3 %, відсоток блокування СОД був нижчим від контрольного на 1,75 (або 14,5 %). Ці порушення супроводжувались зростанням частоти невиношування вагітності до 45,9 % випадків, переважно в ранні терміни. Передчасні пологи спостерігались в 1,5 раза частіше, ніж у контрольній групі. У 37,5 % вагітних на фоні гіперфункції щитоподібної залози виникав ранній токсикоз, який важко перебігав, погано піддавався лікуванню, що зумовлено обмінними порушеннями. Рідше спостерігався гестоз у другій половини вагітності з переважаням гіпертензивного синдрому (в 18,7 %). Частота анемії вагітних, гіпоксії плода, фетоплацентарної недостатності не перевищувала відповідних параметрів у групі вагітних з еутиреозом.

Ще глибші порушення виявлено у вагітних із зниженою функцією щитоподібної залози. Рівень МДА зріс майже вдвічі (на 89,8 %), ДК – на 7,6 %. У вагітних з гіпотиреозом також спостерігалося значне виснаження вітамінної та глутатіонової антиоксидних систем захисту організму. Рівень вітамінів А та Е був нижчий на 18,5 і 23,2 % відповідно, кількість ГВ менша на 21,0 % при одночасному збільшенні вмісту ГВ на 19,0 %. Відсоток блокування СОД становив усього 9,68±0,0,5. Клінічно спостерігали прееклампсію в 62,2 % пацієнток. Гестоз виникав частіше в другій половині вагітності, проявлявся гіпертензією і набряками. Проте в 89 % пацієнток цієї групи відзначалась анемія, яка важко піддавалась лікуванню, супроводжувалась розвитком фетоплацентарної недос-

Таблиця 1 – **Значення показників ПОЛ та АОЗ у вагітних із порушенням функції щитоподібної залози (M±m)**

Показники	Контроль (здорові жінки) n=35	Вагітні з гіперфункцією щитоподібної залози n=32	Вагітні з еутиреозом (здорові) n=24	Вагітні з гіпотиреозом n=37
МДА, мкмоль/л	2,26±0,08	4,03±0,06	3,06±0,06	4,48±0,08
ДК, мкмоль/л	17,12±0,07	18,29±0,09	17,97±0,07	18,74±0,12
ГО, мкмоль/л	2,26±0,02	2,47±0,02	2,34±0,02	2,69±0,02
ГВ, мкмоль/л	1,38±0,02	1,21±0,02	1,35±0,02	1,09±0,02
віт. Е, ммоль/л	20,64±0,20	17,74±0,13	19,63±0,15	15,86±0,05
віт. А, ммоль/л	2,59±0,04	2,31±0,05	2,55±0,04	2,11±0,04
СОД, % блок.	12,03±0,09	10,28±0,04	11,87±0,05	9,68±0,05

Примітка. Підкреслені показники достовірно відрізняються від контролю.

татності (у 81,1 % випадків) з подальшим виникненням гіпоксії та гіпотрофії плода (відповідно, у 83,8 % та 75,7 %). Пологова діяльність характеризувалась слабкістю скоротливої функції матки в 41,9 % жінок, запізнілі пологи спостерігались у 27,9 % вагітних.

Такі результати вказують на незадовільний стан регуляції вільнорадикального окиснення ліпідів у вагітних із порушенням функції щитоподібної залози. Достовірним є те, що активація процесів ПОЛ і пригнічення системи АОЗ мають значення як у механізмах виникнення, так і в подальшому розвитку порушень у щитоподібній залозі. На це вказують більш суттєві зміни параметрів вільнорадикального окиснення ліпідів у вагітних з гіпотиреозом. Можна вважати, що в генезі порушень функції щитоподібної залози мембранодестабілізувальні процеси відіграють велику роль, а в організмі вагітних виникає абсолютний і відносний дефіцит антиоксидантів.

У цілому варто відмітити, що перебіг вагітності на фоні еутиреозу супроводжується незначною активацією процесів ПОЛ, що не викликає порушень в організмі вагітної та плаценті.

При підвищеній функції щитоподібної залози спостерігаються пропорційне зростання значень ПОЛ та зниження активності систем АОЗ. Закислення крові продуктами ПОЛ супроводжується пошкодженням усіх систем вагітної та мембран клітин плаценти, зниженням обмінних процесів, сповільненням виведення продуктів життєдіяльності плода, що призводить до розвитку гестозів вагітності та невиношування плода.

Наявність гіпотиреозу під час вагітності зумовлювало повний дисбаланс у системі ПОЛ, який не компенсовувався виснаженою антиоксидною системою. У цих вагітних розвивався синдром гіпероксидації, а така значна кількість продуктів вільнорадикального окиснення руйнує мембрани внутрішніх органів вагітної та м'язів матки, клітини хоріона плаценти, поглиблює процеси старіння та деструкції плаценти і тому супроводжується важкою гіпоксією та гіпотрофією, гемолітичною хворобою плода на фоні прогресуючої фетоплацентарної недостатності та старіння плаценти, ускладненнями вагітності та пологів.

ВИСНОВКИ. 1. Порушення функції щитоподібної залози у вагітних супроводжується розвитком синдрому гіперпероксидації, який характеризується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів та пригніченням систем антиоксидного захисту і призодить до морфо-функціональних порушень у матері, плаценті та в плода, розвитку ускладнень вагітності.

2. При гіпертиреозі у вагітних спостерігається порушення рівноваги в системі ПОЛ/АОЗ, що супроводжується достовірним зростанням концентрації перекисних продуктів та недостатньою компенсацією систем антиоксидного захисту, що негативно впливає на обмінні процеси в плаценті, ускладнює перебіг вагітності.

3. Гіпофункція щитоподібної залози супроводжується значним накопиченням продуктів вільнорадикального окиснення і повним виснаженням систем антиоксидного захисту організму, що призводить до важкої фетоплацентарної недостатності та порушень розвитку плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаянц А.Р. Диагностические возможности изучения ПОЛ при нормальной беременности и некоторых её осложнениях: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1987. – 25 с.

2. Вацеба А.О. Частота захворювань щитоподібної залози у карпатському регіоні // Ендокринол. – 2001. – 6, № 2, додаток. – С. 45.

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

4. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко и др. Течение беременности и родов при экстрагенитальных заболеваниях. – Харьков: Наука, 1992. – 191 с.

5. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимов Л.Ф. Роль СОД в окислительных процесах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-34.

6. Калугіна Л.В. Роль тиреоїдних гормонів в системі мати-плід за умов зобної ендемії // Буковинський мед. вісн. – 1999. – **3**, № 2. – С. 211-216.

7. Колесова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 54-546.

8. Стальная И.Д. Методы определения диеновой конъюгации ненасыщеных жирных кислот // В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. И.В. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 62-64.

9. Чевари С., Чаба Н., Секей Й. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

10. Черняускене Р.И., Варшкявигчене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флюорометрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362-365.

11. Яковлева Э.Б., Шелестова Л.П. Щитовидная железа, беременность, плод, новорождённый // Мед.-соц. пробл. сім'ї. – 2001. – **6**, № 1. – С. 81-87.

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДНОЙ ЗАЩИТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.М. Геряк

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Проведены исследования активности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидной защиты организма у 93 женщин, беременность у которых протекала на фоне нарушенной функции щитовидной железы. Установлено выраженный дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ при гипер- и гипотиреозе, что сопровождалось достоверно более частым развитием у беременных ранних гестозов, угрозы прерывания беременности, выкидышами, фетоплацентарной недостаточностью и гипотрофией плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **беременность, дисфункция щитовидной железы, перекисное окисление липидов.**

CHANGES OF LIPID PEROXIDATION STATE AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN PREGNANTS WITH THYROID DISFUNCTION OF PATHOLOGY FUNCTION

S.M. Geryak

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Lipid peroxidation activity and antioxidant system state were investigated in 93 pregnant females. Their pregnancy was taking the course against a background of thyroid disfunction. It was established well-marked disbalance in LPO/AOS system of hyper- and hypothyrosis to be accompanied by reliably more rapid development of early gestosis, thteatened abortions, abortuses, fetoplacental insufficiency and fetus hypotrophy.

KEY WORDS: **pregnancy, thyroid disfunction, lipid peroxidation.**

Отримано 5.11.2002 р.

Адреса для листування: *С.М. Геряк, кафедра акушерства та гінекології, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.*

УДК 616.85/48-150

ВПЛИВ ПЕРЕВ'ЯЗУВАННЯ МАТКОВИХ АРТЕРІЙ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ЕСТРАДІОЛУ, ПРОГЕСТЕРОНУ І ГОНАДОТРОПІНІВ

М.Г. Бульса

РЕГІОНАЛЬНА КЛІНІЧНА ОНКОЛОГІЧНА ЛІКАРНЯ, ЩЕЦИН, ПОЛЬЩА

У 37 кролиць було перев'язано маткові артерії і визначено рівні естрадіолу, прогестерону та гонадотропінів до і через 1, 3, 6 та 12 міс. після операції. Через 1 міс. після перев'язування маткових артерій відзначено статистично достовірне зниження концентрації естрадіолу та прогестерону в сироватці крові. Рівень прогестерону нормалізувався через 3 міс., естрадіолу – лише через 12 міс. після операції. Зміни рівнів гонадотропних гормонів були статистично недостовірними, проте через 1 міс. після операції відмічалась статистично достовірна кореляція між рівнем естрадіолу та рівнем фолікулостимулювального гормону ($p<0,05$) при від'ємному коефіцієнті кореляції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **перев'язування маткових артерій, естрадіол, прогестерон, гонадотропіни.**

ВСТУП. Фіброміома матки є одним з найпоширеніших гінекологічних захворювань [1, 3]. Основним методом лікування даної патології є хірургічний. Так, зараз у світі щороку проводять приблизно 200 000 гістеректомій з приводу фіброміоми [2].

Одним з альтернативних методів лікування є органозберігальна емболізація маткових артерій. Уперше її було виконано в 1971 р. для лікування маткових кровотеч [6], а в 1995 р. вдалося успішно застосувати цю методику при консервативній терапії фіброміоми матки. З того часу у світі проведено понад 5000 таких процедур [4].

Емболізація маткових артерій викликає дегенеративні зміни фіброміом, зумовлені зменшенням кровопостачання матки. При перев'язуванні a. uterina створюється ситуація, подібна до тієї, яка виникає після емболізації маткових артерій при лікуванні фіброміоми матки, тобто кровопостачання яєчників, матки, маткових труб забезпечується яєчниковою артерією.

У літературі нам не вдалося знайти достатньо даних щодо гормональної функції яєчників після емболізації чи перев'язування маткових артерій, що, власне, і зумовило вибір мети нашого дослідження: встановити, чи впливає перев'язування маткових артерій на концентрацію естрадіолу, гонадотропінів та прогестерону в сироватці кролів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 37 статевозрілих кролицях масою в середньому 3755 г, які не народжували, віком 5-6 місяців.

Кролиць утримували при кімнатній температурі в окремих клітках, годували звичайним кормом, що містив 15,6 % білків, 3,1 % жирів, 46 % вуглеводів, а також суміш вітамінів та мінералів (вітаміни D_3, K, B_{12}, B_6, B_2, B_1, залізо, магній, цинк, мідь, кобальт і йод), кількість води не обмежували.

Оперували тварин в умовах операційної при загальному наркозі з дотриманням правил асептики. Перед операцією їх не годували протягом 18 год. Для знеболювання застосували кетамін і тіопентал. Після серединної лапаротомії оглядали матку, маткові труби, яєчники, а також маткові артерії. Розсмоктувальними швами перев'язували маткові артерії і потім перерізали їх. Після зупинки кровотечі та промивання черевної порожнини 0,9 % NaCl і Dextranum 70 пошарово суцільними швами зашивали операційну рану. Кожна прооперована кролиця для профілактики отримала дозу антибіотика "Амікін".

Після перев'язування маткових артерій за всіма кролицями спостерігали протягом 1 міс., за 29 – протягом 3 міс., за 21 – протягом 6 міс., за 13 – протягом 12 міс.

Перед перев'язуванням маткових артерій, через 1, 3, 6 і 12 міс. після операції визначали концентрацію естрадіолу (Ест), гонадотропінів (фолікулостимулювального (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів), прогестерону (Пг) за допомогою готових тест-комплектів фірми "Абботт". Для біохімічного дослідження кров брали зранку через 18 год після останнього прийняття їжі.

© М.Г. Бульса – PhD, 2003.

Усі отримані результати було статистично опрацьовано за допомогою параметричних тестів Т та непараметричних тестів для спарених і неспарених даних: тест знаків і тест наступності пар Wilcoxona (для порівняння часових періодів). Перед застосуванням вищезазначених статистичних тестів усі отримані результати перевірено шляхом аналізу непараметричних варіацій ANOVA: тестом Фрідмана для неспарених даних і тестом Kruskala-Wallisa для спарених даних. З метою оцінки істотності зв'язку між досліджуваними даними застосовано коефіцієнт відносності R-Spearmana, Tau Kendalla та Gamma.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані результати наведено у таблиці 1.

Середній рівень естрадіолу у кролиць перед операцією становив (90,46±19,74) пг/мл. Через 1 міс. після операції спостерігали зниження цього показника більше як вдвічі ($p<0,05$). Уже через 3 міс. він починав зростати, і через півроку та рік після оперативного втручання наближався до початкового ($p>0,05$).

Середні рівні гонадотропних гормонів – як ЛГ, так і ФСГ – змінювались односпрямовано. Було відзначено зростання обох показників через 1 міс. після операції, проте вже через 6 міс. вони не відрізнялися від нормальних ($p>0,05$). Можна вважати, що підвищення рівнів гонадотропних гормонів відбувається у відповідь на зниження рівня естрадіолу і зумовлює його повернення до нормальних значень.

Середній вміст прогестерону перед перев'язуванням маткових артерій становив (1,11±0,11) нг/мл. Через 1 міс. після операції він достовірно знизився до (0,58±0,10) нг/мл ($p<0,05$), а через 3 міс. концентрація прогестерону в сироватці крові відновилася і залишалась на тому ж рівні через рік.

Ми дослідили співвідношення концентрації гормонів в окремі часові проміжки. Після проведення відповідних аналізів було встановлено, що перед перев'язуванням маткових артерій статистично істотної залежності між досліджуваними показниками немає.

Статистично достовірну кореляцію між рівнями Ест та ФСГ ($p<0,05$) при від'ємному коефіцієнті кореляції відзначено тільки через 1 міс. після операції. Усі інші досліджувані співвідношення не були статистично істотними. На основі цього можна зробити висновок, що перев'язування маткових артерій не впливає на взаємні співвідношення концентрації гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі.

Активну роль матки в регулюванні концентрації естрогенів у крові залежно від фази менструального циклу було доведено як в експерименті, так і в клінічних дослідженнях [5]. Bulletti C. et al. [5] виявили відмінність у ендокринному профілі тканин матки під час проліферативної та десквамативної фаз менструального циклу. Було з'ясовано, що рівні естрону та естрадіолу в матці є вищими у проліферативну фазу, порівняно з параметрами фази десквамації.

Цікавими є дослідження групи Портера, проведені на мавпах. Вони довели тісний анатомічний і функціональний зв'язок яєчників з виникненням фіброміом – фіброміоми достовірно частіше виникали у тварин з видаленими яєчниками, незважаючи на замісну гормональну терапію [7]. Ці спостереження є опосередкованим доведенням того, що існує протекторний зв'язок між функціонуванням яєчників та матки. Можна вважати, що залишення яєчників при застосовуваному нами методі також є лікувальним фактором, що знижує ризик рецидиву фіброміоми.

ВИСНОВКИ. 1. Через 1 міс. після операції перев'язування маткових артерій у кролів статистично достовірно знижується концентрація естрадіолу у сироватці крові, яка починає зростати через 3 міс., а через 6 міс. повертається до вихідного рівня, супроводжуючись підвищенням рівня гонадотропінів.

2. Середній рівень прогестерону через 1 міс. після операції перев'язування маткових артерій у кролів достовірно знижується, повертаючись до норми через 3 міс.

3. Через 1 міс. після операції перев'язування маткових артерій у кролів помічено статистично достовірну кореляцію між рівнем естрадіолу та рівнем гонадотропіну FSH ($p<0,05$) при від'ємному коефіцієнті кореляції.

Таблиця 1 – **Вміст естрадіолу, прогестерону та гонадотропінів у сироватці крові кролиць після видалення матки без придатків (x±SD)**

Час спостереження	Ест, пг/мл	ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	Пг, нг/л
Перед операцією	90,46±19,74	7,21±1,54	8,42±1,69	1,11±0,11
Через 1 міс.	43,58±10,77*	12,20±5,10*	13,13±4,71*	0,58±0,10*
Через 3 міс.	59,67±9,27*	10,29±2,36*	11,12±2,43*	1,18±0,41
Через 6 міс.	88,89±20,97	6,71±1,00	9,49±1,49	1,11±0,12
Через 1 рік	80,32±12,47	7,18±1,67	9,30±1,66	1,15±0,12

Примітка. * – різниця між даним та доопераційним показником достовірна, $p<0,05$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. – М.: Медицина, 1981. –159 с.

2. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки // Вест. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. – 1997. – № 3. – С. 21-23.

3. Савицкий Г.А. Миома матки. – С.Пб.: Путь, 1994. – 95 с.

4. Braude P., Reidy J., Nott V. et al. Embolization of uterine leiomyomata: current concepts in management // Hum. Reprod. Update. – 2000. – № 6. – P. 603-608.

5. Bulletti C., Jasonni V.M., Ciotti P.M. et al. Extraction of estrogens by human perfused uterus. Effects of membrane permeability and binding by serum proteins on differential niflux into endometrium and myometrium // Am. J. Obstet. Gyn. – 1988. – № 159. – P. 509-515.

6. Pelage J.P., Le-Dref O., Jacob D. et al. Embolisation Uterine. Anatomie, technique, indications, resultats et complications // J. Radiol. – 2000. – № 81. – P. 1863-1872.

7. Porter K.B., Tsibris J.C.M., Nicosia S.V. et al. Estrogen-induced Guinea Pig model for uterine leiomyomas: Do the ovaries protect? // Biol. Reprod.– 1995. – № 52. – P. 824-832.

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕВЯЗКИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА И ГОНАДОТРОПИНОВ

М.Г. Бульса

РЕГИОНАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА, ЩЕЦИН, ПОЛЬША

Резюме

У 37 крольчих были перевязаны маточные артерии и определены уровни эстрадиола, прогестерона и гонадотропинов до и через 1, 3, 6 и 12 мес. после операции. Через 1 мес. после перевязывания маточных артерий отмечено статистически достоверное снижение концентрации эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Уровень прогестерона нормализовался через 3 мес., эстрадиола – только через 12 мес. после операции. Изменения уровней гонадотропных гормонов были статистически недостоверными, но через 1 мес. после операции отмечалась статистически достоверная корреляция между уровнем эстрадиола и уровнем фолликулостимулирующего гормона ($p<0,05$) при отрицательном коэффициенте корреляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **перевязывание маточных артерий, эстрадиол, прогестерон, гонадотропины.**

INFLUENCE OF UTERINE ARTERIES BOUNDING ON OESTRADIOLUM, PROGESTERONUM AND GONADOTROPINUMS CONCENTRATIONS

M.H. Bulsa

REGIONAL CLINICAL ONCOLOGICAL HOSPITAL, SCHETSYN, POLAND

Summary

At 37 rabbit females uterine arteries have been bounded up and oestradiolum, progesteronum, LG and FSH levels have been determined before and in 1, 3, 6 and 12 months after operation. The statistically authentic decreasing of estradiolum and progesteronum concentration has been marked in a month after operation. The progesteronum level has come back to norm in 3 months, the estradiolum level – only in 12 months. The changes of gonadotrophic hormon levels were statistically doubtful, but in one month after operation the statistically authentic correlation between oestradiolum and FSG levels ($p<0,05$) was marked at a negative correlation coefficient.

KEY WORDS: **bounding of uterine arteries, oestradiolum, progesteronum, gonadotropinums.**

Отримано 23.01.2003 р.

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

УДК 547.461.3:542.91 + 615.213

СИНТЕЗ ТА ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ СОЛЕЙ БЕНЗИЛАМІДУ 2-КАРБОКСИМАЛАНІЛОНОВОЇ КИСЛОТИ

В.А. Георгіянц, І.В. Українець
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Розроблено методики отримання солей бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти. Солеутворення доведено за допомогою спектральних методів (ІЧ та ПМР). Установлено, що солеутворення в даному ряді сполук призводить до втрати протисудомних властивостей, імовірно, внаслідок підвищення ліпофільності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **малонова кислота, похідні, солі, протисудомна активність.**

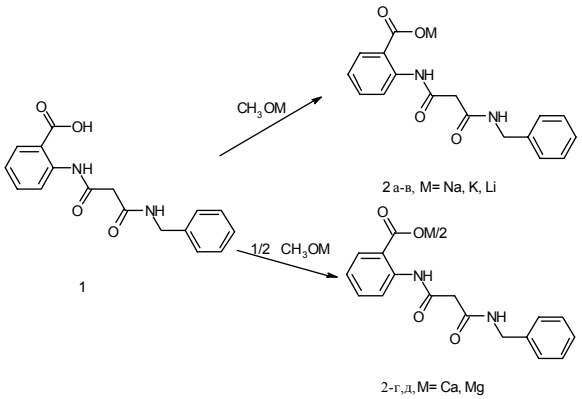
ВСТУП. В усьому світі тривають розробка і впровадження в медичну практику нових протисудомних засобів. Це пояснюється тим, що, незважаючи на велику увагу до проблеми лікування та профілактики епілепсії, дане захворювання продовжує залишатись одним із найбільш загадкових та непередбачуваних серед багатьох хвороб центральної нервової системи.

Цілеспрямований пошук протисудомних агентів став уже традиційним на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Велику групу перспективних антиконвульсантів було виявлено серед амідів 2-карбоксималонанілової кислоти [3], високу активність продемонстрували також бензиламіди малонанілових кислот [4]. Вивчаючи літературу щодо ролі макроелементів у функціонуванні центральної нервової системи, ми виявили, що деякі з антиконвульсантів діють, "відмикаючи" K^+- або Ba^{2+}-канали у нервових клітинах [10], мішенями для інших є натрієві канали [8, 11], блокада кальцієвих каналів – одна із стадій протисудомної дії фосфонобутиратів [5] та інших потенційних антиконвульсантів [7, 12], солі магнію застосовуються як самостійні протисудомні агенти в різних лікарських формах [6], зокрема таурат магнію використовується для запобігання або лікування еклампсії [9]. Літій же взагалі є одним з найбільш важливих у функціонуванні ЦНС [1].

Метою нашого дослідження стало введення в молекулу бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти макроелементів – калію, кальцію, натрію, літію та магнію – за допомогою солеутворення. Це, на нашу думку, крім фізіологічної дії катіонів, сприятиме збільшенню розчинності й можливості розробки на основі отриманих сполук ін'єкційних форм для лікування судомних станів.

© В.А. Георгіянц – к.фарм.н., І.В. Українець – д.х.н., проф., 2003.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Солі 2а-д отримували за допомогою взаємодії бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти з метилатами відповідних металів у середовищі метанолу згідно із схемою:



2а-в, M= Na, K, Li

2-г,д, M= Ca, Mg

Стосовно натрієвих та калієвих солей успішно відбувається реакція солеутворення з використанням водних розчинів гідроксидів відповідних металів.

Спосіб А. До розчину 0,23 г (0,01 моль) металевого натрію у 20 мл абсолютного метанолу додають 3,12 г (0,01 моль) бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти (1), ретельно перемішують і залишають на ніч. Поступово з реакційної маси викристалізовується кінцевий продукт (натрієва сіль бензиламіду 2-кар-

боксималонанілової кислоти (2а)), який відфільтровують і сушать. Вихід – 3,3 г (кількісний).

Сполуки 2 б-в отримують аналогічно.

Сполуки 2 г-д (солі двовалентних металів) одержують так само з використанням подвійної кількості бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти.

Спосіб Б. До розчину 0,40 г гідроксиду натрію у 20 мл води додають 3,12 г (0,01 моль) бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти (1). Через 1 год всю воду відганяють при зниженому тиску. Отримують чистий кінцевий продукт. Вихід – 3,3 г (кількісний).

Аналогічно одержують сполуку 2 б.

Змішана проба речовин, отриманих різними способами, не дає депресії температури плавлення.

ІЧ-спектри одержаних сполук записано на приладі "Specord-M-80" в таблетках KBr, концентрація речовини – 1 %. Спектри ПМР знято на приладі "Bruker WP-100 SY" (ФРН), розчинник – ДМСО-$Д_6$, робоча частота – 100 МГц, хімічні зсуви наведено в шкалі d відносно тетраметилсилану.

Фармакологічну активність вивчали на коразоловій моделі судом на щурах під керівництвом проф. Савченка В.М.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Наведені методики дозволяють отримати солі практично з кількісними виходами. Одержані солі являють собою білі кристалічні речовини, розчинні у воді, диметилформаміді, нерозчинні в діетиловому ефірі. Температура плавлення калієвої та кальцієвої солей нижча, а інших – вища за температуру плавлення вихідної речовини.

В ІЧ-спектрах синтезованих солей, на відміну від спектра вихідної сполуки, з'являється інтенсивна смуга поглинання в ділянці 1400-1300 $см^{-1}$, що відповідає валентним симетричним коливанням карбоксилат-іона, тоді поширені смуги поглинання зумовлені наявністю карбоксильної групи (ν_{O-H} при 3400-2700 $см^{-1}$ та $\nu_{COOH-димер}$ при 2650-2460 $см^{-1}$), в спектрах отриманих солей відсутні (табл. 1) [2].

Спектри ПМР синтезованих сполук є практично ідентичними, оскільки містять однаковий набір протонів (табл. 1). Від спектра ПМР вихідної сполуки їх також відрізняє відсутність сигналу протона карбоксильної групи в ділянці слабкого поля [2].

Результати фармакологічного скринінгу показали, що, на жаль, жодна із синтезованих солей не була здатною захищати тварин від загибелі при судомах, викликаних коразолом. Очевидно, висока гідрофільність молекул тут є перешкодою для проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, і солі не діють на судомний осередок у центральній нервовій системі.

Отже, можна зробити висновок про недоцільність будь-яким чином збільшувати гідрофільність молекул активних антиконвульсантів.

Таблиця 1 – **Виходи, дані ІЧ- та ПМР-спектрів синтезованих сполук**

Сполука	M	Температура плавлення	ІЧ-спектр, $\nu^{s}_{C=O}$, карбоксилат	Спектр ПМР, δ, м.д.				
				N<u>H</u>-Ar, с 1H	N<u>H</u>CH_2, т, 1H	Ar-H, м, 9H	NHC<u>H</u>$_2$, д, 2H	$COCH_2CO$, с, 2H
2а	Na	178-80	1367	10,91	8,65	6,95-8,46	4,33	3,38
2б	K	219-21	1367	10,04	8,71	6,96-8,46	4,33	3,93
2в	Li	260-2	1368	10,24	8,68	6,96-8,43	4,34	3,43
2г	Ca	232-4	1367	10,46	8,70	7,07-8,52	4,33	3,35
2д	Mg	201-3	1369	10,22	8,69	6,97-8,46	4,33	3,42

ВИСНОВКИ. 1. За допомогою взаємодії бензиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти з метилатами натрію, калію, літію, кальцію та магнію утворюються відповідні солі.

2. Солеутворення підтверджуються даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

3. Фармакологічний скринінг, проведений з метою вивчення протисудомних властивостей, показав недоцільність збільшення ліпофільності похідних 2-карбоксималонанілової кислоти за рахунок солеутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989. – 2. – 432 с.

2. Браун Д., Флойд А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. – М.: Мир, 1992. – 300 с.

3. Синтез, нейротропная, диуретическая и противосудорожная активность N-R-замещенных амидов 2-карбоксифениламида малоновой кислоты / П.А. Безуглый, И.В Украинец., В.И. Трескач и др. – Деп. редкол. хим.-фарм. журн. в ЦБНТИ Медпром.

26.05.87, № 4 МП.

4. Украинец И.В., Георгиянц В.А., Сергиенко Н.Г., Савченко В.Н. Протисудорожные свойства бензиламидов малонаниловых кислот // Фармац. журн. – 1991. – № 4, Ч. 2. – С. 65-66.

5. Abdul-Ghani A.S., Attwell P.J., Singh-Kent N. et al. Anti-epileptogenic and anticonvulsant activity of L-2-amino-4-phosphonobutyrate, a presynaptic glutamate receptor agonist // Brain. Res. – 1997. – **755**, № 2. – P. 202-212.

6. David R., Leitch I.M., Read M.A. et al. Actions of magnesium, nifedipine and clonidine on the fetal vasculature of the human placenta // Aust. N. Z. Obstet. Gynaecol. – 1996. – **36**, № 3. – P. 267-271.

7. Gross R.A., Covey D.F., Ferendelli J.A. Voltage-dependent calcium channels as targets for convulsant and anticonvulsant alkyl-substituted thiobutyrolactones // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – **280**, № 2. – P. 686-694.

8. Hill M.W., Reddy P.A., Covey D.F., Rothman S.M. Inhibition of voltage-dependent sodium channels by the anticonvulsant gamma-aminobutyric acid type A receptor modulator, 3-benzyl-3-ethyl-2-piperidinone // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – **285**, № 3. – P. 1303-1309.

9. McCarty M.F. Magnesium taurate for the prevention and treatment of pre-eclampsia/eclampsia // Med. Hypotheses. – 1996. – **47**, № 4. – P. 269-272.

10. Rundfeldt C. The new anticonvulsant retigabine (d-23129) acts as opener of K^+ channels in neuronal cells // Eur. J. Pharmacol. – 1997. – **52**, № 12. – P. 733-739.

11. Upton N., Blackburn T.P., Campbell C.F et al. Profile of SB-204269, a mechanistically novel anticonvulsant drug, in rat models of focal and generalized epileptic seizures // Br. J. Pharmacol. – 1997. – **121**, № 8. – P. 1679-1686.

12. Yiu S.H., Knaus E.E. Syntheses, calcium channel antagonist and anticonvulsant activity of substituted 1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylates containing various 3-alkyl ester substituents // Arch. Pharm. Weinheim. – 1997. – **330**, № 1-2. – P.35-43.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ БЕНЗИЛАМИДА 2-КАРБОКСИМАЛАНИЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В.А. Георгиянц, И.В. Украинец
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Разработаны методики получения солей бензиламида 2-карбоксималонаниловой кислоты. Солеобразование подтверждено с помощью спектральных методов (ИК и ПМР). Установлено, что солеобразование в данном ряду соединений приводит к потере противосудорожных свойств, вероятно, вследствие повышения липофильности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **малоновая кислота, производные, соли, противосудорожная активность.**

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF SALTS BENZYLAMIDE 2-CARBOXYMALONIC ACID

V.A. Georgiyants, I.V. Ukrainets
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

Methods of synthesis of salts benzylamide 2-carboxymalonic acid were discovered. Formation of salts was proved by the spectral data (IR and NMR). It was established that salt formation in this series of the substances leads to loss of anticonvulsant properties, perhapsm, due to the increasing of lipophilicity.

KEY WORDS: **malonic acid, derivatives, salts, anticonvulsant activity.**

Отримано 20.12.2002 р.

Адреса для листування: *В.А. Георгіянц, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.*

УДК 577.115:\612.12+612.792.1\:127.-005.4

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СЕЗОННОСТІ НА ЛІПІДНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ Й ПОТУ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ ТА ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ

О.М. Гиріна, Л.Ю. Лейн, Т.С. Брюзгіна
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

Наводяться результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів сироватки і поту при ішемічній хворобі серця та гіпертонічній хворобі залежно від сезону.

Отримані дані можуть бути використані в клініці для обґрунтованого терапевтичного підходу з метою підвищення ефективності лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **поліненасичені жирні кислоти, сироватка крові, піт, газохроматографія, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба.**

ВСТУП. Порушення ліпідного обміну відіграють істотну роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ). Характер цих порушень багато в чому залежить від інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), стану клітинних мембран і особливостей синтезу ейкозаноїдів. Зв'язуючою ланкою при цьому є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) – структурні компоненти біологічних мембран, субстрат ПОЛ і попередники ейкозаноїдів [1, 2].

Численні дослідження [5, 6] свідчать про зміни жирнокислотного складу ліпідів як сироватки крові, так і еритроцитів при ІХС. Також спостерігається коливання рівня вільного холестерину (ХС) [6].

З літератури відомо, що при патологічних процесах змінюється ступінь насиченості жирних кислот (ЖК) ліпідів, тому істотне значення для забезпечення функціонально активного стану клітин має співвідношення насичених ЖК у ліпідах мембран [3].

Оскільки вищі ЖК і вільний холестерин, будучи структурними компонентами біологічних мембран, одночасно є основними субстратами процесу ліпідної пероксидації, то якісні і кількісні зміни цих показників можуть бути об'єктивним критерієм оцінки інтенсивності оксидативних процесів у ліпідному комплексі.

Метою нашої роботи було вивчення впливу сезону (пори року) на жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові й поту при ІХС та ГХ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 30 хворих віком 45-58 років із діагнозом ІХС та ГХ. Як контроль використовували дані 15 практично здорових осіб тієї ж вікової групи. Діагноз установлювали на підставі анамнезу, даних клінічного, лабораторного й інструментального обстежень.

Підготування біологічного матеріалу, отриманого в умовах клініки за зимово-весняний період, для газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові і поту здійснювали методом газорідинної хроматографії (ГРД) за певною методикою [4].

У спектрі ЖК ліпідів сироватки крові і поту було ідентифіковано 6 найбільш інформативних ЖК: $C_{16:0}$ – пальмітинова, $C_{18:0}$ – стеаринова, $C_{18:1}$ – олеїновая, $C_{18:2}$ – лінолева, $C_{18:3}$ – ліноленова, $C_{20:4}$ – арахідонова.

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів сироватки крові й поту проводили методом нормування шляхом вимірювання площ піків метильованих похідних ЖК і визначення їх вмісту у відсотках.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові і поту при ІХС та ГХ залежно від сезону наведено в таблицях 1-2.

При зіставленні результатів газохроматографічного аналізу ліпідних показників си-

© О.М. Гиріна – д.м.н., проф., Л.Ю. Лейн, Т.С. Брюзгіна – к.х.н., 2002.

роватки крові при ІХС та ГХ в осінньо-зимово-весняний період можна відзначити деякі особливості.

Виражені зміни насиченості ліпідного комплексу сироватки крові спостерігаються в зимовий і весняний періоди, причому в основному за рахунок достовірного зниження рівня олеїнової і арахідонової ЖК.

Достовірна зміна ненасиченості ліпідного комплексу сироватки крові спостерігається також у зимово-весняний період. Причому така зміна відбувається за рахунок вірогідного підвищення вмісту лінолевої ЖК.

Зміна суми ПНЖК сироватки крові при ІХС та ГХ відбувається протягом усього сезону (осінь-зима-весна). Максимальний ріст суми ПНЖК спостерігається навесні і відбувається в основному за рахунок збільшення вмісту есенціальних ЖК, зокрема арахідонової.

Таким чином, жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові при ІХС істотно залежить від пори року, що варто враховувати при лікуванні.

З таблиці 2 видно, що ліпідні показники поту також змінюються при ІХС та ГХ залежно від сезону.

Зміна насиченості ліпідного комплексу поту при ІХС та ГХ спостерігається тільки в зимовий період, причому за рахунок зниження вмісту олеїнової ЖК.

Зміна ненасиченості ліпідного комплексу поту при ІХС та ГХ достовірна також у зимовий період, причому внаслідок зниження рівня пальмітинової ЖК і збільшення вмісту есенціальних ЖК (лінолевої і арахідонової).

Зміна рівня ПНЖК у ліпідах поту достовірно спостерігається в зимово-весняний період. Таке підвищення вмісту ПНЖК у ліпідах поту відбувається за рахунок есенціальних ЖК, причому зимою – завдяки лінолевій ЖК, а навесні – арахідоновій.

ВИСНОВКИ. 1. Сезонність істотно впливає на жирнокислотний склад ліпідів поту при ІХС та ГХ.

2. При зіставленні результатів газохроматографічного аналізу ліпідних показників сироватки і поту при ІХС та ГХ залежно від сезону відзначаються різнонаправлені зміни вмісту насичених, ненасичених ЖК і ПНЖК у весняний період. У сироватці крові достовірно знижується насиченість ліпідного комплексу, а в поті знижується вміст ненасичених ліпідів.

3. Зміни рівня ПНЖК при ІХС та ГХ у зимово-весняний період також різнонаправлені, зокрема взимку в сироватці крові сума ПНЖК нижча, ніж у поті. А навесні сума ПНЖК у поті нижча, ніж у сироватці крові. Але в обох випадках рівень ПНЖК достовірно вищий від рівня контролю.

Таблиця 1 – **Жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові при ІХС залежно від пори року (в %)**

Назва жирних кислот	Контроль	I група (весна)	II група (осінь)	III група (зима)
Пальмітинова $C_{16:0}$	41,9±0,9	32,8±0,9*	41,3±1,3	33,2±0,6*
Стеаринова $C_{18:0}$	15,1±1,1	10,2±0,8*	15,1±0,9	15,1±0,6
Олеїнова $C_{18:1}$	24,2±0,6	15,1±0,3*	18,2±0,7*	19,8±0,6*
Лінолева $C_{18:2}$	16,0±1,4	20,1±0,5	21,0±1,5	27,2±1,2*
Ліноленова $C_{18:3}$	–	–	1,9±0,3*	0,7±0,3
Арахідонова $C_{20:4}$	2,8±0,3	21,8±1,3*	2,5±0,7	4,0±0,6*
Сума насичених ЖК	57,0±1,3	43,0±1,6*	56,4±0,9	48,3±1,1*
Сума ненасичених ЖК	43,0±1,3	57,0±1,6*	43,6±0,9	51,7±1,1*
Сума ПНЖК	18,8±1,4	41,9±1,7*	25,4±0,9*	31,9±1,2*

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

Таблиця 2 – **Жирнокислотний склад ліпідів поту при ІХС залежно від пори року (в %)**

Назва жирних кислот	Контроль	I група (весна)	II група (осінь)	III група (зима)
Пальмітинова $C_{16:0}$	49,5±2,5	45,3±0,8	47,0±2,7	33,3±2,0*
Стеаринова $C_{18:0}$	9,1±1,0	10,6±0,7	16,5±1,8*	11,3±1,0
Олеїнова $C_{18:1}$	28,0±1,8	18,3±1,2*	22,7±1,2	19,7±1,3*
Лінолева $C_{18:2}$	11,6±0,6	8,6±1,1*	8,5±0,8*	26,9±1,7*
Ліноленова $C_{18:3}$	0,7±0,2	–	0,8±0,1	1,7±0,2*
Арахідонова $C_{20:4}$	1,2±0,2	17,2±2,3*	4,5±1,3*	7,1±0,3*
Сума насичених ЖК	58,6±1,3	55,9±2,2	63,5±2,3	44,6±1,8*
Сума ненасичених ЖК	41,4±1,3	44,1±2,2	36,5±2,3	55,4±1,8*
Сума ПНЖК	13,5±0,8	25,8±1,9*	13,8±1,6	35,7±1,3*

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: НМУ, 2000. – С. 27-29.

2. Барабой В.А, Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Наук. думка, 1997. – Ч. 1. – 202 с.

3. Бурлакова Е.Б., Крамаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферола в перекисном окислении липидов биомембран // Биол. мембр. – 1998. – № 2. – С. 137-167.

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

5. Климов А.Н., Никульева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – С-Пб: Питер, 1999. – 505 с.

6. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. Холестериноз. – М.: Медицина. – 1983. – 256 с.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СЕЗОННОСТИ НА ЛИПИДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПОТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

О.М. Гирина, Л.Ю. Лейн, Т.С. Брюзгина
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА, КИЕВ

Резюме

Приводятся результаты газохроматографического анализа жирнокислотного состава липидов сыворотки и пота при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни в зависимости от сезона.

Полученные дынные могут быть использованы в клинике для обоснованного терапевтического подхода с целью повышения эффективности лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **полиненасыщенные жирные кислоты, сыворотка крови, пот, газохроматография, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.**

STUDY OF INFLUENCE OF SEASONAL PREVALENCE ON LIPID PARAMETERS OF BLOOD SERUM AND SWEAT AT ISCHEMIC HEART DISEASE AND HYPERTENSION

O.M. Gyrina, L.Yu. Lein, T.S. Bruzgina
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETS, KYIV

Summary

The results of gas chromatographic analysis of season-dependent fatty acid lipid composition of blood serum and sweat at ischemic heart disease and hypertensive disease are presented in the article. Received data can be used in clinic for proved therapeutic approach that aimed in improving of treatment effects.

KEY WORDS: **polyunsaturated fatty acid, blood serum, sweat, gas chromatography, ischemic heart disease, hypertensive disease.**

Отримано 28.05.2002 р.

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

УДК 615.1.015.154

АЛІФАТИЧНІ СПИРТИ, КИСЛОТИ ТА СОЛІ АЛКІЛПІРИДИНІЮ ЯК ПІДСИЛЮВАЧІ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРОНИКНЕННЯ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ

О.І. Александрова[1], І.А. Кравченко, В.Б. Ларіонов[1], Н.В. Овчаренко
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.І. МЕЧНІКОВА[1]
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАН УКРАЇНИ, ОДЕСА

Вивчено вплив аліфатичних спиртів, кислот і алкілпіридинію хлоридів на проникність шкіри для 3-гідроксифеназепаму. Вміст підсилювачів у гідрогелевій матриці (що складається з полівінілового спирту та 1,2-пропіленгліколю) становив 10 %. Проникнення 3-гідроксифеназепаму в організм мишей in vivo реєстрували за його протисудомним ефектом (при введенні у хвостову вену судомного агента – коразолу). Максимальний протисудомний ефект відзначався при використанні лауринової кислоти, пентанолу та тридеканолу, а також тридецилпіридинію хлоридів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **3-гідроксифеназепам, підсилювачі, протисудомна дія.**

ВСТУП. Останнім часом усе більша кількість лікарських препаратів застосовується трансдермально, тому що цей шлях введення має значні переваги порівняно з традиційними способами введення [3]. Найбільший практичний інтерес викликає використання в складі трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) психотропних препаратів, які тривалий час застосовуються при лікуванні хронічних захворювань ЦНС [1, 2]. Використання ТТС дозволяє зменшити коливання концентрації лікарської речовини в організмі. У більшості випадків трансдермальне введення лікарських препаратів вимагає одночасного застосування підсилювачів черезшкірної проникності – хімічних сполук, які підвищують проникність шкіри [4].

Метою даної роботи було вивчити вплив ряду аліфатичних кислот, спиртів і алкілпіридинію хлоридів на проникність шкіри для 3-гідроксифеназепаму – похідного 1,4-бензодіазепіну, який має протисудомну та міорелаксантну активність.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Матриці для трансдермального введення було отримано методом "полив-сушіння" при змішуванні водного розчину полівінілового спирту (20 %) з розчином 3-гідроксифеназепаму в 1,2-пропіленгліколі та наступному сушінні до постійної маси. Білим безпородним мишам-самцям на попередньо виголену ділянку спини між лопатками аплікували на 2 год матрицю, яка містила 3-гідроксифеназепам і 10 % (за масою) підсилювачів проникності.

Після зазначеного часу аплікації ТТС тваринам внутрішньовенно вводили (у хвостову вену) 1 % розчин коразолу, одночасно реєструючи мінімально-ефективні дози коразолу (МЕД), які викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) і тонічну екстензію (ДТЕ) у дослідних мишей. Як контроль використовували тварин, яким аплікували матриці, що не містили підсилювачів проникності, й матриці, які не містили активної речовини [2, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Раніше було показано, що протисудомний ефект похідних 1,4-бензодіазепіну при дії коразолу є швидкозворотним і концентраційно залежним [5]. На підставі збільшення мінімально-ефективних доз коразолу, що викликають клоніко-тонічні судоми та тонічну екстензію в експериментальних тварин, яким попередньо було апліковано матриці з 3-гідроксифеназепамом та підсилювачами проникності, можна оцінити ефект підсилювання проникності шкіри.

Використання аліфатичних кислот показало, що вони значною мірою збільшують протисудомний ефект, який викликається 3-гідроксифеназепамом (рис. 1). Найбільше посилювальний ефект викликає лауринова кислота ($C_{11}H_{21}COOH$). Параболічна зміна протисудомного ефекту залежить від кількості атомів вуглецю в алкільному ланцюгу (рис. 1), що

© О.І. Александрова, І.А. Кравченко – к.х.н., В.Б. Ларіонов, Н.В. Овчаренко, 2002.

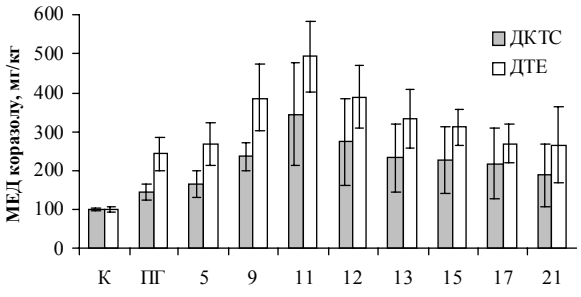


Рис. 1. Вплив аліфатичних кислот (вміст у матриці – 10 %) на величину протисудомного ефекту 3-гідроксифеназепаму при його трансдермальному введенні (0,4 мг/см², 1 см², час аплікації – 2 год).

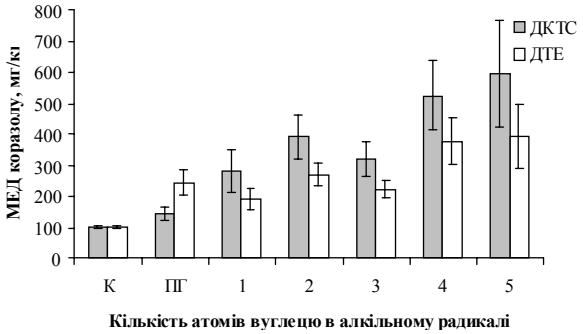


Рис. 2. Вплив нижчих аліфатичних спиртів (вміст у матриці – 10 %) на величину протисудомного ефекту 3-гідроксифеназепаму при його трансдермальному введенні (0,4 мг/см², 1 см², час аплікації – 2 год).

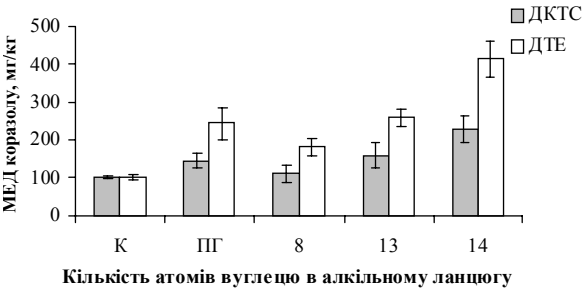


Рис. 3. Вплив вищих аліфатичних спиртів (вміст у матриці – 10 %) на величину протисудомного ефекту 3-гідроксифеназепаму при його трансдермальному введенні (0,4 мг/см², 1 см², час аплікації – 2 год).

зумовлює їх здатність порушувати упакування ліпідів рогового шару та збільшувати локальну плинність мембран [4].

Використання нижчих аліфатичних спиртів як підсилювачів проникності (рис. 2) також призводить до значного збільшення протисудомного ефекту 3-гідроксифеназепаму. Посилювальний ефект нижчих аліфатичних спиртів зростає при підвищенні кількості атомів вуглецю в алкільному радикалі (рис. 2); максимальний посилювальний ефект у дослідженому ряді спиртів належить пентанолу ($C_5H_{11}OH$), а з вищих – тетрадеканолу ($C_{14}H_{27}OH$) (рис. 3). При використанні вищих аліфатичних спиртів посилювальний ефект виражений меншою мірою, що може бути пов'язано з розбіжностями в механізмах дії зазначених підсилювачів проникності. Так, вищі аліфатичні спирти найбільше накопичуються в ліпідних мембранах внаслідок своєї високої ліпофільності, призводячи до збільшення їхньої локальної плинності та зменшення дифузійного опору рогового шару. На відміну від них, нижчі аліфатичні спирти здатні не тільки локалізуватися в ліпідних мембранах, але і проникати в інтерцелюлярний простір (міжклітинний матрикс), збільшуючи розподіл 3-гідроксифеназепаму в роговому шарі та його максимальний потік через шкіру.

При використанні алкілпіридинію хлоридів як підсилювача проникності протисудомний ефект був приблизно в 1,5 раза вищий, ніж у контрольних тварин (табл. 1), при цьому найбільший посилювальний ефект мав тридецилпіридиній хлоридів ($C_{13}H_{25}C_5H_5$ HCl).

Таким чином, використання аліфатичних кислот і спиртів, а також солей алкілпіридінію, призводить до збільшення проникності шкіри для 3-гідроксифеназепаму.

ВИСНОВКИ. 1. Аліфатичні кислоти і спирти значною мірою збільшують проникність шкіри для 3-гідроксифеназепаму; найбільше посилювальний ефект виражений при використанні лауринової кислоти.

2. Серед нижчих аліфатичних спиртів найбільший посилювальний ефект має пентанол, а при використанні вищих спиртів – тридеканол.

Таблиця 1 – **Вплив алкілпіридинію хлоридів (вміст у матриці – 10 %) на величину протисудомного ефекту 3-гідроксифеназепаму при його трансдермальному введенні (0,4 мг/см², 1 см², час аплікації – 2 год).**

Препарат	Формула	ДКТС	ДТЕ
Контроль	-	100±4	100,0±5,9
Пропіленгліколь	$CH_3CHOHCH_2OH$	144,0±20,7	244,0±41,4
Децилпіридиній хлоридів	$C_{10}H_{21}C_5H_5$ HCl	221,7±97,6	306,2±71,5
Тридецилпіридиній хлоридів	$C_{13}H_{25}C_5H_5$ HCl	244,3±88,9	318,2±38,5
Тетрадецилпіридиній хлоридів	$C_{14}H_{27}C_5H_5$ HCl	181,3±81,1	255,8±67,2
Пентадецилпіридиній хлоридів	$C_{15}H_{31}C_5H_5$ HCl	233,7±87,8	310,6±75,2
Цетилпіридиній хлоридів	$C_{16}H_{33}C_5H_5$ HCl	230,6±95,3	305,5±95,4

3. Застосування алкілпіридинію хлоридів збільшує проникність шкіри для 3-гідроксифеназепаму, однак цей ефект виражений меншою мірою, ніж при використанні аліфатичних спиртів і кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С.А., Авруцкий Г.Я., Богатский А.В. и др. Феназепам. – К.: Наук. думка, 1982. – 288 с.

2. Головенко Н.Я., Кравченко И.А., Зиньковский В.Г. и др. Биокинетика трансдермальной терапевтической формы феназепама // Бюл. эксперим. биол. – 2000. – **130**, № 2. – С. 633-635.

3. Губина Т.Н., Ковалёв И.П. Трансдермальные терапевтические системы // Технология и стандартизация лекарств. – Харьков, 1996. – С. 5-9.

4. Кравченко И.А., Андронати С.А., Ларионов В.Б. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов. – Одесса: Астропринт, 2002. – 224 с.

5. Golovenko N.Ya., Zinkovsky V.G., Fedorova E.A. Optimizing GABA-RC inverse agonists infusion method in analysis of rapidly reversed effects of tranquilizers and ethanol // Бюл. эксперим. биол. – 1997. – **123**, № 5. – P. 551-554.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ СПИРТЫ, КИСЛОТЫ И СОЛИ АЛКИЛПИРИДИНИЯ КАК УСИЛИТЕЛИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ 3-ГИДРОКСИФЕНАЗЕПАМА

А.И. Александрова[1], И.А. Кравченко, В.Б. Ларионов[1], Н.В. Овчаренко

ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА[1]

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ИНСИТУТ ИМ. А.В. БОГАТСКОГО НАН УКРАИНЫ, ОДЕССА

Резюме

Изучено влияние алифатических спиртов, кислот и алкилпиридиния хлоридов на проницаемость кожи для 3-гидроксифеназепама при его трансдермальном введении. Содержание усилителей в гидрогелевой матрице (на основе поливинилового спирта и 1,2-пропиленгликоля) составляло 10 %. Проникновение 3-гидроксифеназепама в организм мышей in vivo регистрировали по проявляемому им противосудорожному эффекту (при введении в хвостовую вену судорожного агента – коразола). Максимальный эффект отмечен при использовании лауриновой кислоты, пентанола и тридеканола, а также тридецилпиридиния хлоридов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **3-гидроксифеназепам, усилители, противосудорожное действие.**

ALIPHATIC ALCOHOLS, ACIDS AND ALKYLPYRIDINIUM SALTS AS ENHANCERS FOR TRANSDERMAL PERMEABILITY OF 3-HYDROXYPHENAZEPAM

O.I. Aleksandrova[1], I.A. Kravchenko, V.B. Larionov[1], N.V. Ovcharenko

ODESA NATIONAL UNIVERSITY BY I.I. MECHNIKOV[1]

PHYSICAL-CLINICAL INSTITUTE BY O.V. BOGATSKY OF NAS OF UKRAINE, ODESA

Summary

The influence of the aliphatic alcohols, acids and alkylpyridinium salts on the skin permeability for 3-hydroxyphenazepam had been studied. The content of the permeability enhancers in the hydrogel matrix (formed from 1,2-propylene glycol and polyvinyl alcohol) was 10 %. The drug delivery to the organism of mice in vivo was registered on the basis of its anticonvulsive effect (after the infusion of the convulsive agent – penthylenetetrazole in to the tail vein). The maximal anticonvulsive action was noted at the application of lauric acid, penthanol and tetradecanol and tridecylpyridinium chlorides.

KEY WORDS: **3-hydroxyphenazepam, enhancers, anticonvulsive action.**

Отримано 11.10.2002 р.

Адреса для листування: *І.А. Кравченко, Італійський бульв., 11, кв. 5, Одеса, 65012, Україна.*

УДК 612.172.015-02:616.127-007.17:577.175.522-08]-092.9

ВМІСТ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У МІОКАРДІ РІЗНОСТАТЕВИХ ТВАРИН ЗА УМОВ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЇЇ РОЗВИТКУ КАРБАХОЛІНОМ

М.Р. Хара

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Некротично-дистрофічні зміни серця як результат гіперкатехоламінемії характеризуються підвищенням концентрації Na, Ca, втратою K і Mg в кардіоміоцитах. Ступінь дизіонії зростає протягом 24 год і найбільше виражений в міокарді самців. Карбахолін сповільнює розвиток дизіонії в серці самців при розвитку адреналінової міокардіодистрофії і підтримує іонний баланс в міокарді самок в умовах адреналінової міокардіодистрофії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **самці, самки, міокардіодистрофія, адреналін, іони, карбахолін.**

ВСТУП. Статеве диференціювання особин включає в себе морфологію, фізіологію, функціонально-популяційні характеристики, забезпечує процес розмноження і подальше існування біологічних видів. Чи стосується процес статевого диморфізму тих органів, які не належать до системи репродукції? Це запитання уже поставило перед собою багато вчених-медиків, адже, за даними ВООЗ, відомо, що серцево-судинні хвороби виникають у чоловіків в 2-3 рази частіше, а показник смертності від інфаркту міокарда у чоловіків переважає жіночий в 3-6 разів, серед 10 хворих на тиреотоксикоз – 9 жінок і лише 1 чоловік, жовчнокам'яна і гіпотонічна хвороби традиційно вважаються "жіночими" (перелік можна продовжувати). Наведені приклади підтверджують, що проблема статевої диференціації органів нерепродуктивної сфери існує, це вже доведено результатами експериментальних досліджень [1, 4].

Враховуючи актуальність проблеми серцево-судинних захворювань, ми вирішили зосередити свої дослідження на вивченні стану міокарда тварин різної статі за умов розвитку в ньому некротично-дистрофічних змін та протекції серця карбахоліном. Критерієм оцінки стану кардіоміоцитів була концентрація Na, K, Ca і Mg, які є важливими компонентами функціонально повноцінних збудливих клітин і забезпечують адекватність процесів збудження кардіоміоцитів та їхнього скорочення.

© М.Р. Хара – к.м.н., 2003.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 96 самцях і самках щурів лінії Вістар. Некротично дистрофічні процеси в серці моделювали внутрішньом'язовим введенням 0,1 % розчину адреналіну (1 мг/кг маси тіла), викликаючи розвиток адреналінової міокардіодистрофії (АМД). Кардіопротектор карбахолін (КХ) за 5 хв до ін'єкції адреналіну вводили внутрішньочеревно в дозі 4 мг/кг. Рівень калію (K), натрію (Na), кальцію (Ca) і магнію (Mg) в міокарді визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії [3]. Міокард досліджували на 1 та 24 годині досліду, що, за даними [2], відповідає початку та піку процесу некрозоутворення. Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили методом Фішера-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Визначення вмісту Na, K, Ca і Mg в міокарді показало (табл. 1), що відмінностей між інтактними самцями і самками не було. Моделювання АМД спричинило достовірне збільшення концентрації Na і Ca в міокарді тварин обох статей. На 1 годині досліду рівень Na в міокарді самців зріс на 87,6 % ($p<0,001$), в самок – на 42,1 % ($p<0,001$). Через 24 год спостереження у самців рівень Na збільшився проти контролю на 91,4 % ($p<0,001$), а в самок – лише на 61,3 % ($p<0,001$). Порівняльний аналіз показав, що і на 1, і на 24 годині експерименту рівень Na в міокарді самців достовірно переважав аналогічний показник самок на 29,1 ($p<0,001$) та 22,6 % ($p<0,001$) відповідно.

Рівень Ca в міокарді самців на 1 годині досліду переважав контрольний показник на 35,5 % ($p<0,001$), а на 24 години – на 90,3 % ($p<0,001$). У самок приріст становив, відповідно, 18,2 ($p<0,001$) і 27,3 % ($p<0,002$).

Значну втрату K ми спостерігали тільки в міокарді самців – на 13,5 % ($p<0,02$) через 1 год і на 30,8 % ($p<0,001$) через добу. В самок достовірних змін не було, різниці між групами – теж.

Концентрація Mg в серці самців на 1 годині АМД зменшилася на 40,4 % ($p<0,02$), на 24 години – на 62,5 % ($p<0,001$). У самок на першому етапі експерименту рівень Mg не змінився, а зменшення на 40,1 % ($p<0,05$) відбулося лише через 24 год.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що кардіотоксична доза адреналіну викликає значні зміни рівня досліджуваних хімічних елементів, які мають однонаправлений характер і в самців, і в самок. Проте інтенсивність динаміки була більш виражена в міокарді особин чоловічої статі. Ступінь нагромадження Na, Ca та втрати K і Mg може відображати суттєвіші порушення проникності мембран кардіоміоцитів, а також значну їх руйнацію. Менша інтенсивність іонного дисбалансу в міокарді самок може свідчити про менші біохімічні та структурні розлади в серці. Останній факт був підтверджений даними морфометричних досліджень, які довели нижчий ступінь некробіотичних змін в серці самок [5].

Дослідження [6] довели, що помірна активація холінергічних регуляторних механізмів має захисний вплив на серце за умов гіпоксії, стресу та інших негативних чинників, що провокують його пошкодження. Тому ми вирішили за 5 хв до моделювання АМД ввести піддослідним тваринам холіноміметик карбахолін і вивчити іонний баланс за даних умов.

Карбахолін не впливав на іонний баланс тварин (табл. 1). Моделювання АМД за даних умов супроводжувалося менш вираженим іонним дисбалансом. Рівень Na в міокарді самців зріс через 1 год лише на 20,5 % ($p<0,001$), а через 24 год – на 44,2 % ($p<0,001$) проти контролю. Достовірне нагромадження цього елемента в міокарді самок спостерігали лише через добу, приріст становив 17,8 % ($p<0,001$).

Розвиток АМД на тлі карбахоліну супроводжувався нагромадженням іонів Ca в міокарді самців лише через 24 год. Порівняння груп показало, що концентрація Ca в кардіоміоцитах самок за даних умов була лише на 13,3 % ($p<0,01$) меншою, ніж у самців.

Рівень K при кардіопротекції зріс лише в міокарді самців через 24 год. У самок досліджуваний показник не змінювався.

Динаміка рівня Mg була аналогічною і достовірною лише у самців.

Отримані дані відображають кардіопротекторний ефект карбахоліну і доводять справедливість думки про захисну роль холінергічних механізмів за умов посиленої роботи серця. Проективна роль карбахоліну була підтверджена морфометричними дослідженнями [5]. Більш виражений захисний вплив карбахоліну на міокард самок доводить вищу чутливість холінореактивних структур цих тварин, що й забезпечує перевагу за умов гіперкатехоламінемії.

Таблиця 1 – **Вміст натрію, кальцію, калію, магнію в міокарді самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією та корекція їх карбахоліном, ммоль/кг (n = 8)**

Показник	Самці						Самки					
	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год	КХ	КХ+ АМД 1 год	КХ+ АМД 24 год	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год	КХ	КХ+ АМД 1 год	КХ+ АМД 24 год
Натрій	44,18±1,07 1	78,41±2,10 2	84,54±3,52 3	46,24±1,14 4	55,71±1,73 5	66,66±1,14 6	42,73±2,06 7	60,74±2,73 8	68,93±1,19 9	44,30±1,94 10	50,09±1,95 11	56,58±2,01 12
Калій	57,11±1,64 13	50,33±1,81 14	43,66±2,01 15	56,24±1,16 16	54,83±1,07 17	49,76±1,84 18	59,24±3,71 19	53,76±2,43 20	49,86±2,59 21	60,07±1,27 22	58,64±2,09 23	55,38±2,11 24
Кальцій	0,31±0,01 25	0,42±0,04 26	0,59±0,02 27	0,32±0,01 28	0,34±0,02 29	0,39±0,02 30	0,33±0,02 31	0,39±0,01 32	0,42±0,01 33	0,31±0,02 34	0,32±0,03 35	0,30±0,02 36
Магній	14,12±1,16 37	10,06±0,92 38	8,69±0,61 39	15,06±0,98 40	13,71±1,01 41	11,91±0,67 42	12,65±1,12 43	10,86±0,95 44	9,03±1,05 45	14,04±0,96 46	13,17±0,81 47	11,55±1,11 48

Примітка. $P_{1-2}<0,001$; $P_{1-3}<0,001$; $P_{4-5}<0,001$; $P_{4-6}<0,001$; $P_{2-8}<0,001$; $P_{3-6}<0,001$; $P_{3-9}<0,001$; $P_{7-8}<0,001$; $P_{7-9}<0,001$; $P_{10-12}<0,002$; $P_{2-8}<0,001$; $P_{3-9}<0,001$; $P_{6-12}<0,001$; $P_{13-14}<0,02$; $P_{13-15}<0,001$; $P_{16-18}<0,01$; $P_{25-26}<0,02$; $P_{25-27}<0,001$; $P_{27-29}<0,001$; $P_{28-30}<0,01$; $P_{31-32}<0,001$; $P_{31-33}<0,002$; $P_{27-33}<0,001$; $P_{30-36}<0,01$; $P_{33-36}<0,001$; $P_{37-38}<0,02$; $P_{37-39}<0,001$; $P_{40-42}<0,02$; $P_{38-41}<0,02$; $P_{39-42}<0,01$; $P_{43-45}<0,05$.

ВИСНОВКИ. 1. Некротично-дистрофічні зміни в серці, як наслідок гіперкатехоламінемії, супроводжуються нагромадженням Na і Ca, втратою K і Mg в кардіоміоцитах самців і самок.

2. Дизіонія наростає протягом 24 год і має більше вираження в міокарді самців.

3. Холіноміметик карбахолін сповільнює наростання дизіонії в міокарді самців при розвитку некротично-дистрофічних процесів та підтримує іонний баланс в міокарді самок за умов гіперкатехоламінемії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анищенко Т.Г. Половые аспекты проблемы стресса и адаптации // Усп. совр. биол. – 1991. – **111**, № 13. – С. 460-475.

2. Луговой В.И. Фосфорилаза и гексокиназа сердца при некоторых формах “гормональных” некрозов миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1968. – 19 с.

3. Неменко В.И., Молдакулова М.М. Атомно-абсорбционное определение микроэлементов // Гиг. и сан. – 1979. – № 4. – С. 64-66.

4. Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В., Смирнов А.Н. Половая дифференцировка функций печени. – М.: Медицина, 1991. – 336 с.

5. Хара М.Р., Бондар Я.Я., Файфура В.В. Особливості структурних змін серця тварин різної статі при моделюванні адреналінової міокардіодистрофії // Рос. морфол. ведом. – 2000. – № 1-2. – С. 289-290.

6. Хара М.Р. Холинергическая регуляция сердца при адреналиновой миокардиодистрофии у животных с различной устойчивостью к гипоксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 1987. – 13 с.

СОДЕРЖАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МИОКАРДЕ РАЗНОПОЛЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЕЕ РАЗВИТИЯ КАРБАХОЛИНОМ

М.Р. Хара

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Некротически-дистрофические изменения сердца, как результат гиперкатехоламинемии, характеризуются повышением концентрации Na, Ca, потерей K и Mg в кардиомиоцитах. Степень дизионии возрастает на протяжении 24 часов и более выражена в миокарде самцов. Карбахолин замедляет развитие дизионии в серце самцов при развитии адреналиновой миокардиодистрофии и поддерживает ионный баланс в миокарде самок в условиях адреналиновой миокардиодистрофии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **самцы, самки, миокардиодистрофия, адреналин, ионы, карбахолин.**

CONTENT OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN DIFFERENT SEX ANIMALS MYOCARDIUM DURING EPINEPHRINE MIOCARDIODYSTROPHY AND PREVENTION OF ITS DEVELOPMENT BY CARBOCHOLINE

M.R. Khara

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Necrodystrophical alterations of heart as a result of hyperepinephrinemia are characterized by increase of Na, Ca concentration, decrease of K, Mg in cardiomyocytes. Degree of dysionia increases during 24 hours and is more intense in males myocardium. Carbocholine retards development of myocardial dysionia of males during development of epinephrine myocardiodystrophy and stabilizes ions balance of females myocardium during epinephrine myocardiodystrophy.

KEY WORDS: **males, females, myocardiodystrophy, epinephrine, ions, carbocholine.**

Отримано 4.10.2002 р.

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

УДК 615.012:615.453.6

ТЕРМОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ ТАБЛЕТОК АЛЬТАНУ

Є.В. Гладух, В.О. Тіманюк
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНА УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Термогравіметричним методом досліджено хімічні та фізичні перетворення лікарських і допоміжних речовин у складі таблеток альтану. Встановлено відсутність взаємодії речовин. На підставі проведених досліджень обгрунтовано оптимальну температуру сушіння вологих гранул при виробництві таблеток.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **таблетки, альтан, термогравіметричний аналіз, сушіння.**

ВСТУП. Більшість таблетованих лікарських форм у сучасній фармацевтичній практиці одержують таблетуванням гранулята. Це пов'язано з відсутністю у біологічно активних субстанцій необхідних фізико-хімічних та технологічних властивостей [4].

Попередніми дослідженнями [1] встановлено, що альтан (комплекс поліфенолів суплідь вільхи клейкої або сірої) має незначні вологосорбційні властивості, низьку сипкість та відносно низьку пресувальність і тому неможливо одержати таблетки прямим пресуванням. Для поліпшення технологічних властивостей альтану необхідно проводити попередню грануляцію таблеткової маси [3, 4].

Згідно з даними літератури [4], як зв'язувальну речовину при вологому гранулюванні для гідрофобних, гігроскопічних і нестійких препаратів, а також тих, що містять рослинні порошки і екстракти, використовують спирт етиловий різної концентрації, крохмальний клейстер та інші зволожувачі.

При розробці технології виробництва таблеток альтану нами вивчено оптимальні умови проведення окремих операцій і стадій, зокрема, для визначення часу сушіння гранулята було вивчено кінетику цього процесу [3].

З метою вивчення сумісності та структурних характеристик лікарських та допоміжних речовин, що входять до складу таблеток альтану, а також для визначення температурних режимів процесу сушіння вологих гранул, було проведено термогравіметричний аналіз [2].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для визначення часу сушіння гранулята було вивчено кінетику цього процесу. Сушіння грануляту проводилося в сушильній установці СГ-30. Кількість гранулята складала 25 кг.

© Є.В. Гладух – к.фарм.н., В.О. Тіманюк – к.фіз.-мат.н., проф., 2002.

Для вибору температурного режиму сушіння вологих гранул використовували диференційний термічний аналіз, який дозволяє в динамічних умовах прослідкувати за тепловими ефектами, що виникають в речовинах та їх сумішах.

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q–1500–D системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платино-платинородієвою термопарою при нагріваннанні зразків в керамічних тиглях від 15 до 500 ˚С на повітрі. Швидкість нагрівання складала 5 ˚С за хвилину. Еталоном був прокалений оксид алюмінію. Маса зразків становила 100 мг. Записували криві Т, TG, DTA, DTG. Крива Т – зміна температури; TG – зміна маси; DTG – диференційована крива зміни маси, DTA – диференційована крива зміни теплових ефектів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. З результатів, представлених на рисунку 1 видно, що початок розкладу альтану відбувається при температурі 62 ˚С, про що свідчить крива зміни маси (TG). Процес розкладу альтану проходить у декілька стадій практично без перекриття. Перша стадія спостерігається в інтервалі температур 62-154 ˚С з втратою до 8 % маси та максимумом розкладу при 96 ˚С. Друга стадія – в інтервалі температур 154-340 ˚С з втратою 22 % маси та максимумом розкладу при 220 ˚С і третя – від 340 ˚С.

При аналізі дериватограм допоміжних речовин і таблеток альтану встановлено, що серед допоміжних речовин найменшу температуру розпаду має крохмаль картопляний – 56 ˚С, далі йдуть кальцію стеарат – 86 ˚С та цукор – 183 ˚С. Для всіх допоміжних речовин характерний початковий повільний розпад, потім швидкість руйнування значно збільшується.

Для кальцію стеарату (рис. 2) втрата маси у перший період складає 3 % у інтервалі тем-

пературі 86-106 °С, у другий – 5,5 % (від 226 до 361 °С) і за останній інтервал температур втрата маси більша за 60 %. Максимальний розклад речовини відмічається при температурі 106 °С.

Для цукру (рис. 3) втрата маси складає 23 % в інтервалі температур 200-237 °С, така ж сама втрата маси і в інтервалі температур 237-310 °С. Максимум розкладу спостерігається при температурі 217 °С.

Для крохмалю картопляного (рис. 4) характерна незначна втрата маси в інтервалі температур 56-180 °С (близько 9 %), подальше нагрівання до температури 242 °С не призводить до зміни маси зразка, лише при температурі понад 268 °С відзначається різке зменшення маси (55 %). Крохмалю властиві два максимуми розкладу – при температурі 96 і 285 °С.

Дериватограма таблеток альтану показала повну ідентичність теплових ефектів окремих речовин, що може свідчити про відсутність взаємодії між компонентами і доводить, що таблетки є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу.

Графічне зображення процесу сушіння представлено на рисунку 5, де видно, що сушіння гранулята протягом перших 15 хв проходить інтенсивно, далі втрата вологи знижується. Величина залишкової вологи в гранулі при даному режимі сушіння залишається практично постійною і становить у середньому 1,9-2,1 %. Час сушіння грануляту і температурний режим було визначено, виходячи з технологічних властивостей альтану для таблетування. Він склав 30 хв при температурі (50±1) °С.

За результатами проведеного термогравіметричного аналізу лікарських і допоміжних речовин у складі таблеток альтану встановлено, що:

– термічні ефекти, що вказують на руйнування зв'язків, мають схожий характер у індивідуальних речовин і готових таблеток;

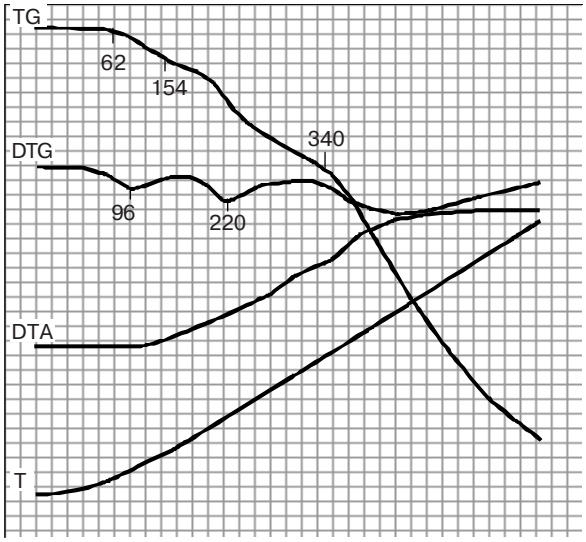


Рис. 1. Дериватограма альтану.

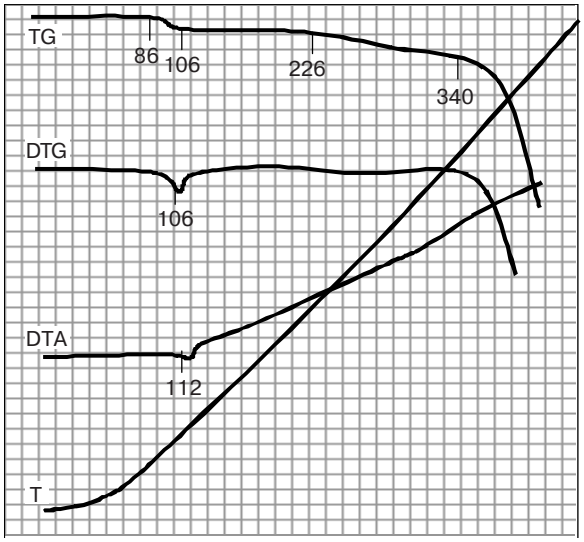


Рис. 2. Дериватограма кальцію стеарату.

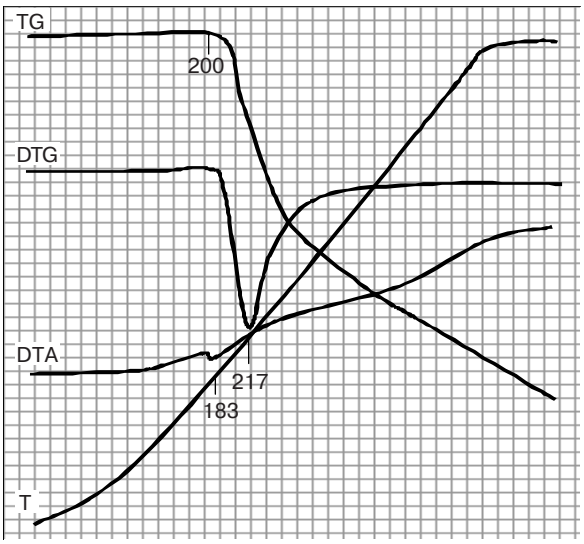


Рис. 3. Дериватограма цукру

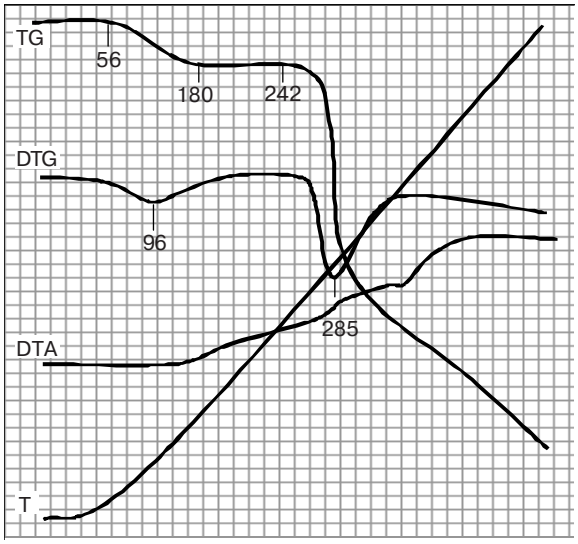


Рис. 4. Дериватограма крохмалю картопляного.

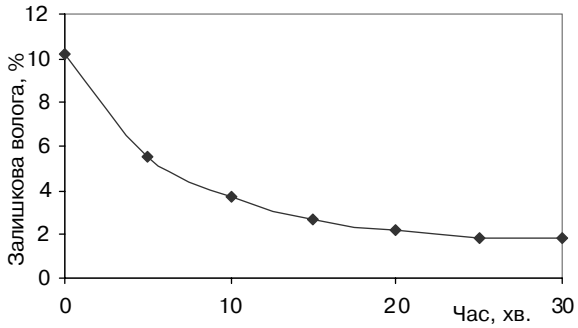


Рис. 5. Кінетика сушіння гранулята таблеткової маси альтану.

– загальний вигляд реєстрованих кривих свідчить про відсутність імовірної небажаної хімічної взаємодії між біологічно активними та допоміжними речовинами.

Виходячи з результатів експерименту при розробці технології виробництва таблеток альтану сушіння вологих гранул необхідно проводити при температурі не вищій 50 °С протягом 30 хв.

ВИСНОВКИ. 1. Досліджено хімічні та фізичні перетворення під впливом тепла лікарських та допоміжних речовин у складі таблеток альтану.

2. Встановлено відсутність взаємодії лікарських і допоміжних речовин в таблетках.

3. Розроблено технологію одержання таблеток з попередньою вологою грануляцією. На підставі термогравіметричного аналізу обґрунтовано оптимальну температуру та час сушіння вологих гранул при виробництві таблеток альтану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладух Є.В., Пашнєв П.Д., Орловецька Н.Ф. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей альтану // Вісн. фарм. – 1999. – **20**, № 2. – С. 85-87.

2. Демчук І.А., Грошовий Т.А., Кучеренко Л.І. Вивчення властивостей метилцелюлозної плівки, що наноситься на таблетки в псевдозрідженому шарі // Вісн. фарм. – 2001. – **27**, № 3. – С. 68.

3. Сахатов Э.С., Коканов А.А., Чуешов В.И. и др. Создание твердых лекарственных форм // Метод. указания. – Ашхабад: ТОДНГМИ, 1992. – С. 20-34.

4. Технология и стандартизация лекарств: Сборник науч. тр. – Харьков: ООО «Ригер», 1996. – 777 с.

ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТАБЛЕТОК АЛЬТАНА

Е.В. Гладух, В.А. Тиманюк
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Термогравиметрическим методом исследовано химические и физические превращения лекарственных и вспомогательных веществ в составе таблеток альтана. Установлено отсутствие взаимодействия веществ. На основании проведенных исследований обосновано оптимальную температуру сушки влажных гранул при производстве таблеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **таблетки, альтан, термогравиметрический анализ, сушка.**

THERMOGRAPHIC ANALYSIS OF ALTAN TABLETS

Ye.V. Gladukh, V.O. Timaniuk
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

Chemical and physical transformations of medicinal and auxiliary substances in the composition of Altan tablets have been studied by thermogravimetric method. It has been established the absence of interaction of substances. On the basis of the performed research the optimal drying temperature of wet granules in tablets manufacturing has been substantiated.

KEY WORDS: **tablets, altan, thermograviometric analysis, drying.**

Отримано 05.06.2002 р.

Адреса для листування: *Є.В. Гладух, вул. Архітекторів, 28, кв. 115, Харків, 21002, Україна.*

УДК 612. 112. 94. 015. 11. 014. 23

ГЛУТАТІОНОВА АНТИОКИСНЮВАЛЬНА СИСТЕМА ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ПРИ ДІЇ КВАМАТЕЛУ

Н.О. Підковка, А.Б. Зіменковський, З.Д. Воробець, О.В. Кімакович
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

На лімфоцитах людини досліджено антиоксидні властивості квамателу – селективного блокатора H_2-рецепторів. Продемонстровано дозозалежний стимулювальний вплив низьких концентрацій препарату (10^{-5}-10^{-4} М) на активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Вищі концентрації квамателу пригнічують функції глутатіонової системи антиоксидного захисту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **H_2-блокатори, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, Ca^{2+}-транспортуючі системи, квамател.**

ВСТУП. Виникнення багатьох захворювань супроводжується розвитком окиснювального стресу внаслідок інтенсивного утворення в клітинах активних форм кисню (АФК) [3, 4]. Завдяки високій реакційній здатності, проміжні продукти відновлення кисню можуть призводити до ураження клітин, викликаючи окиснення біомолекул та зміни, які ініціюють ланцюгові процеси перекисного окиснення в мембранних ліпідах [2, 3]. Зміна ліпідного складу мембран та посилення процесів пероксидації зумовлюють структурні порушення в клітинах та зміни активності мембранозв'язаних ферментів, таких, як АТФази, аденілатциклаза тощо [2]. Недостатнє функціонування систем антиоксидного захисту також призводить до порушень нормального функціонування Ca^{2+}-транспортуючих систем і, відповідно, до зміни концентрації іонізованого кальцію в клітині, який є внутрішньоклітинним месенджером і прямо чи опосередковано регулює більшість клітинних функцій.

Відомо, що H_2-блокатори здатні пригнічувати генерацію АФК у біологічних системах [5, 7, 8]. H_2-блокатори діють лише в біологічних системах із мембраноасоційованою активністю, їх вплив є Ca^{2+}-залежним [12]. Крім цього, ці речовини підсилюють активність супероксиддисмутази – важливого антиоксидного ферменту [12].

Хоча H_2-рецептори експресуються переважно в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка [5, 8, 11], вони також наявні й у лімфоцитах [7]. Припускають, що лімфоцити крові можуть бути зручною, адекватною та актуальною моделлю для вивчення механізму дії H_2-антагоністів.

Метою роботи було дослідити вплив різних концентрацій квамателу – селективного блокатора H_2-рецепторів – на активність лутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) лімфоцитів крові.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Лімфоцити крові людини отримували методом градієнтного центрифугування в розчині фікол-урографіну (r=1,077) [5]. Квамател (фамотидин) виробництва "Гедеон Ріхтер" (Угорщина), концентрації якого становили 10^{-6}-10^{-3} моль/л, додавали в середовище інкубації клітин. Як контроль використовували проби без квамателу.

Життєздатність лімфоцитів при забарвленні трипановим синім становила не менше 97 %.

Активність ГП визначали за швидкістю зниження концентрації відновленої форми глутатіону в реакції з третбутилгідропероксидом [6]. Сульфгідрильну групу глутатіону визначали колориметрично за реакцією Елмана з DTNB-5,5-дитіобіс(2-нітробензойною) кислотою. Активність ГР – за зменшенням вмісту NADPH [10]. Вміст білка – за методом [9].

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали із застосуванням Microsoft Excel. Результати піддавали варіаційно-статистичній обробці за Стьюдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У клінічній практиці для лікування ряду захворювань, зокрема виразки шлунка, використовують блокатори H_2-рецепторів. Одним із найрозпов-

© Н.О. Підковка, А.Б. Зіменковський – к.м.н., З.Д. Воробець – д.б.н., проф., О.В. Кімакович, 2003.

сюдженіших є квамател. Оскільки H_2-рецептори експресуються не тільки в парієтальних клітинах шлунка, але й у лімфоцитах [7], досліди проводили на цих клітинах.

На лімфоцитах крові людини нами встановлено, що низькі концентрації квамателу (10^{-6}-10^{-5} моль/л) практично не впливають на активність ГП, тоді як при його вмісті 10^{-4} моль/л активність ферменту збільшується стосовно контролю в 6 разів – від (0,25±0,08) до (1,50±0,07) мкмоль GSH/мг білка за 1 хв (рис. 1). Більші концентрації препарату зменшують активність ферменту.

Зміни активності ГР полягали в її зростанні від (0,02±0,07) мкмоль NADPH/мг білка за 1 хв за відсутності квамателу чи його низьких концентраціях (10^{-6} моль/л) до (0,18±0,07) мкмоль NADPH/мг білка за 1 хв при його концентрації 10^{-5} моль/л (рис. 2). При зростанні концентрації цієї сполуки спостерігалось поступове зменшення активності ферменту, а при концентрації квамателу 10^{-3} моль/л активність ферменту наближалась до нуля.

Оскільки H_2-блокатори не є скавенджерами супероксиданіону або перекису водню, що генеруються в біохімічних реакціях (наприклад, у ксантиноксидазній системі), їх дія, напевно, опосередкована через мембранні структури клітин [11, 12]. При цьому відбувається специфічне блокування ділянок плазматичної мембрани, що сприймають стимули, які активують окиснювальний метаболізм у клітинах [8, 11]. Механізми цієї дії спостерігаються лише у присутності іонів Ca^{2+} [12]. Також є дані, що високі концентрації Ca^{2+}, як і процеси ПОЛ, є медіатором пошкодження і відмирання клітин [2, 3], хоча обов'язковою умовою раннього етапу активації лімфоцитів є підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} [5].

Між станом ліпідів, зокрема фосфоліпідів, та активністю Ca^{2+}-транспортуючих систем існує тісний взаємозв'язок. Зокрема, присутність фосфоліпідів у інкубаційному середовищі призводить до 10-кратного збільшення швидкості спряження транспорту Ca^{2+} і гідролізу АТФ та збільшення спорідненості ферменту із Ca^{2+} [11].

Відомо, що H_2-блокатори здатні пригнічувати генерацію активних форм кисню не тільки в епітеліальних клітинах шлунка, але й у формених елементах крові. Ці сполуки діють лише в системах з мембраноасоційованою ферментативною активністю [8, 11].

Зараз основні зусилля експериментаторів спрямовані на детальне вивчення механізму дії H_2-блокаторів. Доведено, що гістамін є важливим хімічним медіатором у різних біологічних системах. Він може викликати стимуляцію скоротливості гладких м'язів [11], зміни проникності судин [11, 12], модифікацію різних субпопуляцій лейкоцитів [11]. Гістамін секретується більшістю клітин, зокрема лейкоцитами, та в комплексі з іншими медіаторами відповідає за синтез Ig E та ряд інших функцій [11]. Він реалізує свої ефекти через H_1- і H_2-рецептори [5, 7]. Перші спряжені з гідролізом фосфатидилінозитидів і наступною мобілізацією внутрішньоклітинного Ca^{2+} [11], тоді як H_2-рецептори – з аденілатциклазною системою [7, 11]. Однак є дані, що H_2-рецептори через різні G-білки взаємодіють також із фосфатидилінозитольною системою [11].

На основі цього можна припустити, що H_2-блокатори інгібують реалізацію гормонального сигналу і через аденілатциклазну, і через фосфатидилінозитольну системи. Обидві ці системи задіяні в регуляції концентрації іонізованого кальцію в клітині [1, 7]. Підвищення $[Ca^{2+}]$ у свою чергу, призводить до активації ПОЛ [4].

ВИСНОВКИ. 1. Наші дослідження підтвердили антиоксидні властивості квамателу.

2. Продемонстровано дозозалежний стимулювальний вплив квамателу на активність ГП та ГР. Інгібування активності центрального ферменту антиоксидного захисту – глутатіон-

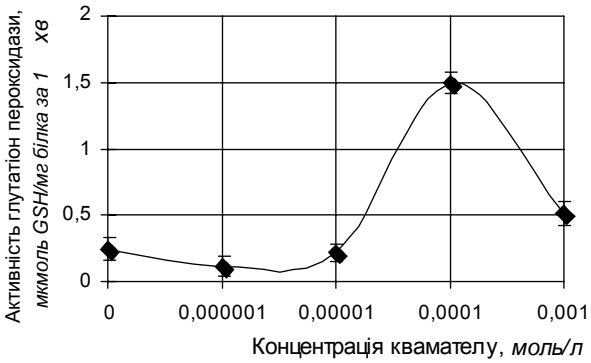


Рис. 1. Залежність активності глутатіонпероксидази від концентрації квамателу.

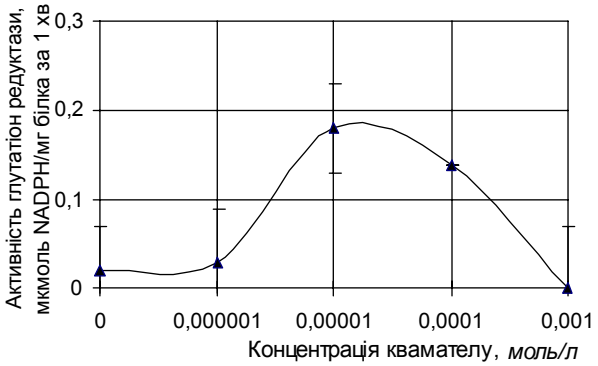


Рис. 2. Залежність активності глутатіонредуктази від концентрації квамателу.

пероксидази та спряженої з ним глутатіонредуктази при високих концентраціях квамателу (~10^{-3} моль/л), ймовірно, відбувається за рахунок вичерпання пулу вільного глутатіону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. – М.: Наука, 1994. – 288 с.

2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997. – 205 с.

3. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1989. – № 4. – С. 7-19.

4. Каган В.Е., Архипенко Ю.В., Ритов В.Б., Козлов Ю.П. Модификация ферментной системы транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов. Молекулярные механизмы увеличения проницаемости мембраны для Ca^{2+} // Биохим. – 1983. – **48**, вып. 2. – С. 320-331.

5. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агенство, 1999. – 603 с.

6. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 724-727.

7. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.

8. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2000. – № 3. – С. 18-23.

9. Lowry O., Roserbrough W., Farr A., Randall R. Protein measure with the Folin Phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 1. – P. 265-279.

10. Mannervik B. Glutathione peroxidase // Meth. in Enzym. – 1991. – **77**. – P. 490-495.

11. Mitsuhashi M., Mitsuhashi T., Payan D.G. Multiple Signalling Pathways of Histamine Receptors // J. Biol. Chem. – 1989. – **289**, № 31. – P. 18356-18362.

12. Sklyarov A., Zimenkovskyi A., Komar A. et al. The role of H_2-histamine receptors and Ca-channels in the regulation of gastric secretion // Exp. Clin. Physiol. Biochem. – 2001. – **1** (13). – P. 33-35.

ГЛУТАТИОНОВАЯ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КВАМАТЕЛА

Н.О. Подковка, А.Б. Зименковский, З.Д. Воробец, О.В. Кимакович

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

На лимфоцитах человека исследовано антиоксидные свойства квамателa – селективного блокатора H_2-рецепторов. Продемонстрировано дозозависимое стимулирующее влияние низких концентраций препарата (10^{-5}-10^{-4} М) на активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Большие концентрации квамателa угнетают функции глутатионовой системы антиоксидной защиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **H_2-блокаторы, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, Ca^{2+}-транспортирующие системы, квамател.**

GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD LYMPHOCYTES UNDER QAMATEL INFLUENCE

N.O. Pidkovka, A.B. Zimenkovsky, Z.D. Vorobets, O.V. Kimakovych

LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

Antioxidative properties of Quamatel were investigated in human blood lymphocytes. It is one of the greatest representatives of the family of selective H_2–histamine receptors inhibitors. It was shown that low concentrations of Quamatel (10^{-5}-10^{-4} mol/l) increased glutathione peroxidase and glutathione reductase activities. Higher Quamatel concentrations inhibited glutathione antioxidative defense system function.

KEY WORDS: **H_2-blockators, glutathione peroxidase, glutathione reductase, Ca^{2+}-transporting systems, Quamatel.**

Отримано 29.11.2001 р.

Адреса для листування: Н.О. Підковка, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна.

УДК 616.36-002.2-06:616.71-007.234]-074:543/33

МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ З МАЛОСИМПТОМНИМ ПЕРЕБІГОМ

Б.Г. Бугай

ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У хворих на хронічні гепатити різного етіологічного походження з субклінічним та персистувальним перебігом вивчали мінеральну щільність кісткової тканини в контексті показників кальцію, фосфору і магнію в сироватці крові. Виявлено певні взаємозалежні зміни цих показників.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **хронічні гепатити, мінеральна щільність кісткової тканини, кальцій, магній, фосфор.**

ВСТУП. Хронічні запальні ураження гепатобіліарної системи належать до найпоширеніших патологічних станів, що мають виражену тенденцію до збільшення в структурі загальної захворюваності з високою частотою інвалідизації хворих, вартістю лікування та летальністю. Вдосконалення методик дослідження дозволило констатувати провідну роль у процесі виникнення цих захворювань вірусів гепатитів В і С [1, 4, 5]. Одним із провідних синдромів, що супроводжують розвиток цієї патології, є остеоартропатичний [2], маніфестацію якого можна пов'язувати з позапечінковими проявами HBV- та HCV-інфекції, а також певними метаболічними порушеннями стосовно кальцію, магнію та фосфору, що зумовлює дисбаланс у ремодулюванні кісткової тканини [6].

Відомо, що сполуки кальцію – це основний чинник, що визначає механічні властивості кісткової тканини та скелета в цілому. Важливим неорганічним компонентом кісток є солі фосфату кальцію, що трансформуються у кристали апатиту [3, 7].

Магній є природним фізіологічним антагоністом кальцію. Дефіцит магнію зумовлює порушення синтезу циклічної аденозинмонофосфорної кислоти в навколощитоподібних залозах і органах-мішенях паратгормону, що призводить до гіпокальціємії [3]. З іншого боку, недостатнє всмоктування кальцію та вітаміну D, що має місце при хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи в поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту, зумовлює зниження в крові рівнів кальцію, магнію, фосфору та вихід цих елементів з депо (кісток), наслідком чого є остеопенія, а при прогресуванні цього процесу – остеопороз з усіма його функціональними наслідками.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З використанням сучасного клініко-діагностичного алгоритму обстежено дві групи хворих. До I було віднесено 38 чоловік із проявами хронічного гепатиту та негативними маркерами на вірусні гепатити В і С. До II (96 хворих) ввійшли пацієнти, в яких на основі полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментних аналізів крові було констатовано хронічні вірусні гепатити В чи/і С. Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) вивчали на двофотонному денситометрі "Lunar DRX-A". Для аналізу її змін у обстежуваних хворих використовували такі показники: BMD – МЩКТ у г/см^2, стандартизовані показники відхилення МЩКТ відносно еталонної групи людей молодого віку (20-40 років) відповідної статі та раси – Young Adult (YA, %, T), стандартизовані показники відхилення МЩКТ стосовно еталонної групи людей з аналогічними даними віку, статі, маси тіла, етнічного походження – Age Matched (AM, %, Z). Показники кальцію, магнію, фосфору вивчали на апараті "Screen master plus" з використанням наборів реактивів "Lachema". Проводили також інші лабораторно-інструментальні обстеження.

© Б.Г. Бугай – к.м.н., 2003.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз мінеральної щільності чотирьох поперекових хребців (L_1-L_4) у хворих на хронічні гепатити показав неоднозначні результати в групах з різними етіологічними чинниками розвитку цієї патології. Зокрема, в I групі пацієнтів (група порівняння), де не було виявлено маркерів вірусних гепатитів B і C, коливання показників МЩКТ у жінок і чоловіків становили, відповідно, 0,86-1,23 і 0,89-1,28 г/см^2. У хворих на хронічні вірусні гепатитами B чи/і C ці показники були значно нижчими серед представників обох статей: 0,46-1,11 і 0,84-1,23 г/см^2. Середньостатистичні показники МЩКТ (табл. 1) стосовно здорових людей в обох групах хворих були достовірно ($p<0,05$-$0,001$) нижчими, проте градієнт відхилення був, безперечно, вищим при хронічних вірусних гепатитах ($p<0,05$).

Стандартизовані показники відхилення МЩКТ поперекових хребців (L_1-L_4) відносно еталонної групи людей молодого віку (20-40 років) – Young Adult (YA, %, T) – також відрізнялися від норми і свідчили про остеопенію у всіх хворих, проте при вірусних ураженнях гепатобіліарної системи вона досягала значень вираженого остеопорозу, зумовленого демінералізацією кісткової тканини.

Оскільки середньостатистичні показники віку I групи становили (40,1±5,8) року, а II – (39,3±5,1) року, що вкладалося в крайні межі еталонної групи Young Adult (20-40 років), то стандартизовані показники відхилення МЩКТ зазначеної ділянки хребта стосовно еталонної групи людей аналогічного віку, статі, маси тіла та етнічного походження (Age Matched) мало чим відрізнялись від попередніх.

Хоча середньостатистичні показники кальцію, фосфору і магнію (табл. 2) у досліджуваних хворих загалом були на рівні нижньої межі норми, ці зміни мали достовірний характер, бо в переважної більшості пацієнтів виникала гіпокальціємія ($p<0,05$), а при вірусних гепатитах – і гіпофосфатемія ($p<0,05$). Показники магнію, на перший погляд, не зазнали змін, але в одних хворих вони були високими, а в інших – навпаки, що й визначило остаточну його концентрацію.

Довготривале (10-15 років) спостереження за цими хворими дозволило констатувати, що в дебюті хронізації патологічного процесу МЩКТ відповідає стандартам норми, а рівні кальцію і фосфору, особливо при вірусних ураженнях, мають тенденцію до деякого підвищення, що триває близько двох років, а потім розвиваються остеопенія і навіть остеопороз. Водночас поступово знижуються рівні кальцію і, меншою мірою, фосфору.

Даний феномен, за умови достатнього надходження даних елементів з їжею, може бути зумовлений порушеннями процесів їх реабсорбції внаслідок розвитку в таких хворих дистрофічно-запальних змін на всьому протязі травного каналу, а також порушень метаболічних функцій печінки, виснаженням запасів депонування. У зв'язку з виявленням позапечінкової реплікації вірусів, допускається безпосереднє ураження залоз внутрішньої секреції, причетних до регуляції кальцієфосфорного обміну, а також остеобластів, що повинно спонукати нас до пошуку шляхів розв'язання цієї проблеми.

ВИСНОВОК. Хронічні запальні ураження печінки супроводжуються порушеннями кальцієфосфорного обміну, що проявляється зниженням рівнів кальцію і, меншою мірою, фосфору в крові, демінералізацією кісткової тканини, зниженням її щільності з наступним розвитком остеопенії та остеопорозу з більшим градієнтом відхилення при хронічних вірусних гепатитах B і C.

Таблиця 1 – **Мінеральна щільність кісткової тканини при хронічних гепатитах різного генезу**

Показники МЩКТ	Поперекові хребці			
	L_1	L_2	L_3	L_4
BMD-1 g/cm^2	1,03±0,02*	1,11±0,04*	1,28±0,03*	1,05±0,02*
BMD-2 g/cm^2	0,95±0,03**	1,01±0,03**	1,04±0,03**	1,02±0,03*
YA-1 %	90,05±1,90*	87,85±1,98*	90,40±1,96*	86,05±1,65*
YA-1 T	-0,97±0,18*	-1,24±0,20*	-0,86±0,23*	-1,42±0,17*
YA-2 %	82,78±2,69**	82,88±2,58*	84,91±2,29*	83,69±2,40*
YA-2 T	-1,70±0,27**	-1,80±0,28*	-1,57±0,25**	-1,71±0,26*
AM-1 %	89,95±1,75*	87,75±1,93*	90,25±1,89*	86,05±1,70*
AM-1 Z	-0,95±0,16*	-1,22±0,18*	0,98±0,18*	-1,40±0,16*
AM-2 %	86,28±1,89*	86,09±1,96*	88,50±1,69*	87,22±1,93*
AM-2 Z	-1,25±0,17*	-1,34±0,17*	-1,11±0,16*	-1,24±0,19*

Примітки. Тут і далі * – достовірність змін стосовно здорових людей
** – достовірність змін між аналогічними показниками двох груп.

Таблиця 2 – **Показники кальцію, фосфору і магнію (ммоль/л) в сироватці крові хворих на різні форми хронічних гепатитів**

Групи хворих	Показники сироватки крові		
	Ca	P	Mg
1	2,07±0,11*	1,08±0,08	0,87±0,02
2	2,09±0,04*	0,99±0,05*	0,86±0,03
Здорові люди n=45	2,41±0,02	1,12±0,04	0,87±0,05

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А., Баб'як Н.І. Позапечінкові прояви HBV-інфекції // Вісн. наук. досл. – 1999. – № 3. – С. 6-8.

2. Андрейчин М.А., Бугай Б.Г. Частота і характер остеоартропатичного синдрому при хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи вірусного генезу // Інф. хвор. – 2001. – № 3. – С. 19-22.

3. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С. Клиника и терапия неотложных состояний в эндокринологии. – К.: Здоров'я, 1982. – 152 с.

4. Блохіна Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С // Інф. хвор. – 2000. – № 2. – С. 5-12.

5. Мороз Л.В. Етіологічна структура хронічних вірусних гепатитів // Інф. хвор. – 2002. – № 2. – С. 22-23.

6. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М.: Мед. лит, 2001. – Т. 2. – 576 с.

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ С МАЛОСИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Б.Г. Бугай

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

У больных хроническими гепатитами различного этиологического происхождения из субклиническим и персистирующим течением изучали минеральную плотность костной ткани в контексте показателей кальция, фосфора и магния в сыворотке крови. Выявлено определенные взаимозависимые изменения этих показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **хронические гепатиты, минеральная плотность костной ткани, кальций, магний, фосфор.**

MINERAL DENSITY OF BONE-TISSUE IN PATIENTS WITH MINIMALLY SYMPTOMATIC CHRONIC HEPATITIS

B.H. Buhay

TERNOPIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Tn patients with chronic hepatitis of different etiological origin it was studied the mineral density of bone tissue in the context of calcium, phosphorus and magnesium indices in blood serum. There were revealed some interdependent changes of there indices.

KEY WORDS: **chronic virus hepatitis, mineral density of bone tissue, calcium, magnesium, phosphorus.**

Отримано 02.12.2002 р.

Адреса для листування: *Б.Г. Бугай, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.*

УДК 615:541.64

ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ СИЛІКСУ – АМОРФНОГО УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ

О.О. Пентюк, В.К. Погорєлий, Н.О. Чуйко
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, КИЇВ

У результаті комплексних фізико-хімічних і медико-біологічних досліджень, виконаних Інститутом хімії поверхні НАН України спільно з рядом наукових установ та клінік МОЗ України і Російської Федерації, розроблено й впроваджено в медичну практику новий ефективний ентеросорбент "Силікс". Основою препарату є високочистий аморфний ультрадисперсний кремнезем з регульованими кількістю і природою реакційних центрів поверхні. Силікс відзначається високою адсорбційною активністю відносно води, білкових молекул, патогенних мікроорганізмів та вірусів. Розроблено методики його застосування у вигляді індивідуального препарату для лікування токсикоінфекцій, гнійно-запальних процесів, кровотеч, серцево-судинних захворювань. Призначення силіксу є особливо ефективним при наданні невідкладної допомоги потерпілим від екологічних та техногенних катастроф.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **синтетичний кремнезем, силікс, еферентна терапія, біосорбційні технології.**

Еферентні методи лікування, що базуються на виведенні з організму отруйних і баластних речовин екзо- та ендогенного походження, в останні роки виділились у окремий напрям сучасної фармакотерапії. Медичні сорбенти суттєво відрізняються за хімічною природою та способами виробництва. Вони включають різні модифікації активованого вугілля, іонообмінні смоли, глини, кремнеземні та інші природні чи синтетичні полімери.

В Інституті хімії поверхні НАН України розроблено і впроваджено у медичну практику новий ентеросорбент "Силікс" ("Silics"). Назва препарату походить від хімічного терміна "silica" (діоксид кремнію, кремнезем) та перших букв назви Інституту хімії поверхні англійською мовою: Institute of Surface Chemistry – ISC, звідси -ics. Так що у буквальному перекладі Silics означає: кремнезем, створений Інститутом хімії поверхні. Така назва є символічною, бо в цьому унікальному препараті втілені численні фундаментальні здобутки вітчизняних вчених в галузі хімії, фізики та медичної хімії поверхні дисперсних твердих тіл.

Синтетичний аморфний кремнезем, який виготовляється за розробленою науковцями технологією на дослідних заводах Інституту хімії поверхні в Івано-Франківській області та Автономній Республіці Крим, складається із нанорозмірних часток сферичної форми. Силікс характеризується високою хімічною чистотою, стійкістю, фізіологічною нешкідливістю. У вигляді індивідуального лікарського засобу він пройшов випробування в багатьох медичних установах України і Росії. Ефективність його застосування доведена в клініках інфекційних і внутрішніх хвороб, хірургії, кардіології, онкології, стоматології, дерматології, гематології, алергології, іммунології, гастроентерології, пульмонології, офтальмології, наркології, педіатрії, акушерства і гінекології [1]. Особливості хімічної будови дають змогу використовувати силікс не лише як сорбент з біокоригувальними властивостями, але і як активну матрицю-носій для створення комбінованих лікувальних препаратів пролонгованої дії.

З хімічної точки зору, ядро частки силіксу утворене із об'ємного полімеру, структурною ланкою якого є кремнійкисневі тетраедри, що з'єднані силоксановими зв'язками ≡Si-O-Si≡. На поверхні часток містяться гідроксильні групи -O-H, що хімічно зв'язані з атомами кремнію в силанольні групи≡Si-OH (рис. 1). Гідроксильне покриття поверхні забезпечує її гідрофільність і високу адсорбційну активність відносно полярних молекул, особливо води. Поверхня має кислотні протонодонорні властивості, завдяки чому легко утворюються водневі зв`язки

© О.О. Пентюк – д.м.н., проф., В.К. Погорєлий – д.х.н., Н.О. Чуйко, 2002.

з електронодонорними молекулами, що містять групи O-H···O, O-H···N тощо.

Важливу роль у формуванні адсорбційного шару відіграють координаційні зв'язки малих молекул з поверхневими атомами кремнію, наприклад, Si←OH_2 чи Si←FH. Такі взаємодії суттєво підсилюють кислотність кінцевих протонів й сприяють багатошаровій адсорбції [3].

Головною відзнакою силіксу, яка зумовлена структурою і фізико-хімічними властивостями його поверхні, є винятково висока здатність до адсорбції білків. На цьому базується використання препарату для виведення із організму екзо- й ендотоксинів, патогенних імунокомплексів, продуктів деградації некротичних тканин та інших шкідливих речовин білкової природи, а також зв`язування та знешкодження патогенних мікроорганізмів і вірусів [3].

Таким чином, в основі механізму біологічної активності силіксу лежать властивості поверхні, що зумовлені особливостями її структури і хімічної природи:

1. Висока гідрофільність.

2. Підвищена білоксорбційна активність.

3. Здатність зв'язувати велику кількість мікроорганізмів, вірусів і мікробних токсинів.

4. Адсорбційна специфічна взаємодія з низькомолекулярними речовинами.

Гідрофільні властивості силіксу ефективно використовуються для зняття набряків і зменшення ексудації при місцевому лікуванні ран у стадії запалення, для зв'язування і структурування води в кишечнику при діареях, для підсушування шкіри в дерматологічній практиці.

На високій білоксорбційній здатності препарату грунтується його застосування для концентрування й виведення з організму бактеріальних токсинів, продуктів часткового розкладу білків та руйнування некротичних тканин, патогенних імунокомплексів й асоціатів білка з холестерином, ліпідами, тригліцеридами, а

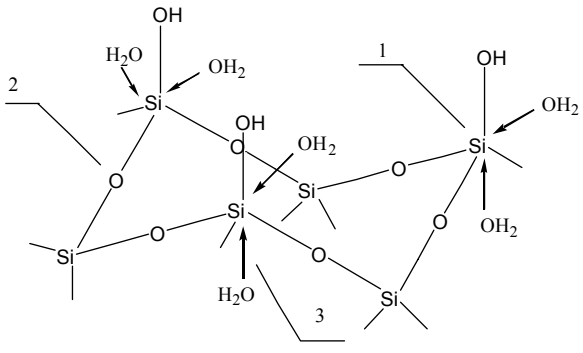


Рис. 1. Структура поверхні високодисперсного кремнезему:

1 – силанольна група, 2 – силоксановий місток, 3 – координаційний зв'язок.

також інших шкідливих речовин білкової природи.

Здатність силіксу зв'язувати мікроорганізми зумовлена спорідненістю наночасток кремнезему до глікопротеїдних і фосфоліпідних структур в мембранах мікробних клітин. Така взаємодія призводить до аглютинації бактерій і підвищення їх чутливості до дії антибіотиків та протеолітичних ферментів. При цьому обмежується доступ поживних речовин і тим самим стримується розмноження бактерій. На цьому грунтується ефективність силіксу при лікуванні мікробних токсикоінфекцій та гнійно-запальних процесів.

Слід особливо відзначити, що на поверхні силіксу немає пор, тому адсорбційні процеси проходять з високою швидкістю. Наприклад, зв'язування білка в кількості 90 % від максимально можливої величини здійснюється за 10 хв. Цим зумовлена швидкість досягнення терапевтичного ефекту, що робить силікс незамінимим засобом швидкої допомоги при гострих отруєннях грибами, алкоголем, наркотиками тощо.

Зазначені властивості препарату складають наукові засади розроблених Інститутом нових сорбційно-терапевтичних технологій лікування і профілактики важких форм токсикоінфекцій, гнійно-запальних процесів, серцево-судинних захворювань та інших поширених і небезпечних патологій людського організму [4].

Як видно з таблиць 1-2, де наведено узагальнені результати лікування силіксом різних токсикоінфекційних захворювань, сфера активності препарату широка і включає не лише кишкові інфекції у дорослих і дітей (сальмонельоз, шигельоз, холеру, дизентерію), але й вірусні гепатити та ботулізм [2].

При лікуванні препаратом кишкових токсикоінфекцій терміни усунення патологічних синдромів (діареї, інтоксикацій, диспепсії, дегідратації) скорочуються на 2-4 дні за рахунок зв'язування мікроорганізмів та їх токсинів, нормалізації всмоктування і секреції в шлунково-кишковому тракті.

Введення силіксу в терапевтичний комплекс хворих на вірусний гепатит майже вдвічі прискорює темпи видужування пацієнтів, а у випадках ботулізму зникнення симптомів ураження нервової системи настає приблизно на 4 дні раніше, порівняно з традиційними методами лікування. Силікс значною мірою застосовують у лікуванні гнійно-запальних захворювань, включаючи гострі форми гнійної і гнильної інфекцій (табл. 3), що актуально для хірургії, стоматології, пульмонології, акушер-

Таблиця 1 – **Застосування силіксу в клініці інфекційних хвороб**

Галузь застосування	Патологічний синдром	Фармакологічний ефект	Особливості застосування
Кишкові інфекції: токсикоінфекції; сальмонельоз, шигельоз, холера тощо	Діарея, інтоксикація, диспепсія	Зв`язування мікроорганізмів і їх токсинів, нормалізація всмоктування і секреції в шлунково-кишковому тракті	Монотерапія, комбінування з антибактеріальними засобами й регідратантами
Кишкові токсикози у дітей	Дегідратація, діарея, інтоксикація, диспепсія	Сорбція токсинів, нормалізація всмоктування і секреції в шлунково-кишковому тракті	Монотерапія, комбінування з регідратантами
Вірусні гепатити	Холестаз, цитоліз гепатоцитів, інтоксикація	Сорбція вірусів, жовчних кислот й білірубіну	Монотерапія, комбінування з гепатопротектором
Ботулізм	Нейротоксикоз, міопарези, диспепсія	Сорбція токсинів, підвищення ефективності імунопрепаратів	Монотерапія, комбінування з спеціальними сироватками

Таблиця 2 – **Тривалість симптомів кишкових інфекцій при різних методах лікування**

Тривалість симптомів (дні)		
Симптом	Традиційне лікування	Лікування силіксом
САЛЬМОНЕЛЬОЗ		
Діарея Нормалізація копрограм	5,6±1,0 5,6±1,0	2,0±0,4 2,6±0,3
ДИЗЕНТЕРІЯ		
Діарея Нормалізація копрограм	7,0±1,5 7,2±1,2	2,3±0,4 4,0±1,2
КИШКОВІ ТОКСИКОЗИ У ДІТЕЙ		
Інтоксикація Дегідратація Мікроциркуляторні порушення	2,7±0,1 3,7±0,2 3,8±0,2	1,8±0,1 2,1±0,1 2,1±0,3
БОТУЛІЗМ		
Нейротоксикоз	13,8±1,4	9,9±0,8

ства, гінекології та інших галузей медицини. Тут ефективними є два напрями застосування препарату – як засобу ентеросорбції і для місцевого аплікаційного використання [4].

Місцеве використання силіксу особливо перспективне при лікуванні гнійних ран, деструктивного панкреатиту, перитоніту, емпієми плеври, онтогенних флегмон тощо. Механізм лікувальної дії полягає в сорбції патогенних мікроорганізмів, мікробних токсинів, а також у дегідратації тканин рани. Силікс активно впливає на всі стадії ранового процесу, прискорюючи загоєння і відновлення функцій ураженого органа в середньому на 3-4 дні.

Особливо вражають результати, досягнені хірургами в боротьбі з гострою кишковою непрохідністю. Навіть при запізнілому хірургічному втручанні використання силіксу дозволило знизити смертність у 2-3 рази і при цьому відмовитись від застосування дорогих антибіотиків.

Медиками встановлена ще одна особливість дії препарату – гемостатична активність. Було з'ясовано, що силікс активізує початкову стадію згортання крові, тому його можна використовувати для зупинки зовнішніх і внутрішніх кровотеч, у тому числі з паренхіматозних органів – печінки, селезінки. Залежно від місця знаходження травми препарат застосовують аплікаційно або у вигляді водної суспензії шляхом дренування для інсуфляції. Гемостаз досягається після одного-двох контактів силіксу з поверхнею рани.

Силікс успішно застосовується в клініці внутрішніх хвороб (табл. 4) Уже відзначалась його здатність зменшувати рівень холестерину й тригліцеридів у крові, а також гальмувати агрегацію тромбоцитів. З'явилась можливість коригувати за допомогою препарату основні патогенетичні джерела атеросклерозу – гіперліпідемію та гіперкоагуляцію. Застосування силіксу в кардіології дозволило не тільки скорочувати терміни післяінфарктної реанімації, але й здійснювати ефективну профілактику для зниження ймовірності серцево-судинних катастроф [2].

Таблиця 3 – **Застосування силіксу в клініці гнійно-запальних процесів**

Галузь застосування	Патологічний стан	Фармакологічний ефект	Спосіб застосування
Гнійні рани, деструктивний перитоніт, кишкова непрохідність, емпієма плеври	Аеробна й анаеробна інфекції	Сорбція мікроорганізмів і токсинів, дегідратація	Аплікації, дренаж порожнин
Оперативна хірургія	Кровотечі	Гемостаз	Аплікації
Стоматологія	Гнійно-запальні процеси	Сорбція мікроорганізмів і токсинів, дегідратація	Аплікації, дренаж порожнин
Оперативне акушерство	Кровотечі, гнійно-запальні процеси	Гемостаз, сорбція, дегідратація	Аплікації, промивання

Таблиця 4 – **Застосування силіксу в клініці внутрішніх хвороб**

Галузь застосування	Патологічний стан	Фармакологічний ефект	Спосіб застосування
Кардіологія, порушення ліпідного обміну, тромбоцитарно-коагуляційний гомеостаз	Гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіперкоагуляція	Зменшення вмісту холестерину і тригліцеридів, сповільнення агрегації тромбоцитів	Монотерапія, силікс+вітаміни, аспірин
Алергологія	Бронхіальна астма, харчові алергії, псоріаз, екзема	Детоксикація, сорбція імунокомплексів	Монотерапія, силікс +антигістаміни, стероїди
Онкологія	Інтоксикаційний синдром	Сорбція токсинів і хіміопрепаратів	Ентеросорбція
Корекція токсичності ліків	Мала ефективність, побічна дія	Підвищення біодоступності, зменшення дози, детоксикація	Монотерапія, силікс +лікувальні засоби

Вражаючі результати дало використання силіксу в алергології та онкології. Виражена детоксикаційна дія ентеросорбенту і його висока спорідненість з білками та середньомолекулярними пептидами зумовили ефективну терапію хворих на бронхіальну астму, хронічні обструктивні захворювання легень, харчові алергії, псоріаз, екземи тощо. Загальна детоксикуюча дія силіксу проявилась і в лікуванні онкологічних захворювань. Препарат суттєво знижує ступінь ендогенних інтоксикацій, що виникають у результаті променевої та хіміотерапії, причому ефективність дисперсного ентеросорбенту близька до ефективності плазмофорезу.

Безперечно, встановлено ще не всі механізми фізіологічної активності силіксу, освоєно ще не всі галузі його медичного застосування. Однак результати накопиченого 10-річного досвіду успішного використання препарату у вказаних галузях медицини переконують, що він є могутнім лікувальним засобом еферентної терапії, вкрай необхідним у складі індивідуальної аптечки, особливо для людей, які працюють у польових умовах, проживають в екологічно несприятливих і техногенно насичених регіонах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кремнеземы в медицине и биологии / Под ред. А.А. Чуйко. – Киев-Ставрополь, 1993. – 260 с.

2. Курищук К.В., Пентюк А.А., Погорелый В.К. Энтеросорбент "Силикс". – К.: Биофарма, 2000. – 16 с.

3. Чуйко А.А., Горлов Ю.И. Химия поверхности кремнезема. – К.: Наукова думка, 1992. – 246 с.

4. Чуйко А.А., Пентюк А.А. Научные принципы разработки лекарственных препаратов на основе высокодисперсного кремнезема // В кн.: Материалы научной сессии отделения химии НАН Украины. – Харьков: Основа, 1998. – С. 36-51

ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА ЭНТЕРОСОРБЕНТА СИЛИКСА – АМОРФНОГО УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА

А.А. Пентюк, В.К. Погорелый, Н.А. Чуйко
ИНСТИТУТ ХИМИИ ПОВЕРХНОСТИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ УКРАИНЫ, КИЕВ

Резюме

В результате комплексных физико-химических и медико-биологических исследований, выполненных Институтом химии поверхности НАН Украины совместно с рядом научных учреждений и клиник МЗ Украины и Российской Федерации, разработан и внедрен в медицинскую практику новый эффективный энтеросорбент "Силикс". Основой препарата является высокочистый аморфный ультрадисперсный кремнезем з регулируемыми количеством и природой реакционных центров поверхности. Силикс отличается высокой адсорбционной активностью по отношению к воде, белковым молекулам, патогенным микроорганизмам, вирусам. Разработаны методики его применения в виде индивидуального препарата для лечения токсикоинфекций, гнойно-воспалительных процессов, кровотечений, сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение силикса является особенно эффективным при оказании неотложной помощи потерпевшим от экологических и техногенных катастроф.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **синтетический кремнезем, силикс, эфферентная терапия, биосорбционные технологии.**

MEDICINAL PROPERTIES OF ENTEROSORBENT SILICS – AMORPHOUS ULTRA DISPERSE SILICA

O.O. Pentyuk, V.K. Pogorelyi, N.O. Chuiko
INSTITUTE OF SURFACE CHEMISTRY OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF UKRAINE, KYIV

Summary

As a result of the complex physico-chemical and medico-biological studies conducted by the Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine together with a number of research institutions and clinics of the Ministries of Public Health of Ukraine and Russian Federation, a novel effective enterosorbent Silics has been developed and introduced into medicinal practice. Owing to its extended specific surface with a controlled number and nature of reactive sites this sorbent is characterized by a high adsorptive capacity with respect to water, protein molecules, endo- and exotoxins, pathogenic microorganisms and viruses. The methods of its application as individual remedy for treatment of toxic infections, pyo-inflammatory processes, bleedinds, cardiovascular diseases have been developed. These studies and provided a basis for designing new technologies of application of Silics which is especially effective for immediate care rendered to victims of environmental and technological accidents and catastrophes.

KEY WORDS: **synthetic silica, Silics, efferent therapy, biosorptional technologies.**

Отримано 28.05.2002 р.

Адреса для листування: *Л.С. Лисюк, Інститут хімії поверхні НАН України, вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна.*

УДК 616.248:612.233]- 074

ЕКСПРЕС-МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ОКСИДУ АЗОТУ В КОНДЕНСАТІ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗІ ЗМІНАМИ В ДИХАЛЬНІЙ СИСТЕМІ

О.Я. Скляров[1], Ю.М. Федевич[1], Н.В. Фартушок[1], І.П. Федорович[1], О.М. Колінковський, В.М. Коробов

ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО[1]
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. ФРАНКА

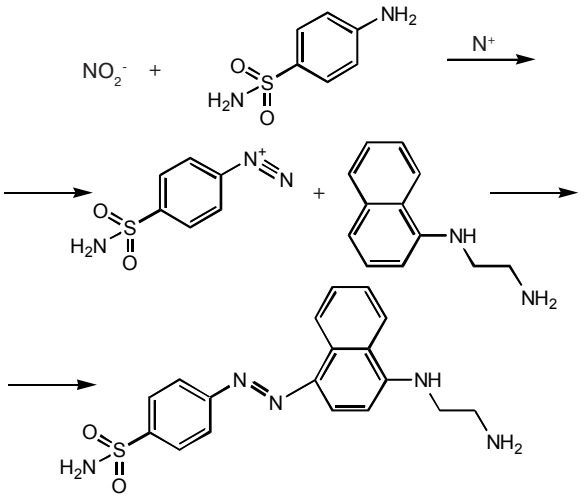
Пропонується експрес-метод визначення вмісту оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря при захворюваннях органів дихальної системи. Різноманітні порушення в дихальній системі корелюють зі змінами NO-продукуючої системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **оксид азоту, реактив Грісса, дихальна система.**

ВСТУП. Дослідження проблеми оксиду азоту останніх років відкрили унікальні функції цього вільного радикала в регуляції фізіологічних та патологічних процесів. NO синтезується 3-ма ізоформами NO-синтази, які широко представлені як у судинній, повітроносній, так і в паренхіматозній складових дихальної системи [1, 3, 6, 7, 9]. Встановлено наявність NO-синтази в макрофагах, нейтрофілах, неадренергічних та нехолінергічних нейронах, фібробластах, гладком'язових клітинах, тромбоцитах, еритроцитах, ендотеліоцитах, епітелії дихальних шляхів, опасистих клітинах, гепатоцитах [1, 5]. Разом із тим, у літературі з'явились дані про нові джерела оксиду азоту, серед яких найбільшу увагу приділяють нітратному ксантиноксидазному шляху генерації NO [2]. Різноманітні порушення в дихальній системі корелюють зі змінами NO-продукуючої системи [4].

Нами пропонується метод оцінки генерації NO у дихальній системі шляхом визначення вмісту NO_2^- в конденсаті видихуваного повітря.

МЕТОД ДОСЛІДЖЕННЯ. Специфічна кольорова реакція нітританіону з реактивом Грісса [8]:



Забір матеріалу. Необхідна трубка висотою 125 мм та діаметром 12 мм, склянка з льодом (рис. 1). Хворий повільно, не напружуючись, 7-10 разів (при вираженій дихальній недостатності можна в кілька етапів) видихає повітря з легень в U-подібну трубку, занурену в склянку з льодом. Різниця температур зумовлює конденсацію видихуваної пари на стінках охолодженої трубки з нагромадженням конденсату в нижній частині трубки. Отриманий конденсат об'ємом 0,5 мл в подальшому змішують з реактивом Грісса.

Хід визначення. Забраний конденсат рекомендовано зберігати не довше ніж 2 год.

© О.Я. Скляров – д.м.н., проф., Ю.М. Федевич, Н.В. Фартушок – к.х.н., І.П. Федорович – к.б.н., О.М. Колінковський, В.М. Коробов – к.б.н., 2002.

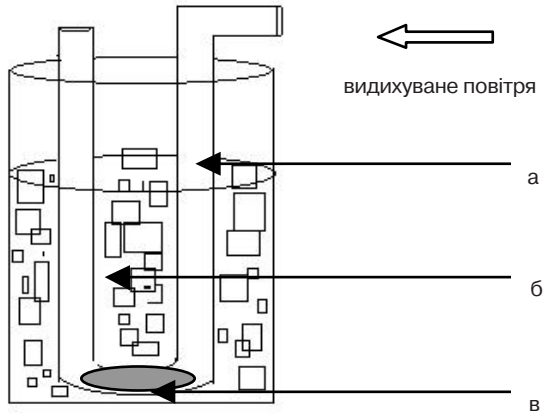


Рис. 1. Схема установки для забору конденсату.
а) U-подібна трубка; б) склянка з льодом; в) конденсат.

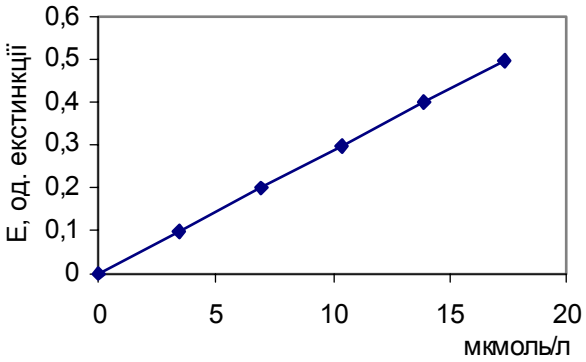


Рис. 2. Калібрувальний графік залежності оптичної густини від концентрації NO_2^-.

1. Змішати 1:1 конденсат видихуваного повітря з реактивом Грісса (0,1 % N-нафтилетилендіаміну гідрохлорид, 1 % сульфанілова кислота на 2,5 % фосфатній кислоті).

2. Залишити в темному місці для розвитку забарвлення.

3. Через 15 хв проводити оцінку результатів:

– візуально (за інтенсивністю кольорового забарвлення);

– спектрофотометрично (колориметрично) при довжині хвилі 530-560 нм.

Максимум поглинання світла забарвленим розчином відбувається при довжині хвилі 550 нм. Стійкість забарвлення – від 30 хв до 1 год.

Перерахунок в одиниці СІ здійснювали за калібрувальним графіком (рис. 2). Для калібрувального розчину використовували стандартні концентрації $NaNO_2$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.

Таблиця 1 – **Результати визначення нітрит-аніона в конденсаті видихуваного повітря**

Групи обстежуваних	Кількість визначень	NO_2^-, мкмоль/л	Інтенсивність забарвлення
Контрольна група осіб	n=15	0,340±0,014	Ледь помітне забарвлення
Хворі на бронхіальну астму (період нападів)	n=15	8,78±0,31*	Насичений рожевий колір
Хворі на бронхіальну астму (період між нападами)	n=10	0,520±0,021*	Блідо-рожевий
Хворі на хронічний бронхіт	n=10	1,31±0,04*	Рожевий
Хворі на рак легень: - до операції - після операції	 n = 3 n = 3	 0,67±0,09* 0,37±0,07*	Блідо-рожевий
Хворі із серцевою астмою (лівошлуночкова недостатність)	n = 3	0,18±0,01*	Ледь помітне забарвлення

Примітка. * – зміни достовірні ($p<0,001$) порівняно з контролем.

ВИСНОВКИ. 1. Перевагами методу є:

1) швидкість – витрата часу на дослідження становить 20 хв;

2) простота – не вимагає складних багатоступеневих маніпуляцій;

3) доступність – не вимагає дорогого лабораторного обладнання, ймовірне застосування візуальної оцінки за кольоровою шкалою, може легко використовуватись будь-яким лікувальним закладом.

4) неінвазивність, нетравматичність, безболісність забору матеріалу для хворого. Повільне, ненапружене видихання доступне для хворих з такими формами дихальної недостатності, для яких неможливі інші обстеження. Можливість застосування в ранній післяопераційний період;

5) інформативність.

2. Клінічне значення методу. Показник відображає активність інфільтративно-запальних, секреторних, гемодинамічних змін. Він не лише має диференційно-діагностичне значення, а і відіграє суттєву роль у спостереженні за окремим хворим у динаміці. Різке збільшення вмісту видихуваного NO_2^- спостерігається у хворих на бронхіальну астму в період безпосередньо перед нападом, коли клінічні симптоми практично відсутні. Зміни рівня видихуваного NO_2^- у процесі лікування можуть свідчити про його ефективність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и лёгкие // Пульмонол. – 1998. – **8**, № 2. – С. 3-11.

2. Петренко Ю.М., Шатурин Д.А., Титов В.Ю. Новые источники оксида азота, их возможная физиологическая роль и значение // Эксперим. и клин. фармакол. – 2001. – **64**, № 2. – С. 72-80.

3. Проскуряков С.Я., Коноплянников А.Г., Иванников А.И. и др. Биология окиси азота // Усп. совр. биол. – 1999. – **119**, № 4. – С. 380-395.

4. Шуматова Т.А., Шуматов В.Б. Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения лёгких // Вестн. интенсивн. тер. – 2001. – № 1. – С. 15-20.

5. Blitzer M., Loh E., Roddy M. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – **28**. – P. 591-596.

6. Christopherson K.S., Bred D.S. Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease // J. Clin. Invest. – 1997. – **100**. – P. 2424-2429.

7. Dweik R.A., Laskowski D., Abu – Soud HM. et al. Nitric oxide synthesis in the lung: regulation by oxygen through a kinetic mechanism // J. Clin. Invest. – 1998. – **101**. – P. 660-666.

8. Green L.C., David A.W. Analysis of nitrate, nitrite, and (1515) nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. – 1982. – **126**. – P. 131-138.

9. Watkins D.N., Peroni D.J., Basclain K.A. et al. Expression and activity of nitric oxide synthases in human airway // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1997. – **16**. – P. 629-639.

ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

А.Я. Скляров[1], Ю.М. Федевич[1], Н.В. Фартушок[1], И.П. Федорович[1], А.М. Колинковский, В.Н. Коробов

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО[1]

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. ФРАНКА

Резюме

Предлагается экспресс-метод определения содержания оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха при заболеваниях органов дыхательной системы. Разнообразные нарушения в дыхательной системе коррелируют с изменениями NO-продуцирующей системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **оксид азота, реактив Грисса, дыхательная система.**

THE EXPRESS-METHOD OF NITRIC OXIDE DETERMINATION IN CONDENSED EXPIRATED AIR FOR MONITORING OF DISEASES WITH CHANGES IN RESPIRATORY SYSTEM

A.Ya. Skliarov[1], Yu.M. Fedevych[1], N.V.Fartushok[1], I.P. Fedorovych[1], A.M.Kolhinkovsky, V.M.Korobov

LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY[1]

LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY I.FRANKO

Summary

It is suggested the express-method for determination of nitric oxide contents in condensed expirated air at the respiratory diseases. Different disturbances of the respiratory system correlate with changes in the NO-producing system.

KEY WORDS: **nitric oxide, Griess's reagent, respiratory system.**

Отримано 05.06.2002 р.

Адреса для листування: *Н.В. Фартушок, вул. Кульпарківська, 164А, кв. 13, Львів, Україна.*

УДК 549.67.0001

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕКАМЕТОКСИНУ В ЛІКАРСЬКІЙ СУБСТАНЦІЇ "ДЕКАЦЕОЛ"

О.І. Зайцев, Н.І. Ковальчук[1], І.В. Проскуріна[1], А.М. Комісаренко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ
ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО "ДЗ ДНЦЛЗ" ГАК "УКРМЕДПРОМ", ХАРКІВ[1]

Вивчено умови виділення декаметоксину з цеоліту типу NaA за допомогою хроматографії. Визначено концентрацію декаметоксину, яка становить (0,100±0,005) % мас. З'ясовано, що знайдені умови ідентифікації можуть бути використані для виявлення декаметоксину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **цеоліт, декаметоксин, субстанція, хроматографія, вміст.**

ВСТУП. У попередніх повідомленнях [2] було запропоновано лікарську субстанцію під умовною назвою "Декацеол", яка являє собою продукт іонообміну між синтетичним цеолітом типу NaA та біологічноактивною речовиною – декаметоксином [5]. З'єднана іонним шляхом субстанція тривалий час проявляє комплексну дію: антимікробну та адсорбційну [3]. Для стандартизації і впровадження препарату в промислове виробництво необхідно було розробити проекти аналітично-нормативної документації (АНД), які регламентують кількісний вміст діючої речовини як у субстанції, так і в лікарській формі.

Відомо, що речовини, які зв'язані іонним обміном, визначають шляхом розташування їх в розчині, проведення зворотного іонообміну, до того ж багатоступеневого, а потім проводиться аналіз розчинів на вміст речовин з подальшим перерахунком [4].

Такий спосіб аналізу існує, але потребує великої кількості часу, залучених розчинів, а точність залежить від кількості ступенів зворотного іонообміну.

Тому нами було висловлено припущення, що: для того, щоб повністю декаметоксин перейшов у розчин, треба зруйнувати кристалічну решітку синтетичного цеоліту. Пошук концентраційного значення водного розчину хлористоводневої кислоти показав, що при 5 % та більше руйнується кристалічна решітка цеоліту. В розчин переходить сам декаметоксин та $AlCl_3$, NaCl, а SiO_2 випадає в осад.

© О.І. Зайцев – к.т.н., Н.І. Ковальчук, І.В. Проскуріна, А.М. Комісаренко – д.фарм.н., 2002.

Відомий аналіз на кількість декаметоксину в розчині не дав позитивних результатів, тому що виявлені в розчині речовини, особливо $AlCl_3$, накладають смуги світлопоглинання. Вилучення алюмінію шляхом переведення в нерозчинену фосфорну сіль не дало позитивних результатів. Ці обставини зумовили залучення до кількісного аналізу газорідинної хроматографії з попереднім руйнуванням лужним гідролізом не тільки цеоліту, а і самого декаметоксину та наступним визначенням вмісту ментолу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. 1,0 г (точне зважування) препарату вміщують у мірну колбу на 100 мл, додають 25 мл 0,5 н КОН спиртового та нагрівають в киплячій бані зі зворотним холодильником протягом 1 год. Вміст колби охолоджують до кімнатної температури та центрифугують. Прозорий розчин переносять в ділильну лійку, а осад промивають водою в кількості 10 мл три рази. Знову центрифугують, прозорий розчин переносять в ту ж ділильну лійку і екстрагують ефіром три рази порціями по 30 мл протягом 3 хв кожного разу. Ефірні екстракти об'єднують у другій ділильній лійці та промивають водою порціями по 30 мл до відсутності в промивній воді лужної реакції (проба з фенолфталеїном). Ефірні екстракти фільтрують через паперовий фільтр з 8 г натрію сульфату безводного в мірну колбу на 100 мл. Фільтр промивають ефіром, додають 1 мл внутрішнього стандарту 1,4-бутандіолу та доводять об'єм до мітки ефіром.

По 1 мкл залученого розчину та розчину РСО ментолу поперемінно хроматографують на

Таблиця 1 – **Результати обробки хроматограм**

№ серії	m	m_0	B	B_0	X_M	X_D
1	1,0	0,1	0,00194	0,4105	4,726E-4	1,051E-3
2	1,0	0,1	0,00197	0,411	4,793E-4	1,066E-3
3	1,0	0,1	0,00191	0,4103	4,655E-4	1,035E-3
4	1,0	0,1	0,00196	0,4108	4,771E-4	1,061E-3
5	1,0	0,1	0,00195	0,4107	4,748E-4	1,056E-3
6	1,0	0,1	0,00185	0,4101	4,519E-4	1,005E-3
7	1,0	0,1	0,00184	0,4102	4,501E-4	1,001E-3
8	1,0	0,1	0,00184	0,4101	4,492E-4	0,999E-3

газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором, залучаючи не менше 5 хромотограм кожного з розчинів, у таких умовах:

– колонка капілярна кварцова HP–FFAP фірми "Hewlett Packard" (США) (каталожний номер HP 19095 F-123) розміром 30 м × 0,53 мм;

– нерухома фаза – полиетиленгліколь модифікаційний перефталевої кислоти товщиною шару 1 мкм; допускається залучення аналогічних колонок, які витримують умови тесту "Перевірка працездатності" хроматографічної системи [1];

– температуру колонки програмують: 70 °С протягом 3 хв, підвищення температури зі швидкістю 20 °С/хв до 220 °С з утриманням упродовж 6 хв;

– температура випарювання та детектора – 230 °С;

– об'ємна швидкість газоносія (гелій) – 5 мл/хв;

– поділ потоку – 1:10.

При хроматографії потрібні стандартні розчини:

– приготування РСО ментолу: 0,1 г ментолу (точне зважування) вміщують у мірну колбу на 100 мл, додають 60 мл ефіру, розчиняють, додають 1 мл внутрішнього стандарту 1,4-бутандіолу і доводять розчин ефіром до мітки;

– приготування внутрішнього стандарту 1,4-бутандіолу: 2,5 мл 1,4-бутандіолу вміщують у мірну колбу на 100 мл, додають 5 мл 96 % етилового спирту, розчиняють і доводять спиртом до мітки.

Перевірку придатності хроматографічної системи проводять за таких умов:

– ефективність хроматографічної колонки, розрахована за типом ментолу, повинна становити не менше 1000 теоретичних тарілок [1];

– ступінь розподілу піків ментолу на хроматограмі розчину РСО ментолу, повинен складати не менше 2,0 [1];

– відносне стандартне відхилення, розраховане для співвідношення поверхні піків ментолу до поверхні піків 1,4-бутандіолу (внутрішній стандарт) на хроматограмах РСО ментолу повинно становити не більше 5 % [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження проводили на п'яти пробах субстанції "Декацеол" (№ проб 1-5) та трьох пробах 0,1 % сумішей декаметоксину з цеолітом типу NaA.

Знімали хроматограми (рис. 1), результати обробляли та заносили в таблицю 1.

Вміст ментолу визначали за залежністю

$$X_M = \frac{B \cdot m_0 \cdot 100}{B_0 \cdot m \cdot 100} = \frac{B \cdot m_0}{B_0 \cdot m} \quad ,$$

де B – середнє значення відношення поверхні піків ментолу до поверхні піків 1,4-бутандіолу (внутрішній стандарт), розраховане з хроматограм дослідного розчину;

B_0 – середнє значення відношення поверхні піків ментолу до поверхні піків 1,4-бутандіолу

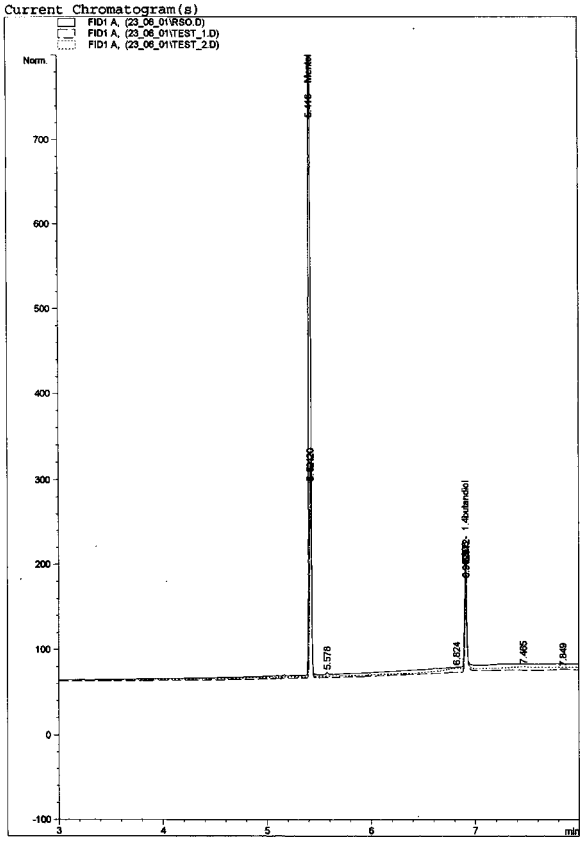


Рис. 1. Хроматограма для кількісного визначення ментолу.

(внутрішній стандарт), розраховане з хромотограм розчину РСО ментолу;

m – кількість препарату, в грамах;

m_0 – кількість РСО ментолу;

$X_м$ – вміст ментолу, в мас. частці.

Перерахунок на вміст декаметоксину (XD, в мас. частках) проводили так:

$$X_D = \frac{M_D}{M_M} * X_M,$$

де M_D – молекулярна маса декаметоксину, яка дорівнює 693,9 г/моль;

$M_м$ – молекулярна маса ментолу, яка дорівнює 312 г/моль.

ВИСНОВКИ. 1. Доведено, що в субстанції "Декацеол" міститься декаметоксин.

2. Вміст декаметоксину в субстанції "Декацеол" становить (0,10±0,006) % мас.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-2 вид. – Харків: РІРЕС, 2001. – 556 с.

2. Дикий І.Л., Жуковіна О.В., Зайцев О.І. Декацеол – комплексний лікарський препарат комплексної дії // Клін. фарм. – 2000. – № 4. – С. 49-51.

3. Дикий І.Л., Жуковіна О.В., Зайцев О.І. та інш. Антимікробні властивості комплексного лікарського препарату пролонгованої дії на основі синтетичного цеоліту NaA та декаметоксину // Вісн. Вінницького держ. мед. у-ту. – 2000. – № 1. – С. 224-225.

4. Дорохова Е.Н., Прохорова Г.В. Аналитическая химия. Физико-химические методы анализа. – М.: Высшая. школа, 1991. – 256 с.

5. Рішення про видачу патенту України за заявкою №98010350 МПК 6А61К 31/74. Спосіб одержання комплексного лікарського засобу на основі синтетичних алюмосилікатів / О.В. Жуковіна, О.І. Зайцев, В.І. Жуковін та ін. – Заявл. 30.07.99.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕКАМЕТОКСИНУ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ "ДЕКАЦЕОЛ"

А.И. Зайцев, Н.И. Ковальчук[1], И.В. Проскурина[1], А.Н. Комисаренко

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

ДОЧЕРНЕЕ ПРЕДРИЯТИЕ "ДЗ ДНЦЛЗ" ГАК "УКРМЕДПРОМ", ХАРЬКОВ[1]

Резюме

Изучены условия выделения декаметоксина из цеолита типа NaA с помощью хроматографии. Определена концентрация декаметоксина, которая равняется (0,100±0,005) % мас. Установлено, что найденные условия идентификации могут быть использованы для выделения декаметоксина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **цеолит, декаметоксин, субстанция, хроматография, содержание.**

QUANTITATIVE DETERMINATION OF DECAMETOXINE IN THE MEDICINAL SUBSTANCE "DECACEOL"

O.I. Zaitsev, N.I. Kovalchuk[1], I.V. Proskurina[1], A.M. Komisarenko

NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

STATE JOINT-STOCK COMPANY "UKRMEDPROM", KHARKIV[1]

Summary

The requirements of decametoxine isolation from type NaA zeolite by means of chromatography are learnt. The decametoxine concentration equal to 0,100±0,005 % mas. is determined. It is established that the revealed requirements of identification can be used for decametoxine isolation.

KEY WORDS: **zeolit, decametoxine, substance, chromatography, content.**

Отримано 05.06.2002 р.

Адреса для листування: *О.І. Зайцев, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 27, Харків, 61002, Україна.*

НОБЕЛІВСЬКІ ЛАУРЕАТИ 2002 РОКУ

NOBEL PRIZE LAUREATES OF 2002

Відповідно до Статуту Нобелівського фонду Нобелівська Асамблея при Каролінському інституті та Королівська Шведська Академія наук 7 і 9 жовтня 2002 року повідомили про присудження Нобелівських премій 2002 року в галузіях фізіології і медицини та хімії.

Нобелівську премію 2002 року в галузі фізіології і медицини присуджено спільно Сиднею Бренеру (Sydney Brenner), Роберту Хорвіцу (H. Robert Horvitz) та Джону Салстону (John E. Sulston) "за відкриття, що стосуються генетичної регуляції розвитку органів та запрограмованої загибелі клітини".

Лауреатами Нобелівської премії 2002 року шляхом використання нової експериментальної моделі – зародка нематоди Caenorhabditis elegans – було зроблено фундаментальні відкриття, що розкривають закономірності клітинного поділу, диференціації клітин від стадії заплідненої яйцеклітини і розвитку окремих тканин та органів у багатоклітинному організмі. Лауреати також ідентифікували гени, які регулюють процеси розвитку органів та запрограмованої загибелі клітин і встановили наявність відповідних генів у вищих видів, включаючи людину. Ці відкриття є надзвичайно важливими для подальшого розвитку медицини та біології, зокрема для розкриття патогенезу багатьох хвороб людини.

Сидней Бренер (Велика Британія; 1927 року народження) вперше, ще на початку 60-х років, запропонував організм C. elegans як експериментальну модель для вивчення генетичних закономірностей поділу клітин, диференціації та регуляції розвитку органів.

Джон Салстон (Велика Британія; 1942 року народження) вперше дослідив послідовність поділу індивідуальних клітин в окремих клітинних лініях при розвитку тканин C. elegans. Він встановив, що певні клітини підлягають запрограмованій загибелі, яка є інтегральною частиною нормальної диференціації тканин та органів; ним була також виявлена мутація гена, що бере участь у реалізації процесу загибелі клітин.

Роберт Хорвіц (США; 1947 року народження) виявив та охарактеризував ключові гени, що контролюють програмовану загибель клітин у C. elegans, та дослідив взаємодію цих генів. Він встановив також наявність відповідних генів в організмі людини.

Нобелівську премію 2002 року в галузі хімії присуджено Джону Б. Фену (John B. Fenn), Коічі Танака (Koichi Tanaka) (одну половину премії, спільно) та Курту Вютриху (Kurt Wuthrich) (другу половину премії) "за розробку методів ідентифікації та аналізу структури біологічних макромолекул".

Лауреатами Нобелівської премії 2002 року розроблено принципово нові ("революційні" – за визначенням Нобелівського Комітету) аналітичні методи дослідження біомакромолекул, зокрема протеїнів, що є передумовою більш глибокого розуміння сутності життя. Ці методи дозволяють виявити мінімальну кількість протеїнів в об'єктах, що досліджуються, та встановити тривимірну просторову будову протеїнів, що є необхідним для з'ясування їх функцій у клітині.

Вони мають надзвичайне значення для розробки нових фармацевтичних препаратів, а також можуть бути застосовані в таких галузях, як контроль якості харчування та рання діагностика патологічних процесів, зокрема рак молочної залози та рак простати.

Джон Б. Фен (США; 1917 року народження) та *Коічі Танака* (Японія; 1959 року народження) розробили методи іонізаційної десорбції (із застосуванням електроспреїв та лазерної десорбції), що були застосовані в масспектрометричному аналізі біологічних макромолекул.

Курт Вютрих (Щвейцарія; 1938 року народження) зробив великий внесок у застосування методу ядерного магнітного резонансу (ЯМР) для аналізу та розрахунку тривимірної просторової структури і динаміки біомакромолекул, що дало можливість вивчити поведінку протеїнів у розчинах, тобто в середовищі, близькому до наявного в живих клітинах.

Інформацію підготував член-кореспондент АМН України, проф. Ю.І. Губський