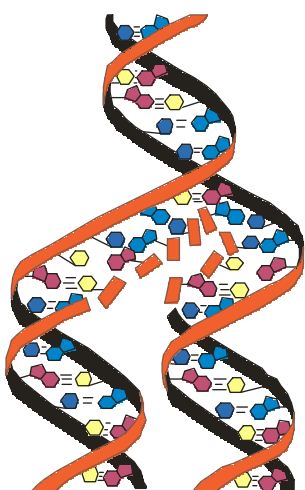


Академія медичних наук України
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Українська Академія наук

МЕДИЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



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

MEDICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

1 TOM 7
2005

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

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

МЕДИЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 1681-2557

Виходить з 1999 року
Published since 1999

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

Передплатний індекс: 22869
Subscription index: 22869

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

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

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

Journal "Medical Chemistry"
Publishing House "Ukrmedknyga"
Maidan Voli, 1
46001, Ternopil
UKRAINE

Tel.: (0352) 52-78-54
(0352) 52-44-92

Fax: (0352) 52-41-83
<http://www.tdmu.edu.te.ua>

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

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

Зміст

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Губський Ю.І., Борода А.М., Задоріна О.В.,
Лакатош В.П., Прадій Т.П. (Київ) ВМІСТ АНТИ-
ОКСИДНИХ ВІТАМІНІВ У КРОВІ ЖІНОК ПРИ
ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ 5
- Бєлік Г.В., Деримедвідь Л.В., Горбань Е.М. (Харків)
ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ
КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ІЗАДРИНОВОМУ МІОКАРДИТІ 11
- Семен Х.О., Абрагамович О.О., Єлісеєва О.П.,
Черкас А.П., Патко Я.Л., Дудок К.П., Камінський Д.В.
(Львів) ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ
ХВОРОБУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ 17
- Хара М.Р. (Тернопіль) ЗМІНИ ГЛІКОЛІЗУ,
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА
АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ В СЕРЦІ
РІЗНОСТАТЕВИХ ЩУРІВ З АДРЕНАЛІНОВОЮ
МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ НА ТЛІ БЛОКАДИ
ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ 21
- Білокий В.В., Роговий Ю.Є. (Чернівці) РОЛЬ
ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ В ПАТОГЕНЕЗИ
ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ ЗАЛЕЖНО ВІД
СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ 25
- Покотило О.С. (Тернопіль) ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІ-
ДЖЕННЯ БАДУ З ω -ЖИРНИХ КИСЛОТ, ЦИНКУ
І СЕЛЕНУ ЯК КОРЕКТОРА ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ
РЕЧОВИН У ТВАРИН ПРИ НАВАНТАЖЕННІ
ХОЛЕСТЕРИНОМ 29
- Афанасьєв С.В., Лихолат О.А. (Дніпропетровськ)
РЕГІОНАРНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬ-
НОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАН-
ТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ПАНКРЕАТИТ 33
- Геращенко І.І., Барило О.С., Осіпов В.В. (Київ)
ВПЛИВ СОРБЕНТІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ВОДНИХ
РОЗЧИНІВ ОЗОНУ 38
- Авраменко А.І. (Запоріжжя) ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФІРНОЇ
ОЛІЇ ПЕТРУШКИ КУЧЕРЯВОЇ (PEYROSELINUM
CRISPUM) МЕТОДОМ ГАЗОРІДИННОЇ
ХРОМАТОГРАФІЇ 42
- Вороніна Л.М., Загайко А.Л., Самохін А.О., Мізін В.І.
(Харків, Ялта) ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОНЦЕН-
ТРАТУ "ЕНОАНТ" НА ПРОЦЕСИ АТЕРОГЕНЕЗУ ПРИ
М'ЯЗОВО-ЕМОЦІЙНОМУ НАПРУЖЕННІ У ЩУРІВ 47
- Посохова К.А., Олещук О.М., Клішч І.М. (Тернопіль)
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
ПЕЧІНКИ ЗА ВВЕДЕННЯ N-НІТРО-L-АРГІНІНУ ТА
МЕЛАТОНІНУ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ
ГЕПАТИТІ 51
- Яковлева Л.В., Котелевець Н.В. (Харків) СКРИНІН-
ГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО ПРОС-
ТАТОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ НА ПЕРЕБІГ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОСТАТИТУ В ЩУРІВ 55
- Лебедева Т.А. (Тернопіль) ВПЛИВ КИСЛОТИ
ГЛУТАМІНОВОЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У
СЕРЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ
АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ 59

Contents

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Hubsky Y.I., Boroda A.M., Zadorina O.V.,
Lakatosh V.P., Pradiy T.P. (Kyiv) BLOOD CONTENT
OF ANTIOXIDATIVE VITAMINS IN WOMEN
WITH HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESS 5
- Bielik G.V., Derymedvid L.V., Gorban E.M. (Kharkiv)
PECULIARITIES OF CARDIOPROTECTIVE
PROPERTIES OF QUERCETIN LIPOSOMAL
FORM AT EXPERIMENTAL ISADRIN-INDUCED
MYOCARDITIS 11
- Semen Kh.O., Abrahamovych O.O., Yeliseyeva O.P.,
Cherkas A.P., Patko Ya.L., Dudok K.P., Kaminsky D.V.
(Lviv) THE DEFINING CHARACTERISTICS OF HEART
RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PEPTIC
ULCER DISEASE 17
- Khara M.R. (Ternopil) CHANGES OF GLYCOLYSIS,
LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM
IN HEART OF DIFFERENT SEXES WITH
ADRENALIN MYOCARDIODYSTROPHY AGAINST
A BACKGROUND OF BLOCKADE OF CHOLINE
RECEPTORS 21
- Bilooky V.V., Rohovy Yu.Ye. (Chernivtsi) ROLE OF
LACTATE DEHYDROGENASE IN PATHOGENESIS
OF BILE PERITONITIS IN DEPENDENCE ON
SEVERITY DEGREE 25
- Pokotylo O.S. (Ternopil) PRECLINICAL TRIALS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADMIXTURES FROM
 ω -FATTY ACIDS, ZINC AND SELENIUM AS
REGENERATORS OF METABOLIC DISTURBANCES
IN ANIMALS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA 29
- Afanasyev S.V., Lykholat O.A. (Dnipropetrovsk)
REGIONAL PECULIARITIES OF FREE-RADICAL
LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE
SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC
PANCREATITIS 33
- Gerashchenko I.I., Barylo O.S., Osipov V.V. (Kyiv)
INFLUENCE OF SORBENTS ON STABILITY OF
AQUEOUS OZONE SOLUTIONS 38
- Avramenko A.I. (Zaporizhzhia) GAS-CHROMATO-
GRAPHIC INVESTIGATION OF ESSENTIAL OIL
OF PETROSELINUM CRISPUM 42
- Voronina L.M., Zagayko A.L., Samokhin A.O., Mizin V.I.
(Kharkiv, Yalta) POLYPHENOLIC CONCENTRATE "ENO-
ANT" INFLUENCE ON ATHEROGENESIS PROCESSES
UNDER NERVOUS-MUSCLE STRAIN IN RATS 47
- Posokhova K.A., Oleshchuk O.M., Klishch I.M.
(Ternopil) CHANGES OF LIVER FUNCTIONAL STATE
INDICES UNDER ADMINISTRATION OF N-NITRO-
L-ARGININE AND MELATONIN AT ACUTE TOXIC
HEPATITIS 51
- Yakovleva L.V., Kotelevets N.V. (Kharkiv) SCREENING
RESEARCH OF INFLUENCE OF NEW PROSTATE-
PROTECTIVE DRUG ON COURSE OF
EXPERIMENTAL PROSTATITIS IN RATS 55
- Lebedeva T.A. (Ternopil) THE INFLUENCE OF
GLUTAMIC ACID ON METABOLIC PROCESSES
IN HEART AT EXPERIMENTAL ADRENALINE
MYOCARDIODYSTROPHY 59

- Філяк О.С., Філяк Є.З., Стойка Р.С. (Львів) ВПЛИВ ДОКСОРУБІЦИНУ НА ФОСФОРИЛЮВАННЯ БІЛКА SMAD3, ЗАДІЯНОГО У СИГНАЛЬНОМУ ШЛЯХУ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ β У КЛІТИНАХ ЛІНІЇ A549 КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІ ЛЮДИНИ
- 63 Filyak O.S., Filyak Ye.Z., Stoyka R.S. (Lviv) EFFECT OF DOXORUBICIN ON PHOSPHORYLATION OF PROTEIN SMAD3 WHICH IS INVOLVED INTO SIGNALING PATHWAY OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β IN HUMAN LUNG CARCINOMA A549 CELLS
- Гальченко С.Є., Тининика Л.М., Сандомирський Б.П. (Харків) ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ З КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ КСЕНОГЕННОЇ ПЕЧІНКИ НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ ТА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ
- 67 Halchenko S.Ye., Tynynyka L.M., Sandomyrsky B.P. (Kharkiv) THE INFLUENCE OF CRYOPRESERVED FRAGMENTS OF XENOGENOUS LIVER ON AMINOTRANSFERASES ACTIVITY AND LIPID PEROXIDATION AT THE EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS
- Губська О.Ю., Купчик Л.М. (Київ) ВИВЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ АНТИТІЛ ДО ТКАНИННОЇ ТРАНСГЛУТАМІНАЗИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ У ДІАГНОСТИЦІ ЦЕЛІАКІЇ
- 72 Hubska O.Yu., Kupchik L.M. (Kyiv) INVESTIGATION OF ANTIBODIES CONCENTRATION TO TISSUE TRANSGLUTAMINASE IN BLOOD SERUM OF GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS FOR CELIAC DISEASE DIAGNOSING
- Демченко О.М., Неруш П.О. (Дніпропетровськ) ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ
- 75 Demchenko O.M., Nerush P.O. (Dnipropetrovsk) AGE PECULIARITIES OF FATTY-ACID CONTENT OF LIPIDS IN CEREBRUM STRUCTURES UNDER HYPOTHYROID CONDITIONS
- Кузьмін М.М. (Чернівці) ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАЗИ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИХ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ СТАНДАРТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ
- 79 Kuzmin M.M. (Chernivtsi) DYNAMICS OF INDICES OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM COMPONENTS DEPENDING ON THE PHASE OF PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS DURING THE COURSE OF STANDARD CHEMOTHERAPY
- КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ**
- BRIEF REPORTS**
- Свиствун Ю.Д. (Львів) ПРО ВИКЛАДАННЯ БІОХІМІЇ У ВИЩИХ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ
- 83 Svystun Yu. D. (Lviv) ON BIOCHEMISTRY TEACHING IN HIGHER MEDICAL ESTABLISHMENTS
- Сазоненко Л.В., Вітовський Я.М., Брюзгіна Т.С., Вретік Г.М. (Київ) ВИВЧЕННЯ ЛІПІДНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ
- 86 Sazonenko L.V., Vitovsky Ya.M., Briuzgina T.S., Vretik G.M. (Kyiv) INVESTIGATION OF LIPID PARAMETERS OF BLOOD SERUM IN PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN IN DYNAMICS OF TREATMENT
- Варус В.І., Белов О.А., Брюзгіна Т.С., Пономаренко Н.О. (Ірпінь, Київ) ОЦІНКА АДАПТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У КРОВІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, ЯКІ ВИКОНУВАЛИ МИРОТВОРЧУ МІСІЮ
- 89 Varus V.I., Belov O.A., Bryuzgina T.S., Ponomarenko N.O. (Irpin, Kyiv) ASSESSMENT OF ADAPTATION PROCESSES IN BLOOD OF SERVICEMEN OF PEACE-MAKING MISSION
- Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. (Запоріжжя) 5-НІТРОФЕНІЛ-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІОАЦЕТАТНІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЕСТЕРИ ЯК БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ
- 92 Kaplaushenko A.H., Knysh Ye.H., Panasenko O.I. (Zaporizhzhia) 5-NITROPHENYL-2H-1,2,4-TRIAZOLYL-3-THIOACETIC ACIDS AND THEIR ETHERS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS
- Марчишин С.М. (Тернопіль) ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЕВИЩ І КОРЕНІВ ПІРІЮ ПОВЗУЧОГО НА МАСУ ТІЛА І ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ
- 95 Marchyshyn S.M. (Ternopil) THE INFLUENCE OF COUCH-GRASS RHIZOMES AND ROOTS EXTRACT ON RATS BODY AND INTERNAL ORGANS MASS
- МЕТОДИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**
- METHODS OF BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS**
- Губченко Т.Д., Андреева С.В., Ковальова Т.М. (Харків) РОЗРОБКА МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У КРЕМІ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ГРЕЦЬКОГО ГОРІХА
- 98 Hubchenko T.D., Andreyeva S.V., Kovalyova T.M. (Kharkiv) ELABORATION OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS IN CREAM WITH DENSE EXTRACT OF WALNUT LEAVES
- Файфура В.В., Сас Л.М., Потіха Н.Я., Дзига С.В. (Тернопіль) ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ХОЛІНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ
- 101 Faifura V.V., Sas L.M., Potikha N.Ya., Dzyga S.V. (Ternopil) DETERMINATION OF CHOLINE ACETYLTTRANSFERASE ACTIVITY IN RAT MYOCARDIUM
- ОГЛЯДИ**
- REVIEWS**
- Кернична І.З., Фіра Л.С. (Тернопіль) КАЛИНА ЗВИЧАЙНА – ПЕРСПЕКТИВА ВИВЧЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ
- 104 Kernyhcnа I.Z., Fira L.S. (Ternopil) VIBURNUM OPULUS – PERSPECTIVE OF STUDY AND USE
- Шанайда М.І., Фіра Л.С. (Тернопіль) СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ФАРМАКОГНОСТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН РОДИНИ ГУБОЦВІТІ
- 108 Shanayda M.I., Fira L.S. (Ternopil) MODERN TENDENCIES OF PHARMACOGNOSTICAL STUDY OF MEDICAL PLANTS OF LAMIACEAE FAMILY

УДК 612.015.6:612.12:618.14-007.61

ВМІСТ АНТИОКСИДНИХ ВІТАМІНІВ У КРОВІ ЖІНОК
ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯЮ.І. Губський, А.М. Борода, О.В. Задоріна, В.П. Лакатош, Т.П. Прадій
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ*Вивчали вміст β -каротину, жиророзчинних вітамінів А, Е, а також водорозчинного вітаміну С у сироватці крові практично здорових жінок, і жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.**Результати проведених досліджень свідчать про те, що у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія рівень антиоксидних вітамінів у сироватці крові знижується в міру прогресування захворювання. Найбільше зменшення вмісту вітамінів А, Е та С спостерігається у хворих у стадії декомпенсації процесу та в разі виникнення раку ендометрія. Обґрунтовано доцільність використання антиоксидних вітамінів у комплексному лікуванні хворих з подібною патологією.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антиоксидні вітаміни, ендометрій, гіперпластичні процеси.

ВСТУП. У структурі гінекологічної патології значне місце посідають гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ). Етіологія та патогенез цих захворювань складні та багатофакторні й остаточно не вивчені. Як показали наші попередні дослідження, у патогенезі патологічних станів ендометрія, поряд з такими факторами, як гіперестрогенемія, гіперінсулінемія, порушення обміну вуглеводів та ліпідів, імунологічними та реологічними відхиленнями, важливе значення має порушення переокисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту [3]. Проте механізм цих порушень є досить складним і потребує подальшого вивчення.

Цим змінам в організмі протистоїть антиоксидна система [19, 24]. Антиоксиданти можуть бути природного (біоантиоксиданти) та синтетичного походження. Серед антиоксидантів неферментативної природи особливе місце належить вітамінам А, Е, С [7].

Жиророзчинні біоантиоксиданти виконують свою функцію в біологічних мембранах, водорозчинні – в цитозолі клітин, міжклітинній рідині, плазмі крові, лімфі [7].

α -Токоферол інгібує вільнорадикальне окиснення ліпідів, є "пасткою" для вільних радикалів, захищає клітинні структури від синглет-

ного кисню [6, 14], запобігає ушкоджувальній дії на мембранні фосфоліпази A_2 [13], стабілізує ліпопротеїнові комплекси мембран [6]. Окрім того, він підвищує енергетичні ресурси тканин, нормалізує процеси гліколізу й окисного фосфорилування [4, 10], захищає від окиснення селен, причетний до біосинтезу гемму і гемовмісних білків [6]. Вітамін Е та каротиноїди компенсують втрати та нормалізують стан мембран [7].

Вітамін Е стабілізує мембранні структури, в яких перебігають процеси вільнорадикального окиснення, пригнічує утворення ліпоперекисів, розриває ланки вільнорадикального окиснення шляхом нейтралізації вільних радикалів у момент їх утворення. Молекули вітаміну локалізуються на внутрішніх мембранах мітохондрій. Вітамін Е захищає мітохондрії та лізосоми від пошкоджувальної дії перекисів, підтримує функціональну цілісність зовнішньої цитоплазматичної мембрани клітин, є основним фактором резистентності еритроцитів до гемолітичних отрут, найважливішою захисною речовиною при дії різних чинників та патологічних станах [7, 21].

Ретинол також відносять до природних антиоксидантів, однак його фізіологічна значущість у регуляції процесів вільнорадикального окиснення менша. Це, ймовірно, пов'язано з розбіжностями у механізмі антиоксидної дії

© Ю.І. Губський – д.мед.н., проф., чл.-кор. АМН України, А.М. Борода, О.В. Задоріна, В.П. Лакатош, Т.П. Прадій, 2005.

названих вітамінів [9]. Біохімічні механізми системних ефектів ретинолу реалізуються при безпосередній взаємодії з мембранними компонентами, а також у результаті впливу на метаболізм мембранних фосфоліпідів і глікопротеїнів [8, 18]. Антиоксидна дія вітаміну А пояснюється участю в обміні тіолових сполук, нормалізацією функціонально-структурних властивостей мембран. Він має антимуtagenні властивості, перешкоджає канцерогенній дії [7]. Вітамін А впливає на процеси клітинного диференціювання, проліферації, репродуктивні процеси, стан імунної системи [7]. Після зникнення в організмі запасів α -токоферолу втрачається каротин [23].

Під гормональним впливом епітеліальні структури органів жіночої репродуктивної системи зазнають регулярних циклічних змін, що визначають реалізацію репродуктивної і гормональної функцій жіночого організму. Встановлено, що вітамін А впливає на прояви життєдіяльності органів жіночої репродуктивної системи. Під впливом ретинолу підвищується білково-синтезувальна функція всіх оваріальних структур і ендометрія [2].

Аскорбінова кислота є могутнім антиоксидантом, синергістом β -каротину та токоферолу [7, 20]. Дефіцит її в організмі, окрім зниження антиоксидного захисту, супроводжується порушенням синтезу колагену і, як наслідок, кровотечами.

У літературі дуже мало достовірно статистичних даних про вміст антиоксидних вітамінів за умов гіперплазії ендометрія. Тому дослідження змін цих вітамінів важливе не тільки з погляду з'ясування особливостей етіопатогенезу захворювання, але і з позиції вибору оптимального, патогенетично аргументованого методу його лікування та профілактики.

Метою даної роботи було визначення вмісту вітамінів А, Е, С та β -каротину в крові жінок з гіперпластичною хворобою ендометрія.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 147 жінок з патологією ендометрію. 101 жінка віком від 20 до 82 років страждала від гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), 46 жінок хворіли на рак ендометрія. Діагноз гіперпластичної хвороби чи раку ендометрія встановлювали після проведення гістоскопії з причільною біопсією чи фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки. Давність захворювання становила від 1 до 5 років. Залежно від морфофункціонального стану ендометрія всіх хворих було поділено на чотири групи. Пацієнтки 1-ї групи (стан ком-

пенсації) – 36 жінок (24,5 %) – не мали очевидної симптоматики захворювання. Його виявили при додатковому обстеженні (УЗД, гістоскопія, біопсія ендометрія). Хворі 2-ї групи (стан субкомпенсації) – 34 жінки (23,1 %) – мали чітко окреслену клінічну симптоматику, переважно локальні порушення, що зумовило звернення до лікаря. У пацієнток 3-ї групи (стан декомпенсації) – 31 жінки (21,1 %) – спостерігались виражені клінічні прояви захворювання, які були причиною загальних порушень та втрати працездатності, чи морфологічні зміни мали передраковий характер. До 4-ї групи ввійшло 46 жінок (31,3 %) хворих на рак ендометрія.

У 43 пацієнток (42,6 %) ГПЕ мали дифузний характер, в інших 58 (57,4 %) – локальний. У 54 (36,7 %) хворих, які страждали від патологічних процесів ендометрія, виявлено захворювання гепатобіліарної системи (хронічний гепатит, хронічний холангіт, хронічний холецистит тощо).

Обстежено також 104 донори віком від 17 до 90 років, зокрема 35 (33,6 %) осіб юнацького віку (16-19 років), 29 (27,9 %) – репродуктивного віку (20-45 років), 20 (19,2 %) – пременопаузального віку (46-55 років) та 20 (19,2 %) – постменопаузального віку (56-90 років). За особливостями соматичного анамнезу в групах хворих і здорових жінок істотних розбіжностей не було.

Для дослідження брали кров з ліктьової вени зранку натщесерце до початку курсу лікування. Вітамінні препарати хворі й донори до дослідження, як мінімум протягом 4-х місяців, не приймали.

Вміст у сироватці крові α -токоферолу визначали за методом [17] у модифікації [11], ретинолу – за методом [16], аскорбінової кислоти – за модифікованим методом Тильманса. Отримані в ході дослідження результати обробляли сучасними методами варіаційної статистики за допомогою Excel Microsoft Office з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з прийнятими критеріями оптимальної забезпеченості організму людини вітаміном А, концентрація ретинолу в сироватці крові повинна становити 1,05-2,45 мкМ/л. Для вітаміну Е за нормальний рівень взято такий, що перевищує 18,6 мкМ/л. Вміст, менший ніж 11,6 мкМ/л, є показником явного дефіциту вітаміну Е. Рівень β -каротину в сироватці крові для оптимальної забезпеченості організму повинен становити 0,372-3,72 мкМ/л [12].

На першому етапі роботи ми визначали вміст жиророзчинних вітамінів А, Е, β-каротину, а також водорозчинного вітаміну С в сироватці крові практично здорових жінок, які не мали гінекологічних захворювань, залежно від віку (табл. 1).

Згідно з даними таблиці 1, у здорових осіб не виявлено значних вікових відмінностей вмісту вітаміну А та β-каротину в сироватці крові ($p > 0,05$). Рівень вітаміну Е в сироватці крові практично здорових жінок з віком також достовірно не змінювався. Вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові здорових жінок 20-45 років, порівняно з жінками 16-19 років, вірогідно не змінювався ($p > 0,05$), у жінок 46-55 років він достовірно зменшувався порівняно як з групою жінок 16-19 років (на 12 %, $p < 0,05$), так і з групою жінок 20-45 років (на 16,3 %, $p < 0,05$). Рівень аскорбінової кислоти в сироватці крові здорових жінок 56-90 років також достовірно ($p < 0,05$) знижувався порівняно з групою жінок 16-19 років (на 16,3%), з групою жінок 20-45 років (на 20,4 %).

Таким чином, вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові практично здорових жінок знижується з віком, що узгоджується з даними інших авторів [22].

Вітамін А бере активну участь у регуляції розподілу і диференціації епітеліальних клітин, він особливо необхідний для регенерації швидко відновлюваних епітеліальних тканин,

зокрема епітелію слизової оболонки матки. Нестача його А в організмі порушує регенеративну здатність епітелію слизової оболонки матки і може бути однією з ланок патогенезу та клінічних проявів ГПЕ. Тому було дуже важливо визначити вміст вітаміну А в сироватці крові жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (табл. 2)

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать про те, що вміст вітаміну А в крові жінок поступово зменшувався з ускладненням захворювання. Так, у стані компенсації (1-ша група) він достовірно не відрізнявся від контролю, тоді як у стані декомпенсації (3-тя група) рівень вітаміну А в сироватці крові знижувався на 65,3 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). Це вказує на те, що в міру прогресування захворювання ендометрія в організмі хворої розгортається комплекс метаболічних порушень, який супроводжується дефіцитом вітамінного балансу в організмі. У свою чергу, вітамінний дисбаланс поглиблює характер та незворотність морфофункціональних змін в ендометрії.

У хворих на рак матки (4-та група) вміст вітаміну А в сироватці крові теж значно знижувався (на 58,3 %) порівняно з контролем. Ці дані узгоджуються з даними літератури про концентрацію вітаміну А в крові жінок з раком молочної залози та шлунка [5, 15] і підтверджують гіпотезу про те, що нестача вітаміну А

Таблиця 1 – Вміст вітамінів А, Е, С та β-каротину в сироватці крові практично здорових жінок ($M \pm m$, мкМ/л)

№	Групи обстежених	Вітамін А	Вітамін Е	β-каротин	Вітамін С
1	1-ша група (16-19 років), n=35	1,221±0,051	29,09±0,81	0,870±0,158	55,5±0,8
2	2-га група (20-45 років), n=29	1,0516±0,078	30,16±1,45	0,954±0,186	58,4±2,3
3.	3-тя група (46-55 років), n=20	1,156±0,067	30,86±1,94	0,986±0,168	48,9±3,2 ^{**}
4.	4-та група (56-90 років), n=20	1,250±0,215	33,35± 2,47	1,201±0,164	46,5±2,2 ^{**}

Примітка. * – достовірно ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою; ** – достовірно ($p < 0,05$) з 2-ю групою.

Таблиця 2 – Вміст вітамінів А, Е, С та β-каротину в крові жінок, які страждають від гіперпластичних процесів ендометрія ($M \pm m$, мкМ/л)

Вітаміни	Групи обстежених жінок				
	Контроль, n=104	1-ша група, n=36	2-га група, n=34	3-тя група, n=31	рак ендометрія, n=46
А	1,173±0,110	1,250±0,215	0,986±0,137	0,407±0,088*	0,489±0,06*
Е	32,11±1,28	33,35±2,47	22,88±2,50*	11,71±1,61*	20,19±1,49*
С	52,3±3,4	48,3±2,3	36,0±2,4*	26,3±3,1*	28,6±2,1*
β-каротин	0,96±0,15	1,20±0,16	1,12±0,14	0,93±0,11	0,96±0,11

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

в організмі може бути фактором, який стимулює виникнення та розвиток пухлин.

Вітаміни А та Е відносять до групи жиророзчинних вітамінів, які мають широкий спектр біологічної дії. Між ними існує повна взаємодія в обміні та функціонуванні. Так, токоферол запобігає окисненню ретинолу, сприяє його зберіганню і більш повному всмоктуванню в кишечнику [18], з іншого боку – зниження вмісту в організмі ретинової кислоти погіршує всмоктування токоферолу в кишечнику [25]. Дефіцит одного з вітамінів зумовлює порушення метаболізму іншого.

Тому необхідно було простежити також за вмістом вітаміну Е в цих групах хворих (табл. 2). З розвитком хвороби він знижувався вже в стані субкомпенсації (2-га група) порівняно з контролем ($p < 0,05$), це зниження становило 28,8 %. А в 3-й групі рівень вітаміну Е в сироватці крові зменшувався на 63,5 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). Це значення відповідало явному дефіциту вітаміну Е. В разі виникнення злоякісного процесу ендометрія у жінок вміст вітаміну Е в сироватці крові знижувався на 37,1 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Вміст вітаміну С в сироватці крові жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, в міру їх прогресування, теж зазнавав суттєвих змін (табл. 2). Починаючи із стадії субкомпенсації, зниження концентрації у вітаміну С ставало статистично достовірним ($p < 0,05$). У жінок 2-ї групи вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові вірогідно зменшувався ($p < 0,05$) на 31,2 % порівняно з контролем. У хворих 3-ї групи він знижувався на 49,7 % порівняно з контролем ($p < 0,05$). У сироватці крові жінок з раком матки (4-та група) вміст аскорбінової кислоти достовірно зменшувався на 45,4 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Вміст β -каротину в сироватці крові хворих, як показали проведені дослідження, достовірно не змінювався порівняно з контролем ($p > 0,05$).

Таким чином, нами показано, що при виникненні та прогресуванні ГПЕ знижувався вміст у крові антиоксидантів неферментативної природи – вітамінів А, Е, С. Проте, якщо на початкових стадіях розвитку патологічного процесу (1-ша група – стан компенсації) зміни ще не проявлялися, то в міру прогресування захворювання вони ставали значущими. На наш погляд, це зумовлено складними метаболічними порушеннями, які відбуваються при ГПЕ як у цілісному організмі, так і в репро-

дуктивній системі. Основними причинами зниження рівня антиоксидантних вітамінів в організмі жінок з ГПЕ можуть бути порушення всмоктування та накопичення вітамінів, а також посилення їх витрат у зв'язку з перебігом патологічного процесу.

Патологічний чинник призводить до зниження резервних можливостей антиоксидантної системи. Це може бути екстремальне навантаження великої сили чи довгочасне, а також повторні стресові подразники. Встановлено, що при комбінованій дії патологічних факторів зниження резистентності відбувається за рахунок зменшення резерву ненасичених жирних кислот, а також антиоксидантних вітамінів [1].

Отримані дані підтверджують наші попередні дослідження про зміни процесів перекисного окиснення мембранних фосfolіпідів (ПОЛ) та антиоксидантної активності [3] при розвитку ГПЕ. Так, ферментативне та неферментативне ПОЛ значно активізується з ускладненням гіперпластичного процесу ендометрія, відбувається зниження загальної антиоксидантної активності сироватки крові, що збігається із зменшенням вмісту вітамінів Е, А та С в сироватці крові (табл. 2).

Отже, одержані дані дають змогу стверджувати, що у виникненні та прогресуванні ГПЕ значна роль належить дестабілізації клітинних мембран в результаті активації процесів окиснення ліпідів, зниження загальної антиоксидантної активності сироватки крові й вмісту вітамінів А, Е та С.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що визначення вмісту вітамінів А, Е та С в сироватці крові є додатковим біохімічним критерієм при діагностиці, лікуванні, профілактиці та прогнозуванні у хворих ГПЕ. Є очевидною необхідність призначення комплексу антиоксидантних вітамінів А, Е та С при лікуванні вказаних груп хворих.

ВИСНОВОК. Результати проведених досліджень свідчать про те, що у жінок з ГПЕ рівень антиоксидантних вітамінів у сироватці крові знижується в міру прогресування захворювання. Найбільше зменшення вмісту вітамінів А, Е та С спостерігається у хворих у стадії декомпенсації процесу та в разі виникнення раку ендометрія. Обґрунтовано доцільність використання антиоксидантних вітамінів у комплексному лікуванні хворих з даною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Божок О.В. Мембранотропна дія олій з насіння кропу, гарбуза, кавуна за умов комбінованого впливу опромінення та стресу // III симпозиум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997): Матеріали симпозиуму. – К., 1997. – С. 32-35.
2. Браун М.А., Федоров Е.В. Влияние различных доз ретинола-ацетата на морфо-функциональное состояние яичников и эндометрия грызунов // Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих: Труды Крымского мед. института. – Симферополь, 1983. – **101**. – С.6-7.
3. Губський Ю.І., Борода А.М., Задоріна О.В. Перекисне окислення ліпідів і антиоксидантна активність тканин ендометрія та плазми крові жінок в умовах гіперплазії // Одес. Мед. журн. – 2001. – № 1 (63). – С. 69-72.
4. Донченко Г.В. Витамины Е в процессе биологического окисления // Витамины. – 1975. – № 8. – С. 43-60.
5. Донченко Г.В., Чернухіна Л.О., Кузьменко І.В., Пархоменко Ю.М. Вміст вітамінів у крові різних груп населення України, що потерпіло внаслідок аварії на ЧАЕС // Укр. біохім. журн. – 1997. – № 3 (69). – С. 48-53.
6. Иванов И.И., Каган В.Е., Добринина С.К., Козлов Ю.Л. Молекулярные механизмы действия токоферолов в биологических мембранах // Актуальные проблемы витаминологии: Тез. докл. Всесоюз. конф. (20-21 апреля 1979 г.). – М., 1978. – С. 64-66.
7. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. – К.: МОРИОН, 2004. – 160 с.
8. Конь И.Я. Биохимические механизмы действия витамина А: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1987. – 45 с.
9. Конь И.Я., Горгошидзе Л.Ш., Финкельштейн Е.И., Самохвалов Г.И. Проблема антиоксидантных свойств витамина А // Всесоюз. совещ. "Биоантиоксидант" (Москва, май 1986 г.): Тез. докл. – Черногоровка, 1986. – **1**. – С. 27-28.
10. Кузьменко И.В., Донченко Г.В., Куница Н.И. Влияние альфа-токоферола и синтетических антиоксидантов на содержание убихинона и активность окислительно-восстановительных ферментных систем // Всесоюз. совещ. "Биоантиоксидант" (Москва, май 1986 г.): Тез. докл. – Черногоровка, 1986. – **1**. – С. 42.
11. Кузьменко И.В., Куница Н.И., Петрова Г.Р., Данченко Г.В. Определение витамина Е (токоферола) в сыворотке крови // Новое в лабораторной диагностике хронических болезней внутренних органов // III съезд респ. науч. общества врачей-лаборантов: Тез. докл. – Ужгород, 1983. – С. 368-369.
12. Методы оценки обеспечения населения витаминами: Теоретические и клинические аспекты науки о питании / Под ред. М.Н. Волгарева. – М., 1987. – **8**. – 217 с.
13. Уран А.Н., Скрыпин В.И., Прилично Л.Л., Каган В.Е. Витамин Е. Молекулярные механизмы действия в биологических мембранах // Кислородные радикалы в химии, биологии, медицине. – Рига, 1988. – С. 109-129.
14. Хмелевский Ю.В., Поберезкина Н.Б. Витамины и возраст человека. – К.: Наукова думка, 1990. – 168 с.
15. Чернухіна Л., В'юницька Л., М'ясоєдов Д., Донченко І. Визначення ретинолзв'язуючого білка у плазмі крові людини для підвищення ефективності засобів лікування онкологічних хворих // V конгрес світової федерації Українських лікарських товариств (4-9 вересня 1994 р.): Тез. доп. – Дніпропетровськ, 1994. – С.138.
16. Черняускене Р.Ч., Варинявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362-365.
17. Bieri J.T., Teeta L., Belavady B. Serum vitamin E levels in normal adult population in the Washington, D.C. area // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964. – **117**. – P. 131-132.
18. Ekvall S., Mithel A. The effect of supplemental vitamin E on vitamin A serum levels in cystic fibrosis // Int. J. Vitamin. – 1978. – **48**, № 4. – P. 325-332.
19. Frei B. Reactive Oxygen species and Antioxidant Vitamins: Mechanisms of Action. // The American Journal of Medicine, – 1994. – Suppl. 3a. – P. 5-13.
20. Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1988. – **85**. – P. 9748-9752.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // Lancet. – 1985. – P. 1396-1398.
22. Jeffrey B., Blumberg Ph.O. Vitamin E requirement during aging // Clinical and Nutritional Aspects of vitamin E / Ed. O. Hayaishi and M. Mino. – 1987. – P. 53-61.
23. Lynch S.M., Morrow J.D., Roberts L.J., Frei B. Formation of non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanines) in plasma and low density lipoprotein exposed to oxidative stress in vitro // J. Clin. Invest. – 1994. – **93**. – P. 998-1004.
24. Retski K.L., Freeman M.W., Frei B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect human low density lipoprotein against atherogenic modification // J. Biol. Chem. – 1993. – **268**. – P. 1304-1309.
25. Sklan D. Vitamin A absorption and metabolism in chick: response to high dietary intake and tocopherol // Brit. J. Nutr. – 1983. – **50**, № 2. – P. 401-407.

СОДЕРЖАНИЕ АНТИОКСИДНЫХ ВИТАМИНОВ В КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ

Ю.И. Губский, А.М. Борода, О.В. Задорина, В.П. Лакатош, Т.П. Прадий
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА, КИЕВ

Резюме

Изучали содержание β -каротина, жирорастворимых витаминов А, Е, а также водорастворимого витамина С в сыворотке крови практически здоровых женщин, и женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия уровень антиоксидных витаминов в сыворотке крови снижается по мере прогрессирования заболевания. Наибольшее уменьшение содержания витаминов А, Е и С наблюдается у больных в стадии декомпенсации процесса и в случае возникновения рака эндометрия. Обоснована рациональность использования антиоксидных витаминов в комплексном лечении больных с подобной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **антиоксидные витамины, эндометрий, гиперпластические процессы.**

BLOOD CONTENTS OF ANTIOXIDATIVE VITAMINS IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESS

Y.I. Hubsy, A.M. Boroda, O.V. Zadorina, V.P. Lakatosh, T.P. Pradiy
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O. O. BOHOMOLETS, KYIV

Summary

Analysis of β -carotene, liposoluble A and E vitamins and water-soluble vitamin C contents was held in healthy women blood serum and in women with hyperplastic endometrial processes.

Results of research make it evident that the contents of antioxidative vitamins in blood serum decreases in women with hyperplastic endometrial processes as the disease progressively worse. Maximum decrease of A, E and C vitamins contents is revealed in patients with decompensated process and in case of endometrial cancer occurrence. Rationality of antioxidative vitamins usage in complex therapy of patients with similar pathology was substantiated.

KEY WORDS: **antioxidative vitamins, endometrium, hyperplastic processes.**

Отримано 24.06.2004 р.

Адреса для листування: Ю.І. Губський, бульв. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна.

ВПЛИВ КИСЛОТИ ГЛУТАМІНОВОЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У СЕРЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

Т.А. Лебедева

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Досліджено вплив кислоти глутамінової на метаболічні процеси у серці при адреналіновій міокардіодистрофії. Встановлено, що введення білим статевозрілим щурам-самцям лінії Вістар кислоти глутамінової (по 20 мг/кг маси внутрішньоочеревинно щоденно протягом 7 діб) перед гострим адреналіновим ушкодженням міокарда призводить до зменшення патологічних проявів у серці: пригнічується інтенсивність процесів переокиснення мембранних ліпідів, відновлюються активність і вміст компонентів антиоксидної системи та енергозабезпечення мітохондрій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кислота глутамінова, адреналін, міокардіодистрофія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидна система, ферменти мітохондрій.

ВСТУП. Відомо, що важливою патогенетичною ланкою ушкодження міокарда різної етіології є активація симпато-адреналової системи і дефіцит кисню, який її супроводжує [6, 9, 10]. Дослідження показують, що гіпоксія міокарда призводить до глибоких метаболічних змін, які часто завершуються розвитком дистрофії серцевого м'яза [4, 6, 10]. До характерних для цієї патології порушень належать дисбаланс у функціонуванні прооксидно-антиоксидної системи, зміни енергетичного обміну і, як наслідок, скоротливої функції серця [6, 9, 10, 16, 18]. Тому перспективними та ефективними щодо метаболічного захисту і попередження гіпоксичного ушкодження серця, спричиненого високим рівнем катехолемії, є пошук та використання засобів, які підвищують резистентність міокарда до гіпоксії шляхом обмеження процесів ліпопероксидації, відновлення функціональної здатності антиоксидантної системи та енергетичного балансу кардіоміоцитів. Серед засобів метаболічної дії особливу увагу приділяють кислоті глутаміновій, яка може підвищувати стійкість міокарда до гіпоксії шляхом покращання його енергозабезпечення [4, 13]. Причому, за даними [16, 18], при гіпоксії та ішемії-реперфузії міокарда спостерігається зниження внутрішньоклітинного вмісту кислоти глутамінової. Доведено також кардіопротективну активність цієї амінокислоти при ішемічно-реперфузійному пошкодженні серця в експерименті

© Т.А. Лебедева, 2005.

[16, 17, 19]. Разом із тим, вплив кислоти глутамінової на метаболічні процеси у серці за умов адреналінової міокардіодистрофії залишається невивченим, тим більше на ранніх стадіях її розвитку.

Метою даного дослідження було з'ясування впливу кислоти глутамінової на перебіг гострого адреналінового ушкодження міокарда.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ Досліди проведено на 42 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170-200 г, яких утримували на звичайних харчовому, температурному і світловому режимах віварію. Як експериментальну модель було використано гостру адреналінову міокардіодистрофію (АМД) на різних стадіях її розвитку (15 хв, 1 год, 24 год), яку викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 1 мг/кг [10]. Частині щурів перед моделюванням АМД протягом 7 діб щоденно вводили кислоту глутамінову ("Здоров'я", Україна, 20 мг/кг маси тіла тварини внутрішньоочеревинно). Контролем були інтактні щури. Дослідження біохімічних показників проводили через 15 хв, 1 год і 24 год розвитку АМД, що відповідає проявам гострої гіпоксії, початку та максимуму процесів некроутворення [8]. У гомогенатах міокарда визначали вміст нітрит-аніона (NO_2^- – стабільного метаболіту NO) [14], ТБК-активних продуктів (ТБК) [1], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [3], вміст

відновленого глутатіону (Г-SH) [15], активність супероксиддисмутази (СОД) [12], каталази (КТ) [7], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [5], цитохромоксидази (ЦХО) [8]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили, використовуючи t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що при АМД у міокарді білих щурів знижується вміст NO_2^- : через 15 хв – на 46 %, 1 год – на 20 %, 24 год – на 29 %. Це, ймовірно, пов'язано з порушенням його синтезу та посиленням процесів інактивації в умовах гіпоксії [11]. Зниження вмісту NO_2^- супроводжувалося накопиченням у серці продуктів перекисної деградації ліпідних компонентів мембран кардіоміоцитів. Так, рівень ГПЛ та ТБК зростав у різні терміни АМД, відповідно, на 32 і 58 % (15 хв), 48 і 76 % (1 год), 59 і 89 % (24 год) (табл. 1). Активізація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) під впливом надлишкової кількості катехоламінів, за даними літератури [2, 6, 9, 10], є характерною ланкою ушкодження серця. При окисненні адреналіну в адренохром утворюється семіхінон адреналіну, який може переносити електрон на кисень і, таким чином, генерувати супероксидний аніон-радикал – важливий індуктор ПОЛ клітинних мембран [2, 6]. Одночасно спостерігається достовірне підвищення активності антиоксидантних ферментів. Так, через 15 хв АМД активність СОД та КТ зростала, відповідно, на 28 і 10 %, через 1 год – на 51 і 39 %, через 24 год – на 78 і 87 %. Компенсаторне напруження антиоксидантної системи пов'язане, за даними О.О. Маркової [10], з необхідністю забезпечення

захисту міокарда від активних форм кисню – супероксидних аніон-радикалів та перекису водню, утворення яких зростало на цих стадіях АМД. Разом із тим, відбувалося виснаження пулу Г-SH, кількість якого зменшується через 15 хв, 1 год і 24 год на 17, 13 і 20 % відповідно (табл. 1), що, поряд із дією надлишкової кількості адреналіну, призводило до накопичення перекисних продуктів у серці. Активність СДГ за умов АМД знижувалася: через 15 хв – на 39 %, 1 год – на 46 %, 24 год – на 57 %. Активність іншого мітохондріального ферменту – ЦХО на I, II та III стадіях АМД також зменшувалася (відповідно, на 15, 19 та 25 %) (табл. 1). Встановлені зміни активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій в умовах дефіциту кисню свідчать про порушення енергетичного обміну, що може супроводжуватись зниженням у кардіоміоцитах вмісту макроергічних сполук [9, 11, 16, 18].

Профілактичне введення перед АМД кислоти глутамінової призводило до зменшення вмісту ГПЛ та ТБК у міокарді: через 15 хв – на 13 і 15 %, 1 год – на 17 і 25 %, 24 год – на 18 і 22 %. Це свідчило про гальмування процесів ПОЛ. Одночасно спостерігали відновлення активності СОД і КТ (через 15 хв – на 9 і 8 %, 1 год – на 19 і 24 %, 24 год – на 17 і 25 %) та зростання вмісту Г-SH (на 12, 17 і 15 % відповідно через 15 хв, 1 год та 24 год експерименту). Активність СДГ та ЦХО під впливом кислоти глутамінової підвищувалася на всіх стадіях розвитку АМД: відповідно на 26 і 8 % (15 хв), 45 і 15 % (1 год) та 56 і 19 % (24 год) (табл. 1), що може вказувати на відновлення у

Таблиця 1 – Деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та активність ферментів мітохондрій в міокарді тварин з адреналіновою міокардіодистрофією на тлі введення глутамінової кислоти ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Контроль	АМД			АМД+кислота глутамінова		
		15 хв	1 год	24 год	15 хв	1 год	24 год
КТ, кат/кг	2,74±0,10	3,02±0,05*	3,82±0,02*	5,12±0,03*	2,11±0,06**	2,91±0,03**	3,84±0,05**
СОД, ум. од./кг	1,75±0,09	2,24±0,10*	2,63±0,11*	3,12±0,10*	2,04±0,08**	2,12±0,09**	2,57±0,11**
Г-SH, ммоль/кг	4,12±0,06	3,40±0,02*	3,59±0,06*	3,29±0,06*	3,82±0,06**	4,19±0,06**	3,80±0,04**
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	10,33±0,06	8,77±0,04*	8,37±0,05*	7,79±0,04*	9,43±0,02**	9,58±0,04**	9,29±0,05**
СДГ, ммоль/(кг·хв)	4,79±0,10	2,91±0,10*	2,61±0,06*	2,08±0,09*	3,67±0,07**	3,77±0,05**	3,24±0,04**
NO_2^- , ммоль/кг	2,03±0,10	1,09±0,05*	1,62±0,07*	1,45±0,06*	1,12±0,03	1,58±0,04	1,52±0,05
ГПЛ, 10 ³ ум. од./кг	4,46±0,02	5,87±0,09*	6,58±0,08*	7,10±0,04*	5,13±0,11**	5,48±0,05**	5,79±0,04**
ТБК, ммоль/кг	2,20±0,10	3,47±0,11*	3,87±0,06*	4,16±0,02*	2,94±0,04**	2,92±0,11**	3,24±0,06**

Примітка. * – різниця достовірна відносно контролю; ** – різниця достовірна відносно АМД.

кардіоміоцитах процесів окисного фосфорилювання та рівня синтезу макроергічних сполук [13]. Вміст NO_2^- у серці на всіх стадіях АМД під впливом кислоти глутамінової достовірно не змінювався. Таким чином, позитивний вплив цієї кислоти на метаболічні процеси у міокарді при АМД не пов'язаний із впливом на рівень синтезу оксиду азоту, а зумовлений іншими механізмами.

ВИСНОВКИ. 1. Адреналінова міокардіодистрофія на різних стадіях свого розвитку (15 хв, 1 год і 24 год) супроводжується зниженням

вмісту нітрит-аніону, активацією процесів ПОЛ та антиоксидних ферментів, порушенням функціонування мітохондріального електронно-транспортного ланцюга у міокарді піддослідних тварин.

2. Профілактичне повторне введення кислоти глутамінової перед адреналіновою міокардіодистрофією не впливає на рівень нітрит-аніона у серці, але супроводжується пригніченням процесів переокиснення мембранних ліпідів, відновленням активності й вмісту компонентів антиоксидної системи, активності ферментів мітохондрій у міокарді.

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. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
4. Горчакова Н.О., Чекман С.І., Соловйов А.І. та ін. Експериментальне вивчення антиангінальних, протиішемічних, кардіопротекторних засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 240-251.
5. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.
6. Карнаух Е.В., Киричок Л.Т. Патогенетичний аспект кардіопротекторної дії антистресових засобів // Ліки. – 1999. – № 2. – С. 7-11.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
9. Крилов В.Н., Лук'янова Л.Д., Корягин А.С., Яструбова Е.В. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и ПОЛ в миокарде крыс при ишемии // БЭБИМ. – 2000. – **130**, № 7. – С. 35-38.
10. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
11. Савченкова Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома // Укр. мед. альм. – 1998. – № 1. – С. 90-98.
12. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
13. Arsenian M. Potential cardiovascular applications of glutamate, aspartate, and other amino acids // Clin. Cardiol. – 1998. – **21**, № 9. – P. 620-624.
14. Green L.C., David W.D., Glogovski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [^{15}N] nitrate in biological fluids // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.
15. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.
16. Khogali S.E., Harper A.A., Lyall J.A., Rennie M.J. Effects of L-glutamine on post-ischaemic cardiac function: protection and rescue // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1998. – **30**, № 4. – P. 819-827.
17. Khogali S.E., Weryk B.V., Rennie M.J. Is glutamine beneficial in ischemic heart disease? // Nutrition. – 2002. – **18**, № 2. – P. 123-126.
18. Suleiman M.S., Dihmis W.C., Caputo M. et al. Changes in myocardial concentration of glutamate and aspartate during coronary artery surgery // Am. J. Physiol. – 1997. – **272**, № 3. – P. H1063-H1069.
19. Zhang K., Lan H., Cheng G. et al. Effect of amino acid cardioplegia on myocardial metabolism and function of ischemic canine heart // J. Tongji Med. Univ. – 1997. – **17**, № 4. – P. 239-243.

ВЛИЯНИЕ КИСЛОТЫ ГЛУТАМИНОВОЙ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В СЕРДЦЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

Т.А. Лебедева

ТЕРНОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Исследовано влияние кислоты глутаминовой на метаболические процессы в сердце при адреналиновой миокардиодистрофии. Установлено, что введение белым половозрелым крысам-самцам линии Вистар кислоты глутаминовой (20 мг/кг массы внутривнутрино ежедневно на протяжении 7 суток) перед острым адреналиновым повреждением миокарда приводит к уменьшению патологических проявлений в сердце: угнетается интенсивность процессов перекисления мембранных липидов, восстанавливаются активность и сохранения компонентов антиоксидантной системы энергообеспечения митохондрий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кислота глутаминовая, адреналин, миокардиодистрофия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, ферменты митохондрий.

THE INFLUENCE OF GLUTAMIC ACID ON METABOLIC PROCESSES IN HEART AT EXPERIMENTAL ADRENALINE MYOCARDIODYSTROPHY

T.A. Lebedeva

TERNOPIIL STATE MEDICAL ACADEMY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The influence of glutamic acid on metabolic processes in heart at adrenaline myocardiodystrophy has been investigated. The injection of the glutamic acid (20 mg/kg intraperitoneally, every day, during 7 days) to white sexual-mature rats-males of Wistar-line in the case of acute adrenaline injury of myocardium has been revealed to be followed by the decreasing of pathologic manifestations in heart, the intensity and composition of antioxidant system and energy-supplyng of mitochondrias renew.

KEY WORDS: glutamic acid, adrenaline, myocardiodystrophy, lipid peroxidation, antioxidant system, mitochondrial enzymes.

Отримано 21.05.2004 р.

Адреса для листування: Т.А. Лебедева, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Х.О. Семен¹, О.О. Абрагамович¹, О.П. Єлісеєва¹, А.П. Черкас¹,
Я.Л. Патко¹, К.П. Дудок², Д. В. Камінський¹

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО¹
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ІВАНА ФРАНКА²

У статті проаналізовано взаємозв'язки параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP) і аеробного метаболізму хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони та здорових осіб. Встановлено, що високі значення загальної спектральної потужності (TP) супроводжуються низьким рівнем продуктів, що зв'язуються з тіобарбітуровою кислотою, і підвищеною активністю каталази в представників високо-резистентної групи. У міру зменшення TP у середньорезистентній групі рівень продуктів ліпопероксидації зростає, а модуляція активності каталази та супероксиддисмутази набуває виражено індивідуального характеру, що особливо притаманно групі хворих. Профіль лігандних форм гемоглобіну вказує на зниження інтенсивності киснезалежних реакцій у групі хворих на виразкову хворобу ще на рівні гемопротеїнів крові. Зроблено висновок про інформативність методу BCP для комплексної оцінки функціонально-метаболічного стану людини і перспективність його використання у науковій та клінічній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, виразкова хвороба, антиоксидантний захист, лігандні форми гемоглобіну.

ВСТУП. Виразкова хвороба (ВХ) є захворюванням цілісного організму, що включає в себе системну відповідь на вплив етіологічного фактора. Психоемоційні стреси, гіподинамія, фізичні перевантаження сприяють розвитку порушень вегетативної регуляції, виникненню та рецидивному перебігу ВХ. Внаслідок зростання кількості хворих із торпідним перебігом ВХ, збільшення частоти ускладнень, недостатньої ефективності реабілітаційних засобів актуальними є подальше вивчення патогенезу ВХ на молекулярно-клітинному рівні, розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики. Варіабельність серцевого ритму BCP – одна з найновіших неінвазивних діагностичних технологій клінічної медицини, що несе у собі прогностичну інформацію і відображає інтегральну сукупність реакцій-відповідей серцево-судинної системи на різні зміни гомеостазу організму. За сучасними даними, кардіоритм є адекватним носієм інформації про напруження нейрогуморальної регуляції, співвідношення тонусів симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, відображає стан

© Х.О. Семен, О.О. Абрагамович – д.мед.н., проф., О.П. Єлісеєва – к.біол.н., А.П. Черкас, Я.Л. Патко, К.П. Дудок, Д. В. Камінський, 2005.

аеробного метаболізму й адаптаційні можливості організму [1, 2, 4, 6, 12, 14].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В експерименті брали участь 9 хворих на ВХ гастродуоденальної зони (ГДЗ) та 18 умовно-здорових осіб. Дослідження BCP проводили у стані спокою (лежачи) та під час ортостатичної проби за сучасними кардіоритмологічними стандартами [9]. Запис здійснювали на комп'ютерному електрокардіографі "Полі-спектр" із відповідним програмним забезпеченням ("Нейро-Софт", м. Іваново, Росія). Оцінку аеробного метаболізму проводили за станом системи "перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантна активність" ("ПОЛ-АОА") і гемопротеїнів крові. Спектрофотометричними методами визначали активність каталази, супероксиддисмутази (СОД), рівень ТБК-активних продуктів, загальний гемоглобін та його лігандні форми (HbO₂, HbCO, HbS, metHb). Статистичну обробку проводили з використанням пакета MATLAB 6.5.0.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За показниками загальної спектральної потужності (total power, TP) усіх обстежених було поділено на три групи: перші дві групи – контрольні (1-ша – висо-

корезистентні (BP) волонтери (TP>4500 мс²), 2-га – середньорезистентні (CP) волонтери (TP>3500 мс²), 3-тя – дослідна (ввійшли всі хворі ВХ ГДЗ). До аналізу ВСП у хворих на ВХ ГДЗ слід підходити індивідуально, оскільки серед них виділяються пацієнти з дуже низькими параметрами варіабельності та особи, в яких ці параметри утримуються ще на доволі високому рівні й, за значеннями TP, наближаються до середньорезистентної контрольної групи (2-га група). Однак розподіл частотних компонент у внутрішній структурі спектра в них уже порушений. Як правило, переважають коливання дуже низької частоти (VLF), а коливання низької (LF) та високої (HF) частот занижені, на відміну від осіб контрольних груп, особливо 1-ої. Відносно високі значення HF-хвиль у частини хворих (30 %) на тлі низької TP і неефективної варіабельності (за показниками SDNN і рNN50) можна розглядати як патологічну ваготонію. Переважання VLF-хвиль у структурі спектра хворих на ВХ ГДЗ свідчить про напруження центральної нейрогуморальної регуляції серцевого ритму, що корелює з напруженістю біохімічних механізмів [1, 6, 8]. Зменшення

симпатичних (LF) і парасимпатичних (HF) впливів, суттєве зниження TP і коефіцієнта реактивності $K_{30/15}$ під час ортостатичної проби вказують на відставання процесів відновлення як на метаболічному, так і на функціональному рівні. При проведенні аналізу системи "ПОЛ-АОА" було виявлено значно підвищену активність каталази у більшості хворих (60 %), що свідчить про надмірну активність вільнорадикальних реакцій, пов'язану насамперед з нагромадженням ліпопероксидних продуктів і H₂O₂. Різке ж зниження активності каталази у частини хворих (40 %) вказує перш за все на тотальне виснаження обмінних процесів та їх неповноцінний характер. Суттєво зменшена активність СОД підтверджує низьку інтенсивність киснезалежних реакцій, глибокий енергодефіцит та гіпоксичний синдром у клітинах організму [1, 3, 5, 7, 10, 11, 13]. Інтенсивність киснезалежних реакцій знижується, очевидно, ще на рівні гемопротеїнів крові. Так, якщо на тлі суттєво вищого рівня гемоглобіну у волонтерів з контрольних груп відсоток HbO₂ є вірогідно нижчим, то частка metHb достовірно зростає (більше як у 2 рази) порівняно з пацієнтами 3-ї

Таблиця 1 – Середні показники варіабельності серцевого ритму у хворих на виразкову хворобу та в контрольних групах

Параметри ВСП		1-ша група M±m	2-га група M±m	3-тя група M±m
У лежачому положенні				
1	SDNN, мс	109,00±23,76*	45,90±13,81	39,00±8,97
2	pNN50%	65,80±12,24*	18,50±17,69*	5,27±2,40
3	TP, мс ²	11059,00±5369,10*	2192,90±1335,80	1384,80±660,27
4	VLF, мс ²	2223,80±562,21*	739,60±463,35	671,40±490,46
5	LF, мс ²	2676,00±687,76*	742,50±471,45*	303,30±138,39
6	HF, мс ²	6158,5±4907,6*	710,50±564,90	410,30±252,38
7	LF/HF	0,60±0,23*	1,50±1,16	1,10±0,71
Ортостатична проба				
8	SDNN, мс	54,80±18,93	44,90±13,12	36,60±17,99
9	pNN50%	4,30±4,22	3,50±5,89	2,88±3,58
10	K 30/15	1,53±0,10	1,31±0,16	1,30±0,44
11	TP, мс ²	3030,8 ± 2286,8*	1922,40±1188,40	1158,30±884,11
12	VLF, мс ²	1677,0±1826,2*	1084,90±537,17*	597,80±416,65
13	LF, мс ²	1165,30±686,19*	679,70±566,68	402,20± 577,53
14	HF, мс ²	188,50±145,22	157,80±223,06	158,50± 139,17
15	LF/HF	10,80±10,64*	8,90±5,83*	4,20± 3,61
Біохімічні показники				
16	Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /год	0,156±0,036	0,138±0,052	0,150±0,051
17	СОД, % інгібування	12,58±7,74	12,08±5,65	8,944±6,694
18	ТБК-АП, мкмоль/мл	52,69±11,33*	75,09±18,87	83,92±13,87
19	I _{АОА}	1,60±0,42*	1,200±0,106	1,322±0,240
20	HbO ₂ , %	89,42±1,43*	88,310±4,053*	91,54±2,75
21	HbCO, %	2,54±1,21	3,32±1,24	3,18±1,29
22	HbS, %	5,27±1,51	5,32±2,64	4,037±3,158
23	MetHb, %	2,78±1,07*	3,02±1,43*	1,233±0,958
24	Загальний Hb, г/л	152,4±21,6	160,4±19,9	143,7±19,8
25	Киснева ємність, млO ₂	18,10±2,85	18,96±2,15	17,59±2,497

Примітка. * – різниця при порівнюванні із 3-ю групою достовірна, p<0,05.

групи. До того ж спостерігається тенденція до зменшення вмісту HbS у хворих на ВХ (табл. 1). На нашу думку, зниження частки оксигемоглобіну на користь metHb і HbS у волонтерів контрольних груп пов'язане з ефективнішою віддачею кисню клітинам, а також з інтенсивнішим перебігом реакцій з участю активних форм кисню за рахунок можливої оксигеназної та пероксидазної функцій молекули гемоглобіну [1, 3, 5, 7, 10, 11, 13].

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками ВСР та аеробного метаболізму виявив недостовірні, середньої сили кореляційні зв'язки в усіх досліджуваних групах, що може свідчити про нелінійність залежності фізіологічних та біохімічних процесів. Звертає на себе увагу той факт, що досить високі параметри варіабельності у більшості хворих підтримуються значно збільшеною активністю каталази. Разом із тим у високорезистентних волонтерів (1-ша група), в яких активність каталази теж підвищена, взаємозв'язки цих параметрів тісніші, а у випадку VLF-коливань мають зворотний (обернений) характер. В осіб з найефективнішими параметрами варіабельності тонус симпатичної системи й оптимальний вегетативний баланс значною мірою визнача-

ються активністю СОД. Низькі значення останньої відображають недостатній, зменшений тонус симпатичної системи, а надто змобілізована активність СОД – симпатикотонію. Зв'язок параметрів ВСР і рівня ТБК-активних продуктів має тісніший характер у хворих, але є оберненим, що може свідчити про вагоме значення ефективної аеробної утилізації продуктів ліпопероксидації в механізмах формування частотних компонент серцевого ритму. Тому, на нашу думку, потужність електричної роботи серця і, що важливо, збереження варіабельного характеру серцевої діяльності визначається інтенсивністю окисно-відновних реакцій і здатністю метаболічної системи до якнайповнішого окиснення продуктів обміну.

ВИСНОВКИ. Використання методу ВСР у клінічній практиці дозволяє індивідуалізувати оцінку функціонального і метаболічного стану пацієнтів, ефективніше застосовувати в терапевтичних схемах симпатолітики і холінолітики. Аналіз ВСР також вказує на необхідність застосовувати в терапії ВХ ГДЗ препарати антиоксидантної дії з широкими окисно-відновними властивостями і дає можливість ефективно коригувати лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 265 с.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Менщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. – М., МАИК Наука/Интерпериодика, 2001. – 343 с.
3. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. – К.: ИПЦ "Алкон", 2002. – 192 с.
4. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Бюлл. акад. мед. наук. – 2000. – № 9. – С. 3-9.
5. Тимочко М.Ф., Алексевич Я.І., Кобилінська Л.І. Роль антигіпоксантів у забезпеченні кисневого гомеостазу в екстремальних умовах // Acta Med Leopoliensia. – 1996. – № 2 (3-4). – С. 69-73
6. Тимочко М.Ф., Єлісеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів: Місіонер, 1998. – 142 с.
7. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. – Новосибирск: Наука, 1998. – 242 с.
8. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of Eur. Soc. of Cardiol. and The North Amer. Soc. of Pacing and Electrophysiology. // Europ. Heart J. – 1996. – **17**. – P. 354-381.
9. Mates J.M., Peres-Gomez C., De Castro I..N. Antioxidant enzymes and human diseases // Clin. Pharmacol. – 1999. – **32** (8). – P. 595-603.
10. McCord J..M. The evolution of free radicals and oxidative stress // Amer. J. Med. – 2000. – **108**. – P. 652-659.
11. Roach D.E., Sheldon R.S. Information scaling properties of heart rate variability // Amer. J. Physiol. – 1998. – **274** (Heart Circ. Physiol. 43). – P. H1970-H1978.
12. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases // Free Radic. Biol. Med. – 2000. –

28 (12). – P. 1685-1696.

13. Voeikov V.L. The scientific basis of the new biological paradigm // 21st Cent. Sci. Tech. – 1999. –

12 (2). – P. 18.-33.

14. Yelisyeyeva O., Kurkevych A., Cherkas A. at

al. Heart Rate Variability as a method for aerobic power estimation in athletes during interval hypoxic-hypercapnic training // Proceed. of 8th Ann. Cong. Eur. College of Sport Sci. – Salzburg, Austria, 2003, July 9-12. – P. 353-354.

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

**Х.О. Семен¹, О.О. Абрагамович¹, О.П. Елисеєва¹, А. П. Черкас¹,
Я.Л. Патко¹, К.П. Дудок², Д.В. Каминский¹**

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО¹
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ИВАНА ФРАНКО²

Резюме

В статье проанализированы взаимосвязи параметров variability сердечного ритма (BCP) и аэробного метаболизма больных язвенной болезнью гастродуоденальной зоны и здоровых лиц. Установлено, что высокие значения общей спектральной мощности (TP) сопровождаются низким уровнем продуктов, которые связываются с тиобарбитуровой кислотой, и повышенной активностью каталазы у представителей высокорезистентной группы. По мере уменьшения TP в среднерезистентной группе уровень продуктов липопероксидации возрастает, а модуляция активности каталазы и супероксид-дисмутазы приобретает выражено индивидуальный характер, что особенно свойственно группе больных. Профиль лигандных форм гемоглобина указывает на снижение интенсивности кислородозависимых реакций в группе больных язвенной болезнью еще на уровне гемопротеидов крови. Сделан вывод о информативности метода BCP для комплексной оценки функционально-метаболического состояния человека и перспективности его использования в научной и клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: variability сердечного ритма, язвенная болезнь, антиоксидантная защита, лигандные формы гемоглобина.

THE DEFINING CHARACTERISTICS OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE

**Kh.O. Semen¹, O.O. Abrahamovych¹, O.P. Yelisyeyeva¹, A.P. Cherkas¹,
Ya.L. Patko¹, K.P. Dudok², D.V. Kaminsky¹**

LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY¹
LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO²

Summary

The correlations between heart rate variability and aerobic metabolism parameters in patients with peptic ulcer disease and healthy volunteers have been assessed. In high-resistance group the high level of total power (TP) is accompanied by low TBARS level and increased catalase activity. Decrease in TP in medium-resistance group correlates with TBARS concentration increase while modulation of catalase and SOD activity greatly varies, especially in patients of high-resistance group. Hemoglobin ligand forms profile indicates the decrease of oxygen-dependent reactions in patients with peptic ulcer disease. Thus, heart rate variability is an informative and promising method in complex estimation of functional and metabolic condition of the organism and perspectives of its application in scientific and clinical practice.

KEY WORDS: heart rate variability, peptic ulcer disease, antioxidant defence, hemoglobin ligand forms.

Отримано 27.05.2004 р.

Адреса для листування: Х.О. Семен, вул. Некрасова, 4, Львів, 79010, Україна.

ЗМІНИ ГЛІКОЛІЗУ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ В СЕРЦІ РІЗНОСТАТЕВИХ ЩУРІВ З АДРЕНАЛІНОВОЮ МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ НА ТЛІ БЛОКАДИ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ

М.Р. Хара

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчали активність гліколізу, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидної системи (АОС) в міокарді різностатевих щурів при розвитку адреналінової міокардіодистрофії на тлі попередньої блокади холінорецепторів. Доведено, що попередня блокада холінорецепторів посилює метаболічні порушення в міокарді самців і самок щурів при розвитку адреналінової міокардіодистрофії. Більш інтенсивне нагромадження продуктів гліколізу, ПОЛ та активація АОС спостерігались у міокарді самок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболізм, міокард, адреналін, атропін, стать.

ВСТУП. Загальновідомі дані про так звану перевагу жінок при розвитку патології серцево-судинної системи викликають усе більший інтерес до проблеми статевих відмінностей функціонування жіночого та чоловічого сердець в умовах норми і патології. Доведено [8], що адреналінове ураження міокарда внаслідок активації ПОЛ, нагромадження молочної (МК) та пірвіноградної (ПВК) кислот є інтенсивнішим у самців. За даними [7], при розвитку адреналінової міокардіодистрофії (АМД) холінергічний контроль за діяльністю серця у самок проявляється активніше, що є важливим для зменшення потреби міокарда в кисні та захисту при патологічному впливі кардіонекрозогенних концентрацій адреналіну. Але ще не вивчено вплив холіноблокуючих чинників на метаболізм міокарда тварин різної статі при некротизуванні. Метою досліджень було вивчення впливу атропіну на гліколіз, ПОЛ і АОС у серці щурів-самців і самок при адреналіновому пошкодженні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 108 статевозрілих щурах-самцях (♂) і самках (♀) лінії Вістар. Адреналінову міокардіодистрофію викликали адреналіном (1 мг/кг), холіноблокатор (ХБ) атропін (1 мг/кг) вводили за 20 хв до моделювання АМД. Визначали рівень ПВК та МК у міокарді передсердь (ПС) і

© М.Р. Хара – к.мед.н., 2005.

шлуночків (ШЛ), активність ПОЛ – за рівнем дієнових кон'югат (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), АОС – за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), рівнем SH-груп у міокарді ШЛ [1, 3, 5, 6, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Введення ХБ піддослідним тваринам не змінило активності гліколітичних процесів. Подальший розвиток АМД протягом 1 год спричинив у ПС і ШЛ нагромадження ПВК, на 24 год АМД рівень ПВК не відрізнявся від контролю. Динаміка процесу не мала відмінностей від групи тварин, яким не вводили ХБ. Розвиток АМД на тлі ХБ у а також сприяв значному нагромадженню ПВК, проте, на відміну від а, це явище спостерігали і на 1, і на 24 год АМД. У тканині ПС і ШЛ на 1 год АМД нагромадження ПВК було достовірно інтенсивнішим, ніж у групі а, яким не вводили ХБ. Порівняння а і а показало, що рівень даного продукту був значно більший у ПС і ШЛ атропінізованих а. Динаміка МК у міокарді а і а була аналогічною, тобто відображала значне нагромадження і в ПС, і в ШЛ. Попереднє введення ХБ сприяло інтенсифікації цього процесу. Активніші зміни спостерігали в організмі а, що доводить негативний вплив блокади холінорецепторів на гліколітичну активність міокарда тварин, адже нагромадження органічних кислот за умов розвитку некротично-дистрофічного процесу лише сприяє

поглибленню метаболічних порушень, погіршує процеси енергоуворення і скоротливу активність міокарда.

Вивчення інтенсивності процесів ПОЛ та АОС показало, що розвиток АМД на тлі ХБ викликає більш значне нагромадження ДК, МДА (табл. 1). Активнішим ПОЛ було в атропінізованих а порівняно з . Антиоксидний захист міокарда тварин проявлявся активацією СОД, КАТ, зростанням рівня SH-груп. Зокрема, активація СОД та збільшення рівня SH-груп у і а спостерігались на 1 та 24 год АМД. Максимальна активація КАТ у атропінізованих мала місце на 1 год АМД, далі динаміки не було. У а і до 24 год АМД продовжували спостерігати збільшення показника активності КАТ, що може відображати тривалу реакцію серця на значний рівень катехоламінів [2]. Динаміка активності АОС у міокарді атропінізованих тварин була активнішою, ніж у особин, яким не вводили атропін. Порівняння щурів різної статі показало, що, аналогічно до процесу пероксидації, протидіючі чинники також були більш активними в організмі атропінізованих

симальна активація КАТ у атропінізованих мала місце на 1 год АМД, далі динаміки не було. У а і до 24 год АМД продовжували спостерігати збільшення показника активності КАТ, що може відображати тривалу реакцію серця на значний рівень катехоламінів [2]. Динаміка активності АОС у міокарді атропінізованих тварин була активнішою, ніж у особин, яким не вводили атропін. Порівняння щурів різної статі показало, що, аналогічно до процесу пероксидації, протидіючі чинники також були більш активними в організмі атропінізованих

Таблиця 1 – Вплив атропіну на гліколітичну активність міокарда тварин з АМД

			Контроль		1 год АМД		24 год АМД	
			–	Атропін	–	Атропін	–	Атропін
ПВК мкМ/кг	–	ПС	0,68±0,03 ₁	0,65±0,04 ₂	0,90±0,07 ₃	0,83±0,05 ₄	0,79±0,04 ₅	0,70±0,05 ₆
		ШЛ	0,77±0,03 ₇	0,69±0,05 ₈	0,94±0,05 ₉	0,91±0,06 ₁₀	0,99±0,04 ₁₁	0,81±0,03 ₁₂
	α	ПС	0,52±0,03 ₁₃	0,62±0,04 ₁₄	0,52±0,02 ₁₅	0,72±0,04 ₁₆	0,74±0,01 ₁₇	0,83±0,02 ₁₈
		ШЛ	0,72±0,05 ₁₉	0,73±0,04 ₂₀	0,75±0,05 ₂₁	0,94±0,03 ₂₂	0,91±0,04 ₂₃	0,98±0,03 ₂₄
МК мкМ/кг	–	ПС	1,20±0,07 ₂₅	1,36±0,06 ₂₆	1,57±0,07 ₂₇	2,37±0,07 ₂₈	2,65±0,06 ₂₉	3,27±0,07 ₃₀
		ШЛ	1,08±0,09 ₃₁	1,33±0,08 ₃₂	2,26±0,09 ₃₃	2,62±0,07 ₃₄	2,90±0,11 ₃₅	3,72±0,08 ₃₆
	α	ПС	1,09±0,05 ₃₇	1,33±0,07 ₃₈	1,64±0,08 ₃₉	2,67±0,09 ₄₀	2,15±0,06 ₄₁	3,38±0,09 ₄₂
		ШЛ	0,88±0,06 ₄₃	1,28±0,07 ₄₄	1,64±0,06 ₄₅	3,27±0,07 ₄₆	2,15±0,07 ₄₇	4,37±0,07 ₄₈

Примітка (подані P<0,05): P₁₋₃; P₂₋₄; P₇₋₉; P₇₋₁₁; P₈₋₁₀; P₆₋₁₈; P₁₃₋₁₇; P₁₄₋₁₈; P₁₉₋₂₃; P₂₀₋₂₂; P₂₀₋₂₄; P₁₋₁₃; P₃₋₁₅; P₉₋₂₁; P₁₂₋₂₄; P₁₁₋₁₂; P₁₅₋₁₆; P₂₁₋₂₂; P₂₅₋₂₇; P₂₅₋₂₉; P₂₆₋₂₈; P₂₆₋₃₀; P₃₁₋₃₃; P₃₁₋₃₅; P₃₂₋₃₄; P₃₂₋₃₆; P₃₇₋₃₉; P₃₇₋₄₁; P₃₈₋₄₀; P₃₈₋₄₂; P₄₃₋₄₅; P₄₃₋₄₇; P₄₄₋₄₆; P₄₄₋₄₈; P₂₉₋₄₁; P₃₃₋₄₅; P₃₄₋₄₆; P₃₅₋₄₇; P₃₆₋₄₈; P₂₇₋₂₈; P₂₉₋₃₀; P₃₁₋₃₂; P₃₃₋₃₄; P₃₅₋₃₆; P₃₇₋₃₈; P₃₉₋₄₀; P₄₁₋₄₂; P₄₃₋₄₄; P₄₅₋₄₆; P₄₇₋₄₈

Таблиця 2 – Вплив атропіну на інтенсивність ПОЛ і АОС шлуночків тварин з АМД

			Контроль		1 год АМД		24 год АМД	
			–	Атропін	–	Атропін	–	Атропін
ДК мкМ/кг	–	209,8±3,9 ₁	221,6±4,3 ₂	253,1±5,7 ₃	299,4±6,1 ₄	273,2±4,5 ₅	335,3±9,0 ₆	
	α	207,2±5,8 ₇	225,1±5,0 ₈	228,6±5,8 ₉	339,4±7,8 ₁₀	253,1±4,9 ₁₁	424,5±8,3 ₁₂	
МДА мм/кг	–	3,58±0,16 ₁₃	3,88±0,19 ₁₄	4,36±0,19 ₁₅	5,53±0,24 ₁₆	5,68±0,22 ₁₇	6,56±0,21 ₁₈	
	α	3,31±0,17 ₁₉	3,65±0,16 ₂₀	4,17±0,15 ₂₁	6,41±0,25 ₂₂	4,60±0,10 ₂₃	7,59±0,29 ₂₄	
СОД, од.акт.	–	14,1±0,5 ₂₅	15,8±0,6 ₂₆	16,4±0,3 ₂₇	18,0±0,4 ₂₈	16,2±0,4 ₂₉	18,4±0,5 ₃₀	
	α	14,7±0,7 ₃₁	15,4±0,5 ₃₂	17,5±0,5 ₃₃	18,4±0,6 ₃₄	15,9±0,4 ₃₅	23,7±0,7 ₃₆	
КАТ, од.акт.	–	16,8±0,5 ₃₇	17,1±0,4 ₃₈	23,1±1,2 ₃₉	31,2±0,9 ₄₀	30,2±1,0 ₄₁	33,2±0,7 ₄₂	
	α	16,5±0,6 ₄₃	17,0±0,5 ₄₄	24,4±0,9 ₄₅	30,6±0,8 ₄₆	27,7±1,3 ₄₇	39,4±0,9 ₄₈	
SH, мм/кг	–	1,27±0,08 ₄₉	1,34±0,06 ₅₀	1,58±0,09 ₅₁	1,99±0,06 ₅₂	1,77±0,12 ₅₃	2,26±0,09 ₅₄	
	α	1,16±0,08 ₅₅	1,23±0,08 ₅₆	1,73±0,07 ₅₇	2,36±0,08 ₅₈	1,74±0,09 ₅₉	2,86±0,08 ₆₀	

Примітка (подані P<0,05): P₁₋₃; P₁₋₅; P₂₋₄; P₂₋₆; P₃₋₄; P₅₋₆; P₇₋₉; P₇₋₁₁; P₈₋₁₀; P₈₋₁₂; P₉₋₁₀; P₁₁₋₁₂; P₃₋₉; P₄₋₁₀; P₅₋₁₁; P₆₋₁₂; P₁₃₋₁₅; P₁₃₋₁₇; P₁₄₋₁₆; P₄₋₁₈; P₁₅₋₁₆; P₁₇₋₁₈; P₁₉₋₂₁; P₁₉₋₂₃; P₂₀₋₂₂; P₂₀₋₂₄; P₂₁₋₂₂; P₂₃₋₂₄; P₁₆₋₂₂; P₁₇₋₂₃; P₁₈₋₂₄; P₂₅₋₂₇; P₂₅₋₂₉; P₂₆₋₂₈; P₂₆₋₃₀; P₂₇₋₂₈; P₂₉₋₃₀; P₃₁₋₃₃; P₃₂₋₃₄; P₃₂₋₃₆; P₃₀₋₃₆; P₃₇₋₃₉; P₃₇₋₄₁; P₃₈₋₄₀; P₃₈₋₄₂; P₄₂₋₄₈; P₄₉₋₅₃; P₅₀₋₅₂; P₅₀₋₅₄; P₅₁₋₅₂; P₅₃₋₅₄; P₅₅₋₅₇; P₅₅₋₅₉; P₅₆₋₅₈; P₅₆₋₆₀; P₅₇₋₅₈; P₅₉₋₆₀; P₅₂₋₅₈; P₅₄₋₆₀

а, що може відображати значне напруження протективних механізмів в умовах надмірного нагромадження продуктів ПОЛ, а також значних резервних потужностей АОС (табл. 2). Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що не тільки статеві гормони, особливо естрогени, антиоксидні властивості яких доведено неодноразово [4], а й стан холінорецепторів міокарда є досить важливим фактором, що визначає здатність міокарда протистояти пошкодjuвальним впливам адреналіну. Більша інтенсивність змін у міокарді атропінізованих а ще раз доводить визначальну роль холінергічних механізмів в організмі а, що дозволяють, за умов нормальної активності, захищати міокард від пошкодження шляхом зменшення активності метаболізму і потреби в кисні.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи важливу роль стану холінорецепторної активності серця в корекції метаболічних

порушень при адреналіновому пошкодженні міокарда щурів різної статі та встановлену статеву відмінність у ступені метаболічного дисбалансу, вважаємо за доцільне вивчити особливості гліколізу, ПОЛ та АОС при розвитку АМД на тлі атропіну в кастрованих тварин.

ВИСНОВКИ. 1. Попередня блокада холінорецепторів посилює метаболічні порушення в міокарді щурів різної статі за умов розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Інтенсивніше нагромадження продуктів гліколізу та ПОЛ у міокарді самок доводить більшу чутливість холінорецепторної системи цих особин і важливу роль холінореактивних структур у корекції метаболізму міокарда за умов пошкодження.

3. Значна активація АОС, особливо в міокарді самок, є доказом потужних резервних можливостей організму цих особин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Файфура В.В., Хара М.Р., Сас Л.М. Вагусні реакції серця різностатевих тварин з міокардіодистрофіями різного генезу та ін. // Вісн. наук. дослідж. – 2001. – № 3. – С. 75-76.

2. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активність и изоферментный спектр супероксиддисмуттазы эритроцитов плазмы крови человека // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-33.

3. Кизиченко Н.В., Архипенко Ю.В. Защитный эффект адаптации к стрессу от поврежденных, вызванных геморрагическим шоком: роль антиоксидантной системы // Бюлл. Эксперим. биол. и мед. – 1998. – **126**, № 9. – С. 270-273.

4. Мамбетова А.Ж., Матюшин А.И. Механизмы кардиопротекторного действия эстрадиола // Бюлл.

эксперим. биол. и мед. – 2000. – **129**, № 1. – С.67-69.

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

6. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований: липидный и энергетический обмен. – Ленинград: Изд-во ЛГУ, 1982. – 271 с.

7. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63-64, 66-68.

8. Хара М.Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Мед. хімія. – 2002. – **4**, № 4. – С. 73-75.

9. Ellman G.I. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – **82**. – P. 70-77.

ИЗМЕНЕНИЯ ГЛИКОЛИЗА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДНОЙ СИСТЕМЫ В СЕРДЦЕ РАЗНОПОЛЫХ КРЫС С АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ НА ФОНЕ БЛОКАДЫ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

М.Р. Хара

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучали активность гликолиза, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и (АОС) в миокарде разнополых крыс при развитии адреналиновой миокардиодистрофии на фоне предварительной блокады

холинорецепторов. Доказано, что предварительная блокада холинорецепторов усиливает метаболические нарушения в миокарде самцов и самок крыс при развитии адреналиновой миокардиодистрофии. Более интенсивное накопление продуктов гликолиза, ПОЛ и активация АОС наблюдались в миокарде самок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **метаболизм, миокард, адреналин, атропин, пол.**

CHANGES OF GLYCOLYSIS, LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN HEART OF RATS OF DIFFERENT SEXES, WITH ADRENALIN MYOCARDIODYSTROPHY AGAINST A BACKGROUND OF BLOCKADE OF CHOLINE RECEPTORS

M.R. Khara

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The activity of glycolysis, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS) in myocardium of rats of different sexes with development of adrenalin myocardiodystrophy against a background of precursory blockade of choline receptors has been studied. It has been proved that precursory blockade of choline receptors intensifies metabolic violations in myocardium of females and males at the development of adrenalin myocardiodystrophy. More intensive accumulation of glycolysis, LPO products and AOS activation was observed in myocardium of females.

KEY WORDS: **metabolism, myocardium, adrenalin, atropine, sex.**

Отримано 17.09.2004 р.

Адреса для листування: М.Р. Хара, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЕВИЩ І КОРЕНІВ ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО НА МАСУ ТІЛА І ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ

С.М. Марчишин

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

*Досліджено вплив екстракту кореневищ і коренів пирію повзучого (*Agropyron repens L.*) родини злакових на масу тіла та внутрішніх органів щурів при пероральному введенні протягом 18 днів. Встановлено, що досліджуваний екстракт достовірно збільшує масу тіла тварин, у дозах 100, 200, 300, 400, 500 мг/кг; масу печінки – в дозі 100 мг/кг; масу нирок і серця – в дозах 50, 100, 200 мг/кг. Одержані результати свідчать про доцільність вивчення анаболічної активності пирію повзучого.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пирій повзучий, кореневища і корені, маса тіла та внутрішніх органів.

ВСТУП. В останні десятиліття, відновлюючи цілющі властивості багатьох рослин родини злакових, фітотерапевти світу почали використовувати рослини цієї родини у медичній практиці та косметології як джерело біологічно активних речовин, що впливають на обмін речовин. Однією з цих рослин є пирій повзучий, кореневища і корені якої з давніх-давен використовувались при різноманітних порушеннях процесів обміну [2-6].

З усіх метаболічних ефектів пирію повзучого найважливішим можна вважати анаболічний, фізіологічний механізм якого пов'язаний з тим, що біологічно активні речовини, які містить дана рослина, стимулюють синтез пептидних гормонів шлунково-кишкового тракту (гастрину, секретину, холецистокініну, панкреозиміну, енкефалінів тощо), що, у свою чергу, активно впливають на пластичний обмін; стимулюють регенерацію бета-клітин підшлункової залози; проявляють гіпоглікемічну активність [1].

Метою нашої роботи було вивчення деяких показників білкового обміну в щурів, які змінюються під впливом біологічно активних речовин водного екстракту пирію повзучого. Для загальної оцінки анаболічної активності екстракту використовували такий інтегральний показник, як маса тіла тварин і їх внутрішніх органів при 18-денному введенні екстракту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на щурах масою 110-130 г. Водний екстракт пирію повзучого вводили перорально

© С.М. Марчишин – к.фарм.н., 2005.

в дозах 50, 100, 200, 300, 400, 500 мг/кг протягом 18 днів. Тварини контрольної групи одержували воду у відповідному об'ємі.

Після закінчення експерименту щурів ретельно зважували, декапітували і визначали масу печінки, серця та нирок.

Матеріал експерименту оброблено методом варіаційної статистики з використанням програми "Microcal Origin". Вірогідність отриманих даних оцінювали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень наведено в таблиці 1, вони свідчать про те, що екстракт пирію повзучого в дозах 50, 100, 200, 300, 400, 500 мг/кг сприяє збільшенню маси тіла тварин, відповідно до дози, на 17,7, 34, 32, 35, 32 і 34 %. При цьому відносна маса печінки збільшилась лише в дозі 100 мг/кг на 16 %. Відносна маса серця збільшилась при введенні екстракту пирію повзучого в дозах 50, 100 і 200 мг/кг, відповідно, на 30, 30 і 23,3 %. Збільшення маси нирок (відносно) спостерігалось при введенні екстракту пирію в дозах 50, 100, 200 мг/кг і складало, відповідно, 18, 21 та 9 %.

Одержані результати свідчать про те, що екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого має виражену анаболічну дію при всіх дозах, що вивчалися.

Найефективнішими виявились дози 50, 100 і 200 мг/кг, які сприяли збільшенню не лише маси тіла тварин, а й таких життєво важливих органів, як печінка, нирки і серце.

Таблиця 1 – Вплив екстракту кореневищ і коренів пирею повзучого на масу тіла і внутрішніх органів щурів при 18-денному введенні

Умови дослідів	Приріст маси тіла	Відносна маса, %		
		печінки	серця	нирок
Контроль (вода)	43,3±1,3	3,80±0,07	0,300±0,004	0,33±0,06
Екстракт у дозі 50 мг/кг	51,0±5,1	4,00±0,20	0,39±0,01*	0,39±0,01*
100 мг/кг	58,0±3,2 *	4,40±0,26 *	0,39±0,01*	0,400±0,005 *
200 мг/кг	57,0±3,3 *	3,90±0,20	0,37±0,01*	0,36±0,01*
300 мг/кг	57,5±3,9 *	3,70±0,05	0,33±0,04	0,340±0,008
400 мг/кг	57,3±5,0 *	4,10±0,10	0,300±0,004	0,32±0,01
500 мг/кг	58,0±4,4 *	3,20±0,10	0,33±0,01	0,320±0,001

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

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено вплив екстракту кореневищ і коренів пирею повзучого на тіла щурів та масу їх внутрішніх органів (печінки, нирок, серця) при 18-денному введенні.

2. Встановлено, що екстракт пирею повзучого достовірно збільшує приріст маси тіла щурів в усіх досліджуваних дозах.

3. Досліджено, що екстракт пирею повзучого збільшує відносну масу нирок і серця в дозах 50, 100, 200 мг/кг, печінки – в дозі 100 мг/кг.

4. Одержані результати свідчать про доцільність вивчення екстракту кореневищ і коренів пирею повзучого як рослинного анаболіка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гродзинский А.М., Иванченко В.А., Черевченко Т.М. Фитозергоника. -АН УССР, Центр. респ. бот. сад. – К.: Наукова думка, 1989. – 296 с.

2. Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. Луговые травяные растения. Биология и охрана: Справочник. – М.: Агропромиздат, 1990. – С. 37.

3. Лавренова Г.В., Лавренов В.К., Лавренов Ю.В. Лекарственные травы для вас. – Донецк: Донеччина,

1994. – С. 147-148.

4. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Butomaceae* – *Turphaceae*. – С.Пб.: Наука, 1994. – С. 125-126.

5. Современная фитотерапия / Под ред. Веселина Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. – С. 215-216.

6. Couch Grass Rhizome // *European Pharmacopoeia* 4. – Strasburg, 2002. – P. 983-984.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО НА МАССУ ТЕЛА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС

С.М. Марчишин

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Исследовано влияние экстракта кореневищ и корней пырея ползучего (*Agropyron repens* L.) семейства злаковых на массу тела и внутренних органов крыс при пероральном введении на протяжении 18 дней. Установлено, что исследуемый экстракт достоверно увеличивает массу тела животных в дозах 100, 200, 300, 400, 500 мг/кг; массу печени – в дозе 100 мг/кг; массу почек и сердца – в дозах 50, 100, 200 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности изучения анаболической активности пырея ползучего.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пырей ползучий, кореневища и корни, масса тела и внутренних органов.

THE INFLUENCE OF COUCH-GRASS RHIZOMES AND ROOTS EXTRACT ON RATS BODY AND INTERNAL ORGANS MASS

S.M. Marchyshyn

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

*The influence of couch-grass (*Agropyron repens L.*) rhizomes and roots extract on rats body and internal organs mass at peroral injections during the period of 18 days has been investigated. It has been determined that the explored extract reliably increases the mass of rat body in doses 100, 200, 300, 400, 500 mg/kg; liver mass – in dose 100 mg/kg; kidneys and heart – in doses 50, 100, 200 mg/kg. The received data testify to the expediency of couch-grass anabolic activity research.*

KEY WORDS: **couch-grass, rhizomes and roots, body mass, internal organs mass.**

Отримано 04.11.2004 р.

Адреса для листування: С.М. Марчишин, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІЗАДРИНОВОМУ МІОКАРДИТІ

Г.В. Белік, Л.В. Деримедвідь, Е.М. Горбань
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Досліджено кардіопротекторні властивості ліпосомальної форми кверцетину (ЛФК) на моделі ізадринового міокардиту в щурів порівняно з пероральним кверцетином. За ступенем захисту від пошкодження серцевого м'яза при ізадриновому міокардиті у щурів ЛФК значно переважає кверцетин. Результати проведених біохімічних, електрокардіографічних, гістологічних досліджень вказують на більш виражену антирадикальну, антиоксидантну, мембранопротекторну, кардіопротекторну активність ін'єкційної лікарської форми кверцетину.

Установлено, що за більшістю показників, за якими оцінювали стан міокарда, дія ЛФК у дозі 94 мг/кг не поступалась при використанні препарату в дозі, у 2 рази більшій, тобто 188 мг/кг. Отримані результати свідчать про перспективу подальшого вивчення кардіопротекторної активності ліпосомальної форми кверцетину з метою обґрунтування використання її в практичній медицині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біофлавоноїди, кверцетин, міокардит, перекисне окиснення ліпідів.

ВСТУП. Захворювання серця називають "епідемією" ХХ-ХХІ століть. Їм належить провідне місце в структурі захворювань внутрішніх органів та є головною причиною смертності в економічно розвинених країнах, зокрема в нашій країні [6].

Серед усіх патологій серцево-судинної системи міокардити становлять близько 9 %. Одним із патогенетичних чинників даного захворювання є надмірна активація процесів вільнорадикального пошкодження кардіоміоцитів, що зумовлює застосування в комплексному лікуванні даної патології антиоксидантних засобів [3, 5]. Серед них у практичній медицині знайшов широке використання препарат на основі біофлавоноїдів – кверцетин.

У зв'язку з різноманітною фармакологічною дією кверцетину на організм, в останні роки інтенсивно визначаються можливості його використання при різноманітних захворюваннях, у тому числі й при серцево-судинних, а проблема розробки адекватних лікарських форм препарату займає важливе місце в медичних та фармацевтичних дослідженнях [4, 9, 14, 17].

Використання багатьох корисних фармакологічних властивостей кверцетину в клінічній

© Г.В. Белік, Л.В. Деримедвідь, Е.М. Горбань – д.мед.н., проф., 2005.

практиці обмежується низькою біодоступністю лікарських форм даного препарату. Остання зумовлена поганою розчинністю кверцетину в біологічних рідинах організму. Все це визначає доцільність створення нових лікарських форм препарату з високою біодоступністю. Так, науковці ІФТ АМН України розробили ліпосомальну форму кверцетину (ЛФК), яка стала об'єктом наших досліджень.

Метою даної роботи було вивчення особливостей кардіопротекторних властивостей ЛФК на моделі ізадринового міокардиту в щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У білих безпородних щурів обох статей масою (170±10,0) викликали ізадриновий міокардит шляхом внутрішньом'язового введення розчину ізадрину в дозі 60 мг/кг протягом 4-х днів [1, 7, 12].

Як відомо, $\beta_{1,2}$ -адреноміметик ізадрин у великих дозах спричиняє збільшення потреби міокарда в кисні, що призводить до гіпоксії та ішемії серцевого м'яза. Розвивається автоліз кардіоміоцитів з активацією лізосомальних ферментів, спостерігається реакція запалення з домінуванням альтеративних процесів. Дана модель ураження міокарда характеризується високим ступенем відтворювання та відповідністю за основними клініко-патоморфоло-

гічними порушеннями, які властиві міокардитам у людей [1, 15, 8, 16].

Для моделювання ізадринного міокардиту в нашому експерименті було використано 40 щурів (по 8 в кожній групі). Тварин поділили на 5 груп: 1-ша – інтактний контроль; 2-га – контрольна патологія (тварини з міокардитом, які не отримували лікування); 3-й групі щурів з міокардитом вводили внутрішньовенно ЛФК у дозі 188 мг/кг; 4-й – внутрішньовенно ЛФК у дозі 94 мг/кг; 5-й – перорально препарат порівняння кверцетин у дозі 5 мг/кг (виробництва Борщагівського ХФЗ).

В експерименті було використано лікувально-профілактичний режим введення: препарати вводили (за 1 год до введення розчину ізадрину і через 2 год після цього) протягом усього терміну моделювання патології (4 доби).

Кардіотоксичну дію ізадрину та кардіопротекторні властивості ЛФК оцінювали за функціональним станом міокарда (за показниками ЕКГ) [11], активністю цитолітичних процесів за рівнем маркерного ферменту аспартатаміно-трансферази (АсАТ). Ступінь проліферації та фіброзу тканин міокарда визначали за коефіцієнтом маси серця (КМС) гістологічними методами. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи (АОС) в тканинах міокарда та сироватці крові – за рівнем ТБК-активного продукту, супероксиддисмутази (СОД), каталази та відновленого глутатіону (G-SH) за загальноприйнятими методами [2, 7].

Результати експерименту піддавали статистичній обробці з використанням критерію Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень наведено в таблицях 1-2.

Аналіз отриманих даних показав, що патологія міокарда, яка викликана внутрішньом'язовим введенням ізадрину, характеризується розвитком реакції запалення з домінуванням альтеративних процесів, на що вказує збільшення в сироватці крові рівня маркерного ферменту міокардіонатів АсАТ в 1,5 раза порівняно з групою інтактних тварин (табл. 1). Підвищення показника КМС в 1,5 раза групі контрольної патології безпосередньо може свідчити як про наявність запального процесу з вираженою альтерацією, так і про компенсаторну гіпертрофію непошкоджених м'язових волокон (рис. 2).

За патології міокарда відбувалося порушення окиснювального метаболізму. Підтвердженням цього є достовірне підвищення вмісту ТБК-активного продукту: в гомогенаті міокар-

да – у 2,6 та в сироватці крові – в 4,3 раза [10]. Рівень G-SH в гомогенаті міокарду зменшувався в 1,5 раза, в сироватці крові – в 1,7 раза. При цих змінах спостерігалися ознаки мобілізації антиоксидантної системи організму тварин. Так, відбулося підвищення активності СОД в 1,4 раза в гомогенаті міокарда та у 2 рази в сироватці крові, каталази у сироватці крові та гомогенаті міокарда у – 2 рази (табл. 1).

Як показало електрокардіографічне дослідження, ізадринове пошкодження міокарда проявилось різким порушенням функціональної активності міокарда та достовірним збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) з $(405,02 \pm 10,2)$ до $(620,50 \pm 25,8)$ уд./хв.

На тлі отриманої при використанні ізадрину симпатикотонії достовірне зменшення інтервалу PQ у 2,2 раза та зниження амплітуди зубця Р в 1,4 раза необхідно розцінювати як недостатність скорочувальної активності передсердь внаслідок виснаження енергетичних ресурсів міокарда.

Показником дистрофічних змін шлуночків є достовірне зниження в 1,7 раза тривалості шлуночкового комплексу QT. Невідповідність між використанням кисню та потребою в ньому

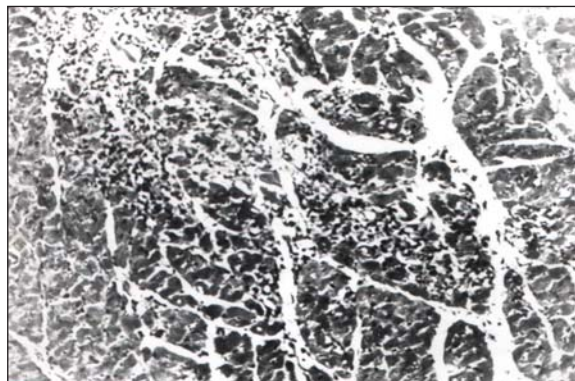


Рис. 1. Сосочкові м'язи лівого шлуночка серця щура з ізадриніндукованою патологією. Фарбування гематоксином і еозином.

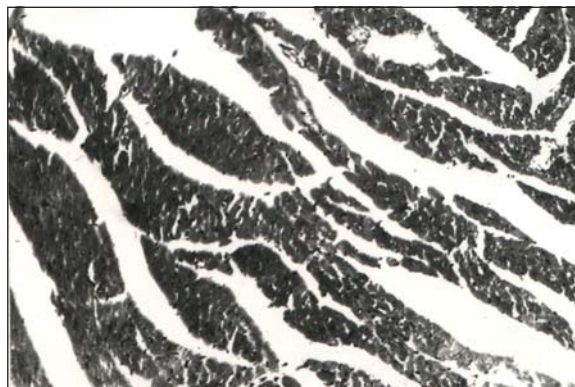


Рис. 2. Сосочкові м'язи лівого шлуночка серця щура з групи інтактного контролю. Фарбування гематоксином і еозином.

Таблиця 1 – Вплив лікарських форм кверцетину на біохімічні показники в гомогенаті міокарда та сироватці крові при гострому ізадринному міокардиті у щурів

Показники	Умови експерименту				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЛФК, 188 мг/кг	ЛФК, 94 мг/кг	Кверцетин, 5 мг/кг
КМС	0,37±0,02	0,56±0,04*	0,37±0,01**	0,430±0,009**	0,52±0,03
Гомогенат міокарда					
ТБК-активний продукт, мкмоль/г	79,78±2,54	207,04±13,02*	83,48±7,16**	94,79±3,70**	117,72±7,65**
СОД, ум. од.	0,70±0,05	0,98±0,05*	0,72±0,02**	0,74±0,04**	0,89±0,03
Каталаза, мккат/г	0,64±0,07	1,34±0,30*	0,79±0,05	0,80±0,05	0,97±0,10
G-SH, мкмоль/г	3,01±0,05	2,02±0,10*	2,62±0,24**	2,42±0,14**	2,12±0,14
Сироватка крові					
ТБК-активний продукт, мкмоль/л	0,41±0,02	1,76±0,12*	0,49±0,05**	0,51±0,05**	1,2±0,3
СОД, ум. од.	0,38±0,05	0,80±0,05*	0,57±0,05**	0,59±0,06**	0,66±0,05
Каталаза, мккат/г	0,31±0,05	0,76±0,03*	0,62±0,06	0,64±0,07	0,69±0,05
G-SH, мкмоль/л	2,58±0,16	1,53±0,12*	2,03±0,13**	2,15±0,19**	2,35±0,23**
АсАТ, моль/г-л	0,57±0,12	0,85±0,03*	0,59±0,01**	0,62±0,02**	0,73±0,02

Примітки: 1. * – відхилення вірогідні відносно інтактного контролю, $p \leq 0,05$.

2. ** – відхилення вірогідні відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2 – Вплив лікарських форм кверцетину на показники ЕКГ при ізадринному міокардиті у щурів

Показники	Умови експерименту				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЛФК, 188 мг/кг	ЛФК, 94 мг/кг	Кверцетин, 5 мг/кг
ЧСС, уд./хв	405,02±10,20	620,50±25,80*	490,30±10,50**	510,5±29,5**	540,00±36,10
PQ, с	0,044±0,002	0,020±0,001*	0,038±0,002**	0,035±0,002**	0,032±0,002**
QRS, с	0,014±0,002	0,010±0,001	0,015±0,001	0,017±0,002	0,012±0,002
QT, с	0,066±0,005	0,038±0,001*	0,070±0,004**	0,075±0,004**	0,051±0,004**
R, мв	0,570±0,038	0,42±0,07	0,52±0,06	0,440±0,005	0,39±0,06
P, мв	0,100±0,012	0,074±0,010	0,089±0,012	0,085±0,011	0,087±0,007
T, мв	0,18±0,01	0,17±0,02	0,180±0,001	0,20±0,001	0,10±0,01
СП, %	49,60±3,91	37,50±4,59	57,30±8,31	54,0±9,7	46,00±3,91
Відхилення ST від ізолінії, мм	0,51±0,10	1,59±0,13*	0,81±0,12**	1,20±0,10**	0,61±0,14**

Примітки: 1.* – відхилення вірогідні відносно інтактного контролю, $p \leq 0,05$.

2.** – відхилення вірогідні відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$.

під час впливу кардіотоксичного впливу ізадрину позначається на ЕКГ щурів з групи контрольної патології зміщенням сегмента ST від ізолінії на 43 % (табл. 2) [8, 13, 14].

Результати гістологічних досліджень міокарда щурів з групи контрольної патології показали, що у 83 % тварин спостерігались патологічні зміни в серцевому м'язі, зокрема з'являлись гранульоми на місці некротичних міокардіоцитів. Місця пошкодження локалізувалися в основному в сосочкових м'язах лівого шлуночка, дуже рідко – в середніх пучках міокарда (рис. 1). Поряд із клітинними інфільтратами і безпосередньо в них відмічались групи кардіоміоцитів з вакуолізацією саркоплазми, лізованими ядрами, втратою посмугованості міофібрил, іноді – базофілією цитоплазми.

Таким чином, отримані електрофізіологічні, біохімічні та гістологічні дані дозволяють кон-

статувати розвиток у тварин з групи контрольної патології міокардиту, переважним патогенетичним механізмом якого є порушення окиснювального метаболізму.

Введення ЛФК достовірно зменшувало прояви альтерації: зменшення ВКС (на 34 % під дією ЛФК у дозі 188 мг/кг і на 24 % – в дозі 94 мг/кг) та цитолізу міокарда (достовірно зниження рівня АсАТ на 30 %). При введенні референс-препарату кверцетину відмічалась невірогідна відносно контрольної патології тенденція до нормалізації вищеназваних показників.

Встановлено, що ЛФК з достовірною значимістю відносно контрольної патології стримує накопичення продуктів ліпопероксидації, знижуючи рівень ТБК-активного продукту, відповідно, на 50-60 % в гомогенаті міокарда і на 31-28 % в сироватці крові. При введенні

перорального кверцетину зменшення цього показника мала достовірний характер лише в гомогенаті міокарда (табл. 1).

Під впливом ЛФК спостерігалось достовірне зниження активності СОД як у гомогенаті міокарда, так і в сироватці крові на відміну від перорального кверцетину. Зміна активності каталази під дією препаратів кверцетину мала лише тенденцію до зменшення (табл. 1).

На вміст відновленого глутатіону ЛФК у дозах 188 та 94 мг/кг мала дуже близькі результати, які вірогідно відрізнялися від значень тварин з групи контрольної патології в гомогенаті міокарда та сироватці крові. При введенні перорального кверцетину ця активність мала достовірний характер лише в сироватці крові (табл. 1).

При аналізі показників ЕКГ у тварин, яких лікували ЛФК, звертає на себе увагу нормалізація ЧСС у групі щурів, яким вводили ЛФК у дозі 188 мг/кг (табл. 2). Значення даного показника наближалось до значення ЧСС у тварин інтактною групи. При введенні ЛФК у дозі 94 мг/кг відновлення цього показника також мало достовірний характер порівняно з показ-

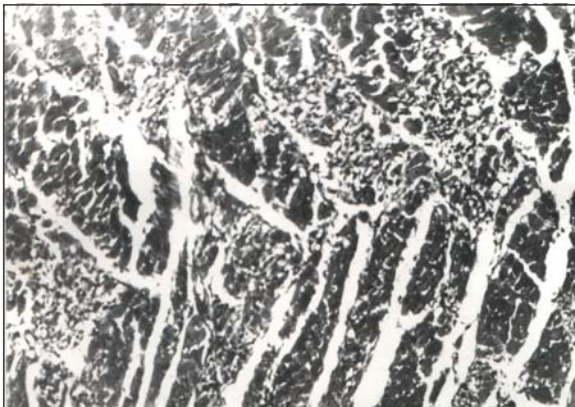


Рис. 3. Сосочкові м'язи лівого шлуночка серця щура, який отримував паралельно з ізадрином пероральний кверцетин у дозі 5 мг/кг. Фарбування гематоксилином і еозином.



Рис. 4. Сосочкові м'язи лівого шлуночка серця щура, який отримував паралельно з ізадрином ЛФК у дозі 94 мг/кг. Фарбування гематоксилином і еозином.

никами контрольної патології та при введенні перорального кверцетину. В групі щурів, яким вводили препарат порівняння пероральний кверцетин, на фоні патології відмічалась лише тенденція до нормалізації даного значення.

Під дією ЛФК відбувалось достовірне відновлення відносно контрольної патології інтервалів PQ, QT. Оскільки дані показники відображають стан біоелектричних процесів на плазматичній мембрані провідних та скорочувальних елементів міокарда, можна стверджувати, що ЛФК має виражену мембранопротекторну активність.

Як показали гістологічні дослідження у щурів, які отримували кверцетин, виражений ступінь пошкодження спостерігався у 60 % тварин, а помірний – у 40 % (рис. 3).

При використанні ЛФК виражений ступінь пошкодження відмічали у 20 % щурів, слабкий та помірний – у 40 %. За вираженням протекторного впливу на серцевий м'яз ЛФК у дозі 94 мг/кг значно переважав кверцетин. Введення ЛФК на фоні контрольної патології суттєво знижувало інтенсивність пошкодження серцевого м'яза: у 80 % щурів осередки деструкції були дрібними, локалізувалися тільки на верхівках сосочкових м'язів лівого шлуночка та відповідали слабкому ступеню пошкодження.

ВИСНОВКИ. Вищенаведені результати дослідів вказують на наявність антирадикальної (за показниками ТБК-активного продукту), антиоксидантної (за показниками рівня СОД, каталази, G-SH), мембранопротекторної (рівня АсАТ), кардіопротекторної (за показниками ЕКГ) активності препаратів кверцетину, які за активністю можна розмістити таким чином: ЛФК у дозі 188 мг/кг і ЛФК у дозі 94 мг/кг > пероральний кверцетин. На наш погляд, це зумовлено тим, що до складу ЛФК входить лецитин у вигляді фосфатидилхоліну, який самостійно володіє антиоксидантними, мембрано- і кардіопротекторними властивостями. Поєднання даних властивостей лецитину з аналогічними властивостями кверцетину призводить до потенційованого синергізму.

За більшістю показників, за якими оцінювали стан міокарда, дія ЛФК у дозі 94 мг/кг не поступалась при використанні препарату в дозі, у 2 рази більшій, та перевищувала дію препарату порівняння (рис. 4).

Отримані результати свідчать про перспективу подальшого вивчення ЛФК з метою створення нового вітчизняного антиоксидантного, мембрано- і кардіопротекторного засобу для комплексної терапії запальних захворювань міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абидова С.С., Овчинников И.В. Влияние новодрина на окисление жирных кислот митохондриями миокарда белых крыс // Фармакол. и токсикол. – 1983. – **46**, № 4. – С. 43-46.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации. -С. Пб.: ИКФ "Фолиант", 2000. – 104 с.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути повреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
4. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Тез. II Всесоюз. Конф. "Биоантиоксиданты". – Черногловка, 1986. – **1**. – С. 40.
5. Валгма К. Инфекционный миокардит. – Таллин: Валгус, 1990. – 168 с.
6. Ганджа И.М. Заболевания сердечной мышцы // Врач. дело. – 1991. – № 5. – С. 3-8.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / Заред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 258 с.
8. Иевлева Л.В., Евтеева Р.С., Котельникова Г.П. Инфекционно-аллергический миокардит и ревмокардит (некоторые клинические аспекты) // Кардиология. – 1975. – № 11. – С. 30-36.
9. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи современной биологии. – 1993. – **113**. – Вып. 4. – С. 442-455.
10. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении // Успехи современной биологии. – 1997. – **117**. – Вып. 2. – С. 155-171.
11. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
12. Резников К.М., Леонов А.И., Китаева Р.И. и др. Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности // Бюл. эксперим. Биологии и медицины. – 1985. – **101**, № 6. – С. 532-534.
13. Hearse D.J. Myocardial injury during myocardial ischemia end reperfusion: concepts and controversies. – NY: Raven Press, 1992. – 288 p.
14. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. Et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increase nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study // Br. J. Surg. – 1998. – **85**, № 8. -P. 1080-1085.
15. Kubler W., Haas M. Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles // Heart. – 1996. – **75**. – P. 330-333.
16. Moibenko A.A., Maxyutina N.P., Parchomenko A.N. Lipoxigenase and NO-synthase activities following acute myocardial infarction, new aspects of treatment // III International Congress of pathophysiology (Lahti. June 15-16,1998). – Lahti, Finland, 1998. – P. 9-10.
17. Yochimoto T., Furukewe M., Yomamoto S. Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase // Biochem. Biophysiol. Res. Comm. – 1983. – **116**, № 2. – P. 612-614.
18. Zarco P., Zarco M.N. Biochemical aspects of cardioprotection // Medicographia. – 1996. – **18**, № 2. – P. 18-20.

ИССЛЕДОВАНИЯ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИЗАДРИНОВОМ МИОКАРДИТЕ

Г.В. Белик, Л.В. Деримедведь, Е.Н. Горбань
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Исследованы кардиопротекторные свойства липосомальной формы кверцетина (ЛФК) на модели изадринового миокардита у крыс в сравнении с пероральным кверцетином. По степени защиты от повреждения сердечной мышцы при изадриновом миокардите у крыс ЛФК значительно превосходит кверцетин. Результаты проведенных биохимических, электрокардиографических, гистологических исследований указывают на более выраженную антирадикальную, антиоксидантную, мембранопротекторную, кардиопротекторную активность инъекционной лекарственной формы кверцетина.

Установлено, что по большинству показателей, по которым оценивали состояние миокарда, действие ЛФК в дозе 94 мг/кг не уступало при использовании препарата в дозе, в 2 раза большей, то есть 188 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения кардиопротекторной активности липосомальной формы кверцетина с целью обоснования использования её в практической медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биофлавоноиды, кверцетин, миокардиты, перекисное окисление липидов.

PECULIARITIES OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF QUERCETIN LIPOSOMAL FORM AT EXPERIMENTAL ISADRIN-INDUCED MYOCARDITIS

G.V. Bielik, L.V. Derymedvid, E.M. Gorban
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The cardioprotective properties of quercetin liposomal medicinal form (QLF) and traditional quercetin form were compared in model of isadrin-induced myocarditis in rats. It was proved, that QLF is more effective than quercetin (for oral administration) concerning the protection of damaged myocardium in experimental myocarditis. The results of biochemical, electrocardiographic, microscopic investigations indicate, that QLF has more potent antiradical, antioxidant, membranoprotective, cardioprotective effect than injectional medicinal form of traditional quercetin.

It was proved, that QLF both in doses 94 mg/kg and 188 mg/kg was equally effective according to majority of parameters of myocardium condition estimation. Thus, the continuation of QLF cardioprotective effect investigation for substantiation of its application in practical medicine is useful and perspective.

KEY WORDS: **bioflavonoids, quercetin, myocarditis, lipid peroxidation.**

Отримано 19.11.2004 р.

Адреса для листування: Г.В. Бєлік, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.

ВИВЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ АНТИТІЛ ДО ТКАНИННОЇ ТРАНСГЛУТАМІНАЗИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ У ДІАГНОСТИЦІ ЦЕЛІАКІЇ

О.Ю. Губська, Л.М. Купчик

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

У статті наведено дані власних досліджень із визначення концентрації антитіл до тканинної трансглютамінази у гастроентерологічних пацієнтів з метою діагностики або виключення целиакії. Обговорюються діагностична цінність серологічних маркерів целиакії, їх чутливість, специфічність та можливості використання як самостійного діагностичного критерію, так і в комплексній діагностиці глютенної ентеропатії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: целиакія, антитіла тканинної трансглютамінази, антигліадинові антитіла.

ВСТУП. Одним із найскладніших для діагностики гастроентерологічних захворювань вважають целиакію. Глютенна ентеропатія – хронічне захворювання, при якому пошкодження слизової оболонки тонкої кишки призводить до погіршення, аж до повної втрати нею абсорбційної здатності. Глютенна ентеропатія є наслідком стійкого несприйняття продуктів харчування, які містять глютен (пшеницю, жито, ячмінь, овес), та проявляється синдромом мальабсорбції. Діагностика целиакії є досить складною, внаслідок чого специфічне лікування призначають пізно або зовсім не призначають, захворювання значно погіршує якість життя пацієнтів, а приєднання тяжких ускладнень на 10-30 % підвищує смертність.

На сьогодні основним методом обстеження пацієнтів із підозрою на наявність глютенної ентеропатії є серологічне дослідження сироватки крові, яке вважають скринінговим методом відбору пацієнтів для подальшого обстеження та/або призначення пробного лікування. Найдоступнішим лабораторним маркером целиакії є антигліадинові антитіла (АГА) – найбільш вивчений показник, який найширше використовують у практичній медицині.

У 1980 році було встановлено, що в усіх хворих на целиакію, які не піддавалися лікуванню, окрім антигліадинових антитіл визначались специфічні антиендомізіальні антитіла класу IgA (АЕМА) (антитіла до ендомізію – тканинного протеїну, який зв'язує міофібрили травного каналу приматів). АЕМА є більш чутливим, ніж АГА, та раннім маркером целиакії. У 1997 році W. Dieterich [4] відкрив, що АЕМА

© О.Ю. Губська – к.мед.н., Л.М. Купчик – к.мед.н., 2005.

нерозривно пов'язані з ферментом – тканинною трансглютаміназою (тТГ), яка є автоантигеном, що розпізнається АЕМА [5]. Цей фермент перехресно зв'язується з гліадином, утворюючи комплекси "гліадин-гліадин" або "гліадин-тканинна трансглютаміназа". Таким чином, відкриття W. Dieterich встановило перші автоантитіла до тканинної трансглютамінази (тТГА), асоційовані з целиакією.

тТГА мають максимальні показники специфічності (94 %) та чутливості (98 %) [6] і, за даними W. Dieterich, E. Laag та ін. [4, 5] вважаються дешевим та простим методом дослідження. Перевагою тТГА є їх раннє вироблення, але вони не реагують на виключення глютену з харчового раціону так швидко і тонко, як АГА, що не дозволяє використовувати їх як індикатор реакції організму на специфічне лікування та отримувати інформацію щодо того, чи виконує пацієнт призначення лікаря.

У попередніх публікаціях [1, 2, 3] ми повідомляли про результати вивчення вмісту АГА в сироватці крові гастроентерологічних пацієнтів, було надано дані щодо можливості використання маркера як методу скринінгової діагностики целиакії. Розглядалися властивості показника як діагностичного серологічного маркера целиакії, обговорювалися специфічність, чутливість, діагностична цінність та можливості його застосування з метою виключення захворювання або відбору хворих для подальшого обстеження.

Метою цього дослідження стало визначення вмісту тТГА серед гастроентерологічних хворих, які мають схильність до хронічної діареї, інших порушень випорожнень, часто звер-

таються до гастроентеролога та можуть скласти групу ризику щодо наявності целиакії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження стали 55 пацієнтів з різними формами порушень стільця (з переважанням діарейного синдрому) та ті, які попередньо часто відвідували гастроентеролога, і лікування, яке їм призначали, не дозволяло відчувати себе задовільно та не поліпшувало якості життя.

Усім пацієнтам проводили імуноферментний аналіз із кількісним визначенням вмісту тТГА класу IgA у сироватці крові за допомогою комерційного реактиву TGA OrkitT. При визначенні сироваткової концентрації тТГА Ig класу А, вищої ніж 12 Од/мл, результат аналізу вважають позитивним, а наявність целиакії дуже високою. При концентрації тТГА у межах 8-12 Од/мл діагноз глютенкової ентеропатії є сумнівним. Концентрація тТГА у сироватці крові, менша ніж 8 Од/мл, може виключати целиакію. Але негативний результат тесту сам собою не дозволяє повністю виключити захворювання, що може бути пов'язано із селективним дефіцитом IgA, який є частим супутником целиакії і за наявності клінічної симптоматики захворювання потребує подальшого обстеження пацієнта (виконання ендоскопічного (ФЕГДС) дослідження з біопсією слизової оболонки зацибулинного відділу дванадцятипалої кишки та подальшим морфологічним вивченням біоптатів)

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. З метою визначення специфічності та чутливості антитіл до тТГА ми обстежили 55 хворих з різними формами порушень випорожнень (кількість пацієнтів з діарейним синдромом була переважною). Середній вік пацієнтів становив 35,8 року (діапазон коливань у межах від 15 до 73 років), співвідношення чоловічої до жіночої статей – 32 до 23 відповідно. Верифікація діагнозу базувалася на результатах "золотого стандарту" діагностики целиакії – морфологічного дослідження слизової оболонки тонкої

Таблиця 1 – Результати дослідження специфічності та чутливості тТГА класу IgA при целиакії

Результат дослідження	Показник
Всього обстежених	55
Дійсно позитивний результат тесту	14
Дійсно негативний результат тесту	39
Хибнопозитивний результат тесту	1
Хибнонегативний результат тесту	1
Специфічність, %	97,5
Чутливість, %	93
Постдіагностична вірогідність, %	93

кишки, зокрема зацибулинного відділу дванадцятипалої кишки.

У ході дослідження у 15 пацієнтів (27,27 %) було одержано позитивний рівень тТГА, вищий 12 Од/мл. В одного хворого результат дослідження був хибнопозитивним, в одного – хибнонегативним. Отримані результати наведені у таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, чутливість антитіл до тТГА становить 93 %, специфічність – 97,5 %, що значно перевищує подібні показники для АГА як класу IgA, так і класу IgG та відповідає літературним даним [7, 8].

Таким чином, для сучасної лабораторної діагностики целиакії можна застосовувати визначення як АГА класів IgA та IgG, так і антитіл до тТГ. Останній показник має значно вищу чутливість та специфічність, ніж АГА, але, на відміну від нього, не може використовуватися для оцінки стану пацієнта, оскільки динаміка його зниження є значно повільнішою. Ці маркери мають особливе значення при проведенні скринінгової діагностики целиакії. Орієнтуючись на показник постдіагностичної вірогідності, стає очевидним, що пріоритетним для скринінгу є вивчення концентрації антитіл до тТГА. Поєднане визначення позитивних результатів обох серологічних маркерів (АГА та тТГА) дозволяє вважати наявність целиакії дуже високою, виключити проведення подальшої ентеробіопсії та починати специфічне лікування. За наявності негативних результатів з боку обох показників (АГА та тТГА) целиакію можна вважати виключеною. Отримані цифрові дані, які відображають специфічність, чутливість та постдіагностичну вірогідність, наведено на рисунку 1.

ВИСНОВКИ. Обстеження 55 гастроентерологічних пацієнтів з переважанням діарейного синдрому виявило підвищену концентрацію

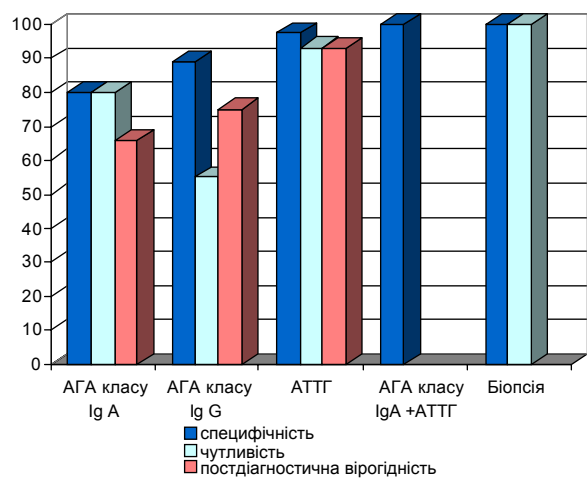


Рис. 1. Діагностична цінність АГА та тТГА як серологічних маркерів целиакії.

тТГА у сироватці крові 15-ти з них (27,27 %). Відзначаються широкі межі коливання отриманих результатів (12,6 до 93,1 Од/мл), що потребує подальшого дослідження. Отримані нами результати підтверджують високу діагностичну цінність визначення АГА і тТГА як маркерів целиакії та свідчать про необхідність

продовження досліджень у цьому напрямку, перш за все щодо встановлення розповсюдженості целиакії серед гастроентерологічних хворих та в популяції, а також щодо вивчення ефективності лікування целиакії та використання серологічних показників як маркерів ефективності лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губська О.Ю. Поширеність целиакії серед пацієнтів із синдромом хронічної діареї // Матеріали з'їзду гастроентерологів України. – К., 2004. – С. 152-153.
2. Передерій В.Г., Ткач С.М., Перекрестова О.А. Діагностична цінність визначення антигліадинових антитіл при целиакії // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – **12**, № 2. – С. 7-11
3. Передерій В.Г., Ткач С.М., Губська О.Ю., Перекрестова О.А. Можливості сучасної діагностики целиакії // Лаб. діагностика. – 2003. – **4**. – С. 3-8
4. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M., Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease // Nat. Med. – 1997. – **3**. – P. 797-801

5. Molberg O., McAdam S.N., Korner R. et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in celiac disease // Nat. Med. – 1998. – **4**. -- P. 713-717.
6. Sulkanen S., Halttunen T., Laurila K. et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease // Gastroenterology. – 1998. – **115**. – P. 1322-1328.
7. Trier J.S. Celiac Sprue. N // Engl. J. Med. – 1991. – **325**. – P. 1709-1719.
8. Johnston S.D., Watson R.G.P., McMillan S.A. et al. Serological markers for celiac disease: changes with time and relationship to enteropathy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol – 1998. – **10**. – P. 259-264.

ИЗУЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОЙ ТРАНСГЛУТАМИНАЗЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕЛИАКИИ

Е.Ю. Губская, Л.М. Купчик

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА

Резюме

В статье наведены данные собственных исследований по определению концентрации антител к тканевой трансглутаминазе у гастроэнтерологических пациентов с целью диагностики или исключения целиакии. Обсуждаются диагностическая ценность серологических маркеров целиакии, их чувствительность, специфичность и возможности использования как в качестве самостоятельного диагностического критерия, так и в комплексной диагностике глютенной энтеропатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целиакия, антитела к тканевой трансглутаминазе, антигліадинові антитела.

INVESTIGATION OF ANTIBODIES CONCENTRATION TO TISSUE TRANSGLUTAMINASE IN BLOOD SERUM OF GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS FOR CELIAC DISEASE DIAGNOSING

O.Yu. Hubska, L.M. Kupchuk

NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETS

Summary

The article presents the data of own investigations concerning the identification of antibodies concentration to tissue transglutaminase in blood of gastroenterological patients for celiac disease diagnosing. Diagnostic value of serological markers of celiac disease, their specificity, sensitivity and possibilities of usage as the independent diagnostic criteria as well as in complex diagnosing of gluten, enteropathy are discussed.

KEY WORDS: Celiac Disease, antibodies to tissue transglutaminase, antigliadin antibodies.

Отримано 12.01.2005 р.

Адреса для листування: О.Ю. Губська, бульв. Дружби народів, 17а, кв. 5, Київ, 01042, Україна.

РОЛЬ ЛАКТАТДЕГІДРОГЕНАЗИ В ПАТОГЕНЕЗИ ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

В.В. Білоокий, Ю.Є. Роговий

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Аналіз результатів біохімічного дослідження крові в 67 хворих на жовчний перитоніт показав прогресуюче збільшення активності лактатдегідрогенази залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу, яке негативно корелювало з концентрацією глюкози при III А ступеня, мала місце прямо-пропорційна кореляційна залежність активності цього ферменту з концентрацією заліза в плазмі крові при III Б ступені тяжкості з рівнянням лінійної регресії $ЛДГ=458,54+3,17$ залізо.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: жовчний перитоніт, лактатдегідрогеназа, ступені тяжкості, регресійний аналіз.

ВСТУП. Відомо, що лактатдегідрогеназа (ЛДГ) забезпечує зворотне перетворення лактату в піруват, активність якого істотно залежить від інтенсивності перебігу процесів анаеробного гліколізу та аеробного окиснення глюкози [3]. З іншого боку, для гострого калькульозного флегмонозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом, характерна наявність чотирьох ступенів тяжкості перебігу цього захворювання [1, 4, 5, 7]. Водночас аналіз особливостей змін активності ЛДГ у взаємозв'язку з біохімічними показниками крові залежно від ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту досліджено недостатньо.

Мета дослідження – з'ясувати роль ЛДГ у патогенезі гострого калькульозного флегмонозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом, у зв'язку з показниками біохімічного дослідження крові залежно від ступенів тяжкості перебігу патологічного процесу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 67 хворих на жовчний перитоніт. I ступінь тяжкості перебігу цього захворювання мали 19 чоловік, II – 20, III А – 17 і III Б – 11. IV ступінь до уваги не брали, оскільки він являє собою термінальний стан, який виникає внаслідок занедбаного розповсюдженого перитоніту, коли порушення функціонування внутрішніх органів не піддаються корекції та виведенню із стану стійкої декомпенсації. Контрольну групу склали 14 практично здорових людей. Визначали такі

© В.В. Білоокий, Ю.Є. Роговий, 2005.

біохімічні показники крові: концентрацію глюкози, загального білка, альбуміну, прямого білірубину, заліза, активність ферментів – аспаратамінотрансферази (АсАТ), аланінаміно-трансферази (АлАТ), ЛДГ. Дослідження проводили на мікробіоаналізаторі "Ultra" фірми "Kone" (Фінляндія) за стандартними реактивами, імуноферментний стан крові визначали на аналізаторі "System E2A" фірми "Becton" (США).

Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та регресійний аналіз, проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgraphics" та "Exel 7.0".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження показали, що у хворих на жовчний перитоніт при I ступені тяжкості перебігу цього захворювання зростали концентрація загального білка, альбуміну, активність АсАТ, ЛДГ (рис. 1). II ступінь характеризувався підвищенням концентрації альбуміну, активності АсАТ, ЛДГ, зниженням концентрації глюкози, загального білка. III А ступеню властивим було збільшення концентрації альбуміну, активності АсАТ, АлАТ, ЛДГ, спостерігалися гіпоглікемія та гіпопротеїнемія. III Б ступінь характеризувався зростанням концентрації альбуміну, заліза, активності ферментів – АсАТ, АлАТ, ЛДГ. Концентрація загального білка в крові зменшувалася. Активність ЛДГ при II ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту позитивно корелювала з альбуміном і була зв'язана нега-

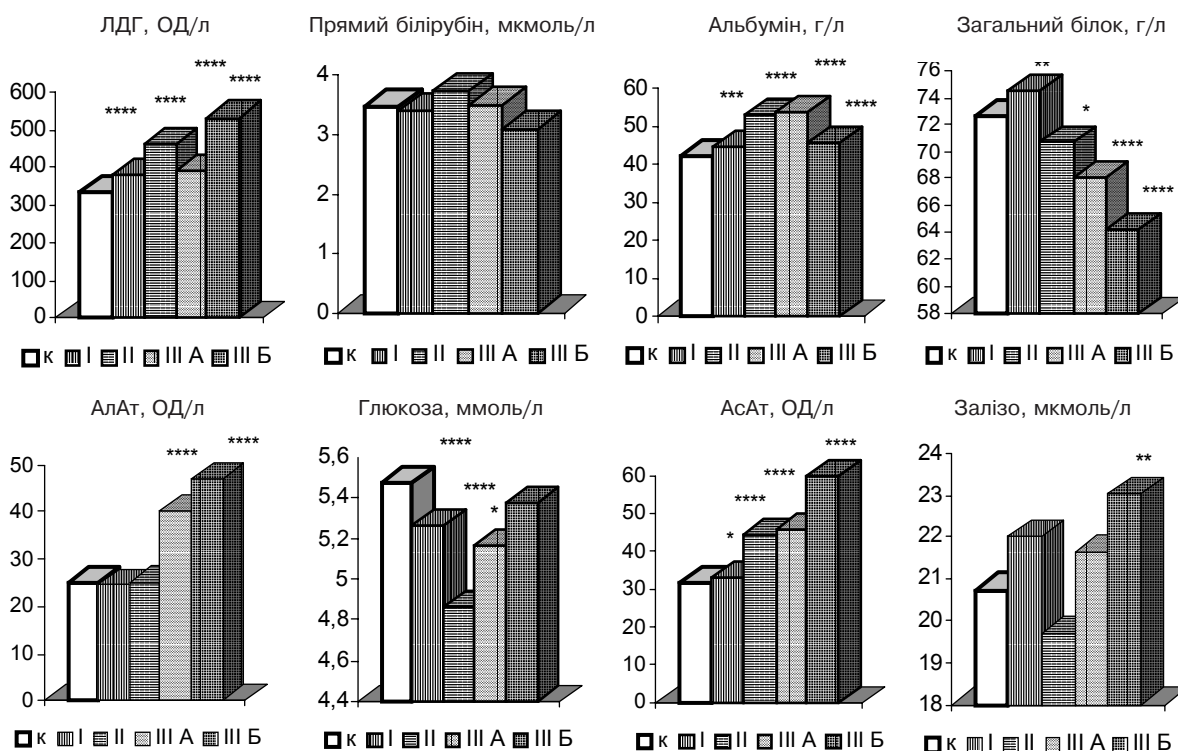


Рис. 1. Біохімічні дослідження крові у хворих на жовчний перитоніт залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

К – контроль; I, II, III A, III Б – ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

Вірогідність відмінностей порівняно з контролем відзначено: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

тивними кореляційними залежностями з прямим білірубіном, загальним білком та АЛТ. III А ступеню була властивою оберненопропорційна залежність активності ЛДГ із глюкозою та АсАТ. III Б ступінь характеризувався позитивним кореляційним зв'язком активності ЛДГ і концентрації заліза в плазмі крові (табл. 1). Регресійний аналіз зв'язків активності ЛДГ із концентрацією глюкози та заліза для III А і III Б ступенів наведено на рисунку 2.

Механізм розвитку I ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту зумовлений холециститом, просяканням у черевну порожнину серозного ексудату, інтоксикацією із збільшеним утворенням продуктів, що мають середню молекулярну масу. Зростання концентрації

загального білка та альбуміну спричинене домінуючим виходом води з ексудатом в очеревинну порожнину з розвитком гемоконцентрації. Зростання активності АсАТ вказувало на розвиток реакцій ушкодження міокарда. Підвищення активності ЛДГ зумовлене активацією анаеробного гліколізу в результаті гемоконцентрації та гіпоксії. Розвиток II ступеня тяжкості жовчного перитоніту пояснюється інфікуванням жовчі з розвитком флегмонозного чи гангренозного холецистити з просяканням у черевну порожнину гнійного і жовчного ексудату. Надходження жовчі в очеревинну порожнину призводило до ушкодження стінки кишечника, особливо за рахунок впливу жовчних кислот [6, 10, 11]. Це сприяло розвитку

Таблиця 1 – Матриця кореляційних зв'язків між активністю ЛДГ та біохімічними показниками плазми крові у хворих на жовчний перитоніт залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання

Ступінь тяжкості	Пари кореляційних зв'язків	Коефіцієнт кореляції r	Достовірність кореляційного зв'язку
II	ЛДГ-прямий білірубін	-0,503	$p < 0,05$
II	ЛДГ-альбумін	0,677	$p < 0,001$
II	ЛДГ-загальний білок	-0,799	$P < 0,001$
II	ЛДГ-АлАТ	-0,502	$p < 0,05$
III А	ЛДГ-глюкоза	-0,722	$P < 0,01$
III А	ЛДГ-АСТ	-0,555	$p < 0,05$
III Б	ЛДГ-залізо	0,759	$p < 0,01$

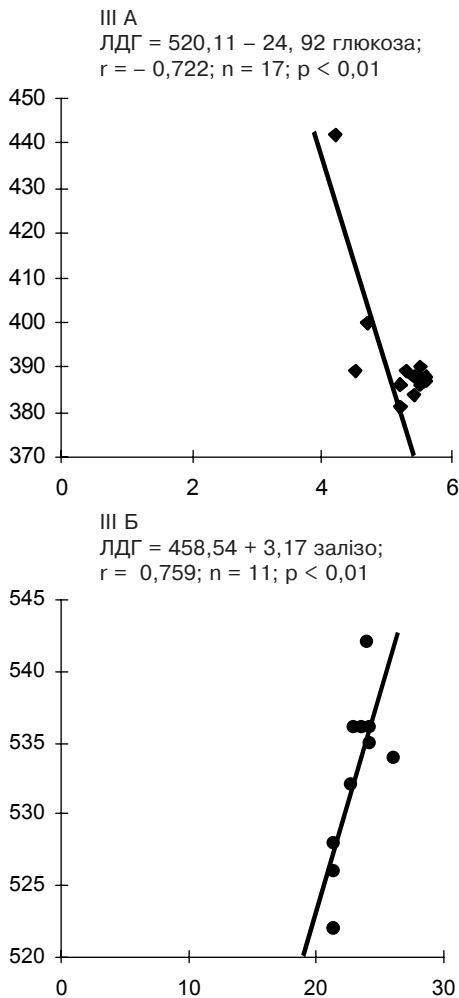


Рис. 2. Регресійний аналіз взаємозв'язків між показниками біохімічного дослідження крові для III А і III Б ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

r – коефіцієнт кореляції; n – число спостережень;
p – вірогідність кореляційного зв'язку.

дисбактеріозу в просвіті тонкої і товстої кишок [2, 8, 9] та надмірному надходженню жовчних кислот, ендотоксину в портальну вену з порушенням глікогендепонуючої функції печінки із крові. Негативна кореляційна залежність активності ЛДГ та прямого білірубину відображала процес активації анаеробного гліколізу з підвищеним використанням глюкози, що зменшувало утворення глюкуронової кислоти та, відповідно, прямого білірубину. Позитивна кореляційна залежність активності ЛДГ та альбуміну зумовлена активацією анаеробного гліколізу в результаті гемоконцентрації. Негативна кореляційна залежність активності ЛДГ та загального білка вказувала на підсилення запального процесу внаслідок імунодефіциту з гіпоксич-

ною активацією анаеробного гліколізу. Оберненопропорційна кореляційна залежність активності ЛДГ та АлАТ спричинена ушкодженням міокарда з підвищенням рівня ізоферментів ЛДГ1 та ЛДГ2 [3] за відсутності розвитку синдрому цитолізу гепатоцитів. Характерним для III А ступеня тяжкості було зростання активності АлАТ, що зумовлено початком розвитку синдрому цитолізу гепатоцитів. Негативна кореляційна залежність активності ЛДГ та концентрації глюкози в цю стадію вказувала на активацію анаеробного гліколізу з підсиленням використанням глюкози. Оберненопропорційна залежність активності ЛДГ та АсАТ зумовлена домінуючим ушкодженням гепатоцитів з підвищенням рівня ізоферментів ЛДГ4 та ЛДГ5 [3] на фоні зменшення ушкодження міокарда за рахунок часткової затримки гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину тканинами біліміхурового інфільтрату. III Б ступеню властивий дуже тяжкий перебіг із розповсюдженим гнійним, жовчним, фібринозним проривним перитонітом, який можна розглядати як метаболічну стадію шоку із синдромом поліорганної недостатності [4, 7], при цьому внутрішні органи перебували в стані декомпенсації. Підвищення концентрації заліза в плазмі крові за цих умов зумовлене збільшеним надходженням феритину в кров у результаті ушкодження печінки. Двовалентне залізо, ймовірно, сприяло активації перекисного окиснення ліпідів мембран гепатоцитів із встановленням позитивного кореляційного зв'язку активності ЛДГ, вочевидь за рахунок ізоферментів ЛДГ4 і ЛДГ5, та концентрації заліза в плазмі крові.

ВИСНОВКИ. 1. Жовчний перитоніт характеризується прогресуючим зростанням активності лактатдегідрогенази в плазмі крові.

2. Активність лактатдегідрогенази характеризується негативною кореляційною залежністю з концентрацією глюкози в плазмі крові при III А ступені та прямопропорційним кореляційним зв'язком з концентрацією заліза при III Б ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування ролі ізоферментів лактатдегідрогенази в патогенезі жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білокий В.В., Роговий Ю.Є., Пішак В.П. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту // Бук. мед. вісник. – 2004. – **8**, № 1. – С. 156-159.
2. Білокий В.В., Роговий Ю.Є. Роль ушкодження кишечника у патогенезі розлитого жовчного перитоніту // Шпитал. хірургія. – 2004. – № 4. – С. 121-124.
3. Мешишен І.Ф., Пішак В.П., Копильчук Г.П. Ферменти.- Чернівці: Медінститут, 1994. – 117 с.
4. Мільков Б.О., Білокий В.В. Біліарний перитоніт. – Чернівці: Прут, 2003. – 151 с.
5. Мільков Б.О., Кухарчук О.Л., Бочаров А.В., Білокий В.В. Перитоніт як ускладнення гострого холециститу. – Чернівці, 2000. – 175 с.
6. Синельник Т.Б., Синельник О.Д., Рибальченко В.К. Жовчні кислоти в процесах утворення канальцевої жовчі // Фізіол. журн. – 2003. – **49**, № 6. – С. 80-93.
7. Шерман Д.М. Контуры общей теории шока // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2003. – № 3. – С. 9-12.
8. Lilly J.R., Weintraub W.H., Altman R.P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy // Surgery. – 2002. – **75**, № 664. – P. 542-550.
9. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course // J. of Surgery. -2003. – **116**, № 664. – P. 341-348.
10. Mentzer S.H. Bile peritonitis // Arch. Surgery. – 2002. – **29**, № 227. – P. 248-252.
11. Wangenstein O.H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity // Ann. of Surgery. – 2001. – **84**, № 691. – P. 835-841.

РОЛЬ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЧНОГО ПЕРИТОНИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.В. Белокий, Ю.Е. Роговий

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Анализ результатов биохимического исследования крови у 67 больных с желчным перитонитом показал прогрессирующее увеличение активности лактатдегидрогеназы в зависимости от степени тяжести патологического процесса, которое отрицательно коррелировало с концентрацией глюкозы при III А степени, имела место прямо пропорциональная корреляционная зависимость активности этого фермента с концентрацией железа в плазме крови при III Б степени тяжести с уравнением линейной регрессии $LDG=458,54+3,17$ железо.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчный перитонит, лактатдегидрогеназа, степени тяжести, регрессионный анализ.

ROLE OF LACTATE DEHYDROGENASE IN PATHOGENESIS OF BILE PERITONITIS IN DEPENDENCE OF SEVERITY DEGREE

V.V. Bilooky, Yu.Ye. Rohovy

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary.

The analysis of the biochemical blood research of 67 patients with bile peritonitis has demonstrated the progressive activity of lactate dehydrogenase in dependence on severity degree of pathological process. The activity of lactate dehydrogenase has the negative correlation with the glucose concentration at III A degree. This ferment also has the directly propotional dependence of the correlative activity with the Fe^{2+} concentration in blood plasma at III B severity degree and the equation linear regression $LDG=458,54+3,17 Fe^{2+}$.

KEY WORDS: bile peritonitis, lactate dehydrogenase, severity degrees, regressive analysis.

Отримано 20.12.2004 р.

Адреса для листування: В.В. Білокий, бульв. Героїв Сталінграда, 13, кв. 78, Чернівці, 58000, Україна.

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БАДУ З ω -ЖИРНИХ КИСЛОТ, ЦИНКУ І СЕЛЕНУ ЯК КОРЕКТОРА ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ТВАРИН ПРИ НАВАНТАЖЕННІ ХОЛЕСТЕРИНОМ

О.С. Покотило

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

З метою створення біологічно активної добавки проведено дослідження впливу ПНЖК родин ω -3 і ω -6, цинку та селену на показники ліпідного обміну і стан системи ПОЛ в організмі щурів при навантаженні холестеринном. Встановлено, що добавка соняшникової олії у раціон тварин значно більше підвищує вміст триацилгліцеролів, холестерину у плазмі їх крові, ніж добавка риб'ячого жиру. При добавці риб'ячого жиру, цинку і селену до раціону тварин показники перекисного окиснення ліпідів у плазмі їх крові не істотно відрізняються від норми, тоді як добавка соняшникової олії приводить до суттєвого їх зростання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліненасичені жирні кислоти родин ω -3 і ω -6, холестерин, триацил тригліцерини, перекисне окиснення ліпідів, риб'ячий жир, цинк, селен, щури.

ВСТУП. Як показує аналіз результатів проведених епідеміологічних досліджень, на сьогодні зберігається тенденція до зростання у країнах із розвинутою економікою таких масових захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, гіпертонія тощо. [2, 6, 9]. Недостатнє екзогенне надходження в організм ряду біологічно активних речовин або порушення їх співвідношення визначає ключові позиції у механізмі розвитку цих патологій. Тому питання розробки лікувально-профілактичних засобів на їх основі є, безперечно, актуальним і виправданим. До таких біологічно активних сполук слід віднести поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) родин ω -3 і ω -6, дефіцит яких порушує обмін речовин як у високодиференційованих клітинах, так і у клітинах пухкої сполучної тканини [7, 11]. Фібробласти, тромбоцити, макрофаги, нейтрофіли використовують ці ПНЖК як попередники в синтезі різних біологічно активних ейкозаноїдів. Ейкозаноїди місцево регулюють тонус судин, скорочення гладеньком'язових клітин, активують кровотік, агрегацію тромбоцитів [7, 14]. ПНЖК родини ω -3 – ліноленова, ейкозопентаєнова, докозогексаєнова – є антагоністами ПНЖК родини ω -6 – лінолевої, арахідонової, докозопентаєнової – і, таким чином, можуть пригнічувати деякі прояви розвитку атеросклерозу [6]. В результаті епідеміологічних досліджень, виконаних у США, Японії, Данії та ін.,

© О.С. Покотило, 2005.

встановлено обернену кореляцію між поширеністю серцево-судинних захворювань та споживанням риб'ячого жиру [2, 10, 12].

Активність мембранозв'язаних ферментів таких, як ацил-КоА-десатураза, сукцинат-цитохром С-редуктаза, F, F₀-АТФ-аза, залежить від структури, хімічних і фізичних властивостей біологічної мембрани, ступеня її оновлення. Ці процеси залежать перш за все від надходження ненасичених і насичених жирних кислот, які й моделюють склад біомембрани клітини [6, 13]. Проте в біомембранах та інших біологічних системах постійно відбувається процес перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), який зумовлений дією молекулярного кисню на легко окиснювані сполуки вуглецю, насамперед, ліпіди мембран [8]. У результаті утворюються високореактивні вільні радикали. Інтенсифікація процесів ПОЛ має важливе значення у патогенезі атеросклерозу [6]. В тканинах тварин з аліментарною гіперхолестеринемією, а також в аорті й крові людини при атерогенезі зростає вміст первинних (ліпогідропероксидази) і вторинних (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ та одночасно знижується активність антиоксидних ферментів – глутатіонпероксидази і супероксиддисмутази [8]. Наявність цинку в середовищі гальмує окиснення ліпопротеїнів низької (ЛПНГ), а його дефіцит у щурів призводить до утворення ЛПНГ та ліпопротеїни дуже низької густини з високою чутливістю до Су-індукованого окиснення. Есенціальний

елемент – селен, як цинк і на противагу металам із змінною валентністю, виконує функцію тільки як антиоксиданта і майже ніколи – прооксиданта. Селен входить до складу глутатіонпероксидази, який здійснює розкладання і детоксикацію перекису водню, інших гідроперекисів (найчастіше ліпідних), чим забезпечує захист мембранних структур клітини й органел від ПОЛ [3].

Метою нашого дослідження було з'ясування впливу добавки жирних кислот родин ω -3 і ω -6, цинку і селену до раціону щурів на певні ланки метаболізму за умов гіперхолестеринемії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на 4 групах білих безпородних щурів-самців живою масою 180-200 г (по 6 тварин у кожній групі). Кожна група тварин утримувалась в окремій клітці й одержувала основний раціон, який забезпечував їх потребу в головних елементах живлення згідно з нормами. Щури 1-ї групи були інтактними (контроль). Тваринам 2-4 груп до основного раціону додавали холестерин у дозі 60-70 мг для щура на добу; 2-ї – соняшникову олію (1 мл для тварини на добу); 3-ї – риб'ячий жир (1 мл); 4-ї – риб'ячий жир у вищевказаних дозах, цинк сірчаноокислий (0,43 мкг/кг маси тіла), натрій селенистоокислий (1,4 мкг/кг маси тіла). Тварини відповідних груп отримували раціони протягом 6 тижнів. Після цього проводили декапітацію щурів під ефірним наркозом. Матеріалом для досліджень була кров. У сироватці крові визначали вміст загальних ліпідів, триацилгліцеринів, холестерину [5]. Стан перекисного окиснення ліпідів визначали за вмістом первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югат [4] і одного з проміжних продуктів – малонного діальдегіду [1]. Жирнокислотний склад риб'ячого жиру і соняшникової олії визначали методом газоріднинної хроматографії. Одержані цифрові дані опрацьовували статистично.

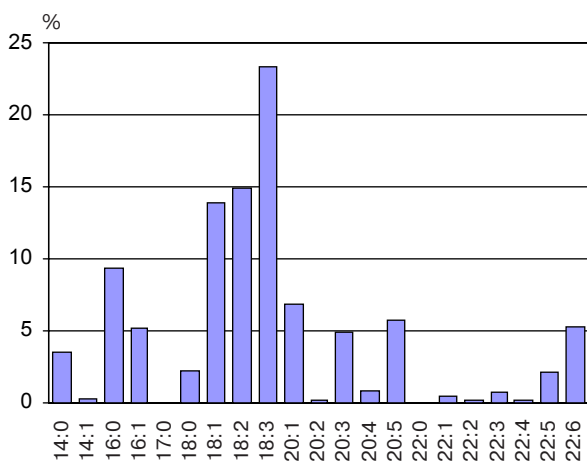


Рис. 1. Жирні кислоти риб'ячого жиру.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з даними, представленими на рисунку 1, видно, що риб'ячий жир характеризується високим вмістом ПНЖК. Вміст ПНЖК риб'ячого жиру зменшувався в ряду: ліноленова ($C_{18:3}$) – лінолева ($C_{18:2}$) – олеїнова ($C_{18:1}$) – ейкозопентаєнова ($C_{20:5}$) – докозогексаєнова ($C_{22:6}$). Риб'ячий жир, використаний для досліджень, характеризувався співвідношенням у ньому жирних кислот родин ω -6/ ω -3, яке становило 0,44. При цьому співвідношення насичених жирних кислот до ненасичених було в межах 1,5:9,5.

Як показано на рисунку 2, ПНЖК соняшникової олії характеризуються меншою їх різноманітністю і представлені в основному ненасиченими жирними кислотами: ω -6 лінолевою, ω -3 олеїною та насиченими жирними кислотами: пальмітиноюю і стеариноюю. При цьому співвідношення ω -6/ ω -3 жирних кислот становило понад 50:1, а співвідношення насичених жирних кислот до ненасичених складало 1:9.

Оцінюючи якість дієти, важливо враховувати коефіцієнт її атерогенності, який визначається через відношення вмісту арахідонової кислоти до докозопентаєнової. Він був найвищим у 2-й групі (соняшникову олію) і становив 25,2. Ці дані свідчать про те, що на фоні експериментальної гіперхолестеринемії добавка до раціону тільки жирних кислот родини ω -6 негативно впливатиме на обмін ліпідів у організмі. Як свідчать дані, представлені на рисунку 3, найнижчий коефіцієнт атерогенності дієти був у 3-й і 4-й групах тварин, яким до основного раціону додавали риб'ячий жир. Він і становив 6,7 %.

У результаті проведених досліджень встановлено (табл.1), що добавка до раціону тварин при холестеринівому навантаженні соняшникової олії приводить до значно більшого підвищення вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеридів, холестерину ($P<0,05$), ніж добавка риб'ячого жиру ($P<0,1$). Ці дані

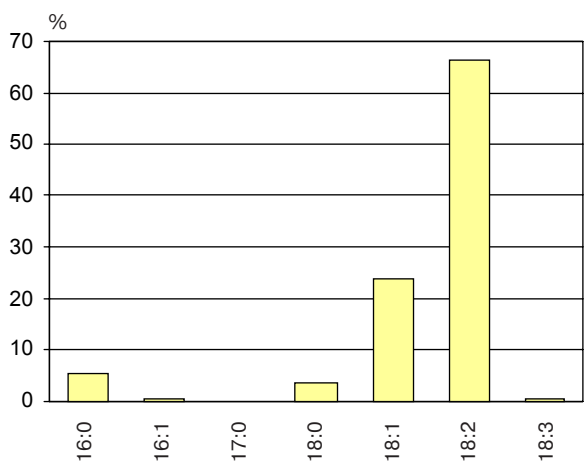


Рис. 2. Жирні кислоти соняшникової олії.

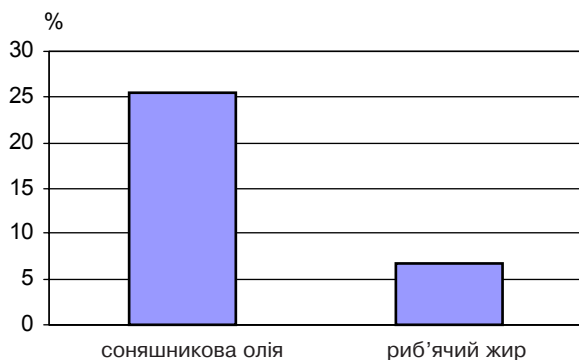


Рис. 3. Коефіцієнт атерогенності.

узгоджуються із деякими літературними даними і показують, що добавка ри�'ячого жиру до раціону тварин за умов експерименту призводить до відновлення нормальних показників обміну ліпідів у їх плазмі крові [7, 12, 14].

Дані, наведені у таблиці 2, свідчать про значну різницю у вмісті продуктів ПОЛ у плазмі крові щурів різних дослідних груп. Так, при додаванні до раціону тварин соняшникової олії на фоні експериментальної гіперхолестеринемії спостерігається більше підвищення вмісту дієнових кон'югат і малонового діальдегіду в плазмі їх крові ($p > 0,05$), ніж при додаванні ри�'ячого жиру тварин 3-ї дослідної групи ($p < 0,5$).

Найменший вміст обох продуктів ПОЛ відмічено у плазмі крові тварин 4-ї дослідної групи, яким разом із ри�'ячим жиром до

раціону додавали цинк і селен. Загалом спостерігається однакова направленість змін вмісту і первинних, і проміжних продуктів ПОЛ у дослідних групах. Отримані дані свідчать про регуляторний вплив добавки цинку і селену на процеси пероксидації в організмі тварин, які одержували раціон з підвищеним вмістом поліненасичених кислот.

У цілому отримані результати вказують на доцільність застосування при гіперхолестеринемії комплексу з ПНЖК родини ω -3 (ейкозопентаєва і докозогексаєнова), цинку і селену як лікувально-профілактичної біологічно активної добавки.

ВИСНОВКИ. 1. Добавка до раціону тварин з експериментальною гіперхолестеринемією соняшникової олії призводить до підвищення вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеринів і холестерину в плазмі крові щурів.

2. За умови ендогенного навантаження холестерином підвищений вміст у раціоні щурів ПНЖК родини ω -6 приводить до значно більшого підвищення вмісту первинних і проміжних продуктів ПОЛ у плазмі їх крові, ніж при додаванні ПНЖК ω -3.

3. При додаванні цинку і селену до раціону щурів разом із ри�'ячим жиром при навантаженні холестерином вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в межах фізіологічної норми.

Таблиця 1 – Показники ліпідного профілю плазми крові щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Загальні ліпіди, г/л	Триацилгліцерини, мкмоль/л	Холестерин, мкмоль/л
1-ша	3,15 \pm 0,19	0,49 \pm 0,05	4,56 \pm 0,49
2-га	4,25 \pm 0,23*	0,68 \pm 0,04*	7,59 \pm 0,54*
3-тя	3,60 \pm 0,18	0,52 \pm 0,04	5,76 \pm 0,47
4-та	3,45 \pm 0,18	0,50 \pm 0,05	5,54 \pm 0,44

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 2 – Вміст дієнових кон'югат і малонового діальдегіду в плазмі крові щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Дієнові кон'югати, ммоль/л	Малоновий діальдегід, мкмоль/л
1-ша	13,75 \pm 1,12	1,97 \pm 0,17
2-га	24,30 \pm 2,43*	4,72 \pm 0,39*
3-тя	15,67 \pm 1,25	2,83 \pm 0,27
4-та	13,56 \pm 1,21	2,12 \pm 0,19

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. Аткинс Роберт. Биодобавки доктора Аткинса. Природная альтернатива лекарствам при лечении и профилактике болезней: Пер. с англ. А.П. Киси-

лева. – М.: РИПОЛ КЛАССИК, Трансперсональный институт, 1999. – 480 с.

3. Барабой В.А., Шестакова Е.Н. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность // Укр. біохім. журн. – 2004. – 76, № 1. – С. 23-32.

4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидро-

перекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.

4. Гончарова Н.А., Малая Л.Т., Бобров В.А. и др. Методические рекомендации по изучению гиполлипидемических и противоатеросклеротических средств. – К.: Фармакологический комитет МЗ Украины, 1996. – 28 с.

6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – С.Пб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.

7. Погожева А.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения ПНЖК омега-3 у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и гиперлипидемиями: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 45 с.

8. Тихазе А.К. Свободнорадикальное окисление липидов при атеросклерозе и антиоксидантная коррекция метаболизма липопероксидов: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 48 с.

9. Щорічна доповідь "Здоров'я населення України". – МОЗ України, 1997. – 136 с.

10. Cjniglio J. How does fish oil lower plasma triglycerides? // Nutr. Rev. – 50. – P. 195-197.

11. Claassen N., Potgieter H.C., Seppa M. et al. Supplemented gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid influence on bone status in young male rats: effects on free urinary collagen crosslinks, total urinary hydroxyproline, and bone calcium content // Bone. – 1995. – 16. – P. 385-392.

12. Drevon C. Marine oils and their effect // Nutr. Rev. – 1992. – 50. – P. 38-45.

13. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – 71. – P. 197-201.

14. Maggie Laidlaw, Bruce J. Holub. Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and α -linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women 1,2,3 // American Journal of Clinical Nutrition. – 2003. – 77, № 1. – P. 37-42.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БАДА ИЗ ω -ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ЦИНКА И СЕЛЕНА КАК КОРРЕКТОРА НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ЖИВОТНЫХ ПРИ НАГРУЗКЕ ХОЛЕСТЕРИНОМ

О.С. Покотило

ТЕРНОПОЛЬСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

С целью создания биологически активной добавки проведено исследование влияния полиненасыщенных кислот семейств ω -3 и ω -6, цинка и селена на показатели липидного обмена и состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме крыс при гиперхолестеринемии. Установлено, что при гиперхолестеринемии включение рыбьего жира в рацион животных уменьшает содержание триацилглицеролов и холестерина в плазме их крови, а добавление еще цинка и селена возвращает к норме показатели ПОЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиненасыщенные жирные кислоты семейств ω -3 и ω -6, холестерин, триацилглицерины, перекисное окисление липидов, рыбий жир, цинк, селен, крысы.

PRECLINICAL TRIALS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADMIXTURES FROM ω -FATTY ACIDS, ZINC AND SELENIUM AS REGENERATORS OF METABOLIC DISTURBANCES IN LABORATORY ANIMALS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

O.S. Pokotylo

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Preclinical trial of influence of polyunsaturated fatty acids of ω -3 and ω -6 families, zinc and selenium on indices of lipid metabolism and lipid peroxidation status in rats at the presence of hypercholesterolemia was performed with the purpose of creation of biologically active admixture. It was established that addition of fish oil into ration of animals decreases the content of triglycerides and cholesterol in blood plasma; complex addition of fish oil, zinc and selenium restores the normal indices of lipid peroxidation.

KEY WORDS: polyunsaturated fatty acids of families ω -3 and ω -6, cholesterol, triglycerides, lipid peroxidation, fish oil, zinc, selenium, rats.

Отримано 12.12.2004 р.

Адреса для листування: О.С. Покотило, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

5-НІТРОФЕНІЛ-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІОАЦЕТАТНІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЕСТЕРИ ЯК БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ

А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Здійснено синтез нових 5-нітрофеніл-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот та їх естерів. Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії. Вивчено гостру токсичність, протимікробну, антигрибкову, діуретичну, нейролептичну та аналептичну активність синтезованих сполук.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **1, 2, 4-триазоли, естери, біологічна активність.**

ВСТУП. Останнім часом серед похідних 1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот (солі, естери, амідни) виявлено речовини, які проявляють діуретичну, протимікробну, антигрибкову, протизапальну, аналептичну, нейролептичну та аналептичну активність [1, 4, 5]. Причому на силу дії вищевказаних сполук [3] впливають як замісники по 1,2,4-триазоловому циклу, так і залишок спирту складного естеру. Отже, пошук нових біологічно активних сполук серед естерів 1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот, з нашої точки зору, є перспективним.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як вихідні речовини для синтезу 5-нітрофеніл-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот (I а-в) та їх естерів (II а-і) ми використовували 5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіон (III), 5-(3-нітрофеніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіон (IV) та 5-(2-нітрофеніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіон (V). При взаємодії їх з монохлороцтовою кислотою (VI) за наявності лугу було отримано відповідні тіоацетатні кислоти (I а-в) (табл. 1).

Естери кислот (II а-і) одержано двома методами: естерифікацією сполук (Iа,б) метиловим, етиловим, пропіловим, ізопропіловим, бутиловим, ізобутиловим, аміловим та ізоаміловим спиртами при наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти або взаємодією 5-(4-нітрофеніл) – 2,4-дигідро – 1,2,4-триазоліл-3-тіону (III) з етиловим естером гало-

© А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш – д.фарм.н., проф., О.І. Панасенко – к.фарм.н., 2005.

еноацетатної кислоти при наявності еквімолекулярної кількості лугу. Сполуки, отримані різними методами, не викликають депресії температури топлення.

Сполуки I а-в (табл.1) – кристалічні речовини жовтого кольору, важкорозчинні у воді, розчинні в лугах, кислотах та органічних розчинниках. Сполуки II а-і важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

Для аналізу сполуки I а-в, очищено шляхом перекристалізації із суміші диметилформамід – вода (5:1); II а-і – суміші етанол – вода (3:1).

Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу (табл. 1) та ІЧ-спектроскопії [2], а їх індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії.

Експериментальна частина

5-нітрофеніл-2Н – 1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатні кислоти (I а-в)

До розчину 0,02 М NaOH у 25 мл води додають 0,01 М відповідного тіону (III-V) і 0,01 М монохлороцтової кислоти (VI). Розчин кип'ятять до нейтрального середовища, додають 0,01 М оцтової кислоти, сполуки I а-в відфільтровують.

Естери 5-нітрофеніл-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот (II а-і)

А. Суміш 0,01 М 5-нітрофеніл-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот (I а,б) у 30 мл відповідного спирту і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять 10 год, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату, сполуки II а – і відфільтровують.

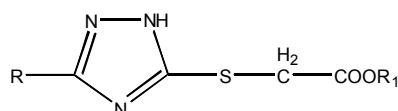
Б. До розчину 0,01 М NaOH у 5 мл води додають 0,01 М відповідного 5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіону (III) у 50 мл етанолу і 0,01М етилового естеру монобром-оцтової кислоти, кип'яють 1 год, розчинник випаровують, отримують сполуку II в.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В ІЧ-спектрах сполук I, II наявні смуги поглинання NH-, OH-груп у межах 3550-3500 см⁻¹, O₂N-груп – 1518 см⁻¹, CO-груп – 1700-1680 см⁻¹. Крім

того, ІЧ-спектри сполук II характеризуються смугами поглинання C-O-C-груп в інтервалі 1270 – 1260 см⁻¹.

Для синтезованих сполук було вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, діуретичну, нейролептичну та аналептичну активність. При цьому встановлено, що вказані сполуки за своєю активністю не перевищують еталони порівняння (фурацилін, етакридину лактат, гіпотіазид, аміназин, кофеїну натрію бензоат).

Таблиця 1 – 3-нітрофеніл – 1,2,4 – триазоліл – 5-тіоацетатні кислоти (I а-в) та їх естери (II а-і)



Сполука	R	R ₁	Температура топлення, °С	Брутто-формула	Знайдено, %		Вирахувано, %		Вихід, %
					N	S	N	S	
I а	4-нітрофеніл	H	122 – 124	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ S ₁	20,1	11,64	20	11,43	66
I б	3-нітрофеніл	H	152 – 154	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ S ₁	20,05	11,36	20	11,43	81
I в	2-нітрофеніл	H	107 – 109	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ S ₁	19,64	11,52	20	11,43	40
II а	3-нітрофеніл	CH ₃	134 – 136	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄ S ₁	18,98	10,94	19,05	10,88	87
II б	4-нітрофеніл	CH ₃	135 – 137	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄ S ₁	19,15	10,74	19,05	10,88	77
II в	4-нітрофеніл	C ₂ H ₅	107 – 109	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₁	18,30	10,24	18,18	10,32	79
II г	4-нітрофеніл	C ₃ H ₇ -н	67 – 69	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₁	17,45	9,88	17,39	9,94	82
II д	4-нітрофеніл	C ₃ H ₇ -і	137 – 139	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₁	17,48	10,05	17,39	9,94	67
II е	4-нітрофеніл	C ₄ H ₉ -н	62 – 64	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₁	16,74	9,59	16,67	9,52	41
II ж	4-нітрофеніл	C ₄ H ₉ -і	64 – 66	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₁	16,78	9,41	16,67	9,52	75
II з	4-нітрофеніл	C ₅ H ₁₁ -н	73 – 74	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₁	16,05	9,23	16	9,14	77
II і	4-нітрофеніл	C ₅ H ₁₁ -і	75 – 77	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₁	16,10	9,20	16	9,14	76

ВИСНОВОК. Здійснено синтез нових 5-нітрофеніл-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот та їх естерів, будову яких підтверджено за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спек-

троскопії. Вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, діуретичну, нейролептичну та аналептичну активність синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чепель П.В., Панасенко О.І., Буряк В.П. та ін. 1,2,4-триазоліл-5-тіооцтові кислоти та їх ефіри як біологічно активні сполуки // Мед. хімія.- 2002.- №4.- С. 68-70.
2. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высшая школа, 1971.- 264 с.
3. Панасенко А.И., Кныш Е.Г., Самура Б.А. и др. Синтез и биологическая активность эфиров 1,2,4-триазоліл-5-тіоокусусных кислот // Лек. чел. –

1996.- № 1- С. 210-214.

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

5. Pat. 2824325 France. Nouveaux derivatives de azole ou de triazole, leur precede de preparation et leur application comme fungicides / D. Barbin, J. Weston (France). -Decl. 28.1.92, publ. 08.11.02.

5-НИТРОФЕНИЛ-2Н-1,2,4,-ТРИАЗОЛИЛ-3-ТИОАЦЕТАТНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ЭСТЕРЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

А.Г. Каплаушенко, Е.Г. Кныш, А.И. Панасенко
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Осуществлен синтез новых 5-нитрофенил-2Н-1,2,4-триазолил-3-тиоацетатных кислот и их эстеров. Строение полученных соединений подтверждено с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии, а их индивидуальность – с помощью тонкослойной хроматографии. Изучено острую токсичность, противомикробную, противогрибковую, диуретическую, нейролептическую и аналептическую активность синтезированных соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **1,2,4-триазолы, эстеры, биологическая активность.**

5-NITROPHENYL-2H-1,2,4-TRIAZOLYL-3-THIOACETIC ACIDS AND THEIR ETHERS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A.H. Kaplaushenko, Ye.H. Knysh, O.I. Panasenko
ZAPORIZHZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The synthesis of new 5-nitrophenyl-2H-1,2,4-triazolyl-3-thioacetic acids and their ethers has been carried out. The structure of substances obtained has been confirmed by means of element analysis, IR-spectroscopy and their individuality – by means of thin-layer chromatography. The acute toxicity, antimicrobe, antifungus, diuretic, neuroleptic and analeptic activity of the synthesized compounds has been investigated.

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

Отримано 12.11.2004 р.

Адреса для листування: О.І. Панасенко, вул. Дніпровські пороги, 35, кв. 152, Запоріжжя, 69121, Україна.

РЕГІОНАРНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

С.В. Афанасьєв, О.А. Лихолат

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ НДІ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ ІНВАЛІДНОСТІ

Досліджено стан оксидантної та антиоксидантної систем сироватки крові та секрету підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит. Оцінено співвідношення основних показників і роль дисбалансу у функціонуванні систем, розвитку та хронізації патології травного тракту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксидантна й антиоксидантна системи, хронічний панкреатит.

ВСТУП. Утворення в організмі людини вільних радикалів (ВР), перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – нормальний фізіологічний процес, інтенсивність якого різко підвищується за патологічних станів (хвороби, травми, операції, опіки, стрес і т. д.). Пошкодjuвальному ефекту ВР в організмі протистоїть антиоксидантна система, найважливішою ланкою якої є антиоксиданти – сполуки, що нейтралізують утворення радикалів, гальмують або попереджують вільнорадикальне окиснення органічних молекул [2].

Доведено зв'язок хронічних захворювань із посиленням оксидативного стресу, який характеризується накопиченням прооксидантів при одночасному зниженні антиоксидантної здатності. На сьогодні біологічні ефекти інтенсифікації вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), збільшення вмісту його продуктів, розвитку явища антиоксидантної недостатності достатньо вивчені й загальновідомі – порушення конформації ліпідів та білків, зміни структури і функції мембран, та активності мембранозв'язаних ферментів [13, 14, 16, 17, 18, 19].

Одним з основних ефектів ПОЛ є пошкодження клітинних мембран. Важливе значення біологічних мембран у життєдіяльності клітини дає можливість зрозуміти, чому їх пошкодження призводить до важких порушень функцій клітин, що, у свою чергу, супроводжується розвитком патологічного стану цілого орга-

нізму. Дослідження механізмів, завдяки яким клітина зберігає стабільність своїх функцій (гомеостаз), і механізмів, внаслідок яких відбуваються відхилення від оптимуму, можна використати для розкриття системних принципів біологічної організації [7]. Оскільки за багатьох патологічних станів, зокрема при хронічному панкреатиті (ХП), клінічно активація ВРОЛ не виявляється, тому перебігає та може призвести до загострення захворювання [1, 7, 15].

Дослідження інтенсивності процесів ВРОЛ і захисних антиоксидантних систем при ХП довело, що для цього захворювання характерні істотні відхилення у системі ВРОЛ – антиоксидантний статус. Зазвичай вивчення стану оксидантної та антиоксидантної систем при ХП проводили на основі оцінки показників концентрації головних інгредієнтів, що характеризують зазначені процеси, у сироватці венозної крові обстежених пацієнтів. Поряд із цим, досі не детерміновано стан оксидантної та антиоксидантної систем у секреті підшлункової залози (ПЗ), що дало б можливість поглибити уявлення про патогенез ХП та підвищити ефективність лікування даної патології.

Враховуючи викладене, було поставлено мету дослідження – вивчити основні показники оксидантної та антиоксидантної систем у сироватці крові та секреті ПЗ хворих на ХП, а також оцінити їх співвідношення і роль у патогенезі ХП.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведене у двох групах спостережень. 1-шу

групу склали 45 хворих на ХП, серед яких було 12 жінок віком 34-76 років та 33 чоловіки віком 32-80 років. У всіх обстежених цієї групи діагноз ХП було встановлено у процесі динамічного спостереження протягом 0,5-1,5 року за допомогою загальноприйнятих методів обстеження.

До 2-ї (контрольної) групи ввійшли 15 клінічно здорових осіб віком 22-56 років, серед яких було 3 жінки та 12 чоловіків.

У всіх обстежених вивчали: стан системи ПОЛ – за концентрацією активних до тіобарбітурової кислоти продуктів (ТБКАП), стан антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутази (СОД) і загальною антиоксидантною активністю (ЗАОА) у сироватці крові [3, 4, 8, 10, 11, 12], регіонарними показниками вищевказаних інгредієнтів у секреті ПЗ при стимульованій секреції солянокислим метіоніном [5, 6].

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми "Statistik 6" з використанням критеріїв Шапіро-Уїлка та Манна-Уїтні [9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження показників оксидантної та антиоксидантної систем у сироватці крові та секреті ПЗ в осіб контрольної групи виявило значно нижчий рівень ТБКАП у базальному секреті, ніж у сироватці ($p < 0,01$) (табл. 1). На противагу цьому активність СОД і ЗАОА у базальній порції секрету ПЗ значно перевищували сироваткові показники, відповідно, $p < 0,05$ та $p < 0,01$.

У хворих на ХП концентрації ТБКАП у сироватці крові та базальному секреті ПЗ достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 2). Співвідношення між показниками активності СОД та ЗАОА сироватки крові й базального секрету було подібним до отриманого в осіб контрольної групи ($p < 0,01$).

Порівняльний аналіз отриманих даних показав відсутність суттєвої розбіжності між показниками ТБКАП і СОД у сироватці крові осіб контрольної групи та хворих на ХП ($p > 0,05$). Разом із тим, ЗАОА була суттєво вищою у здорових осіб ($p < 0,01$).

Вивчення показників оксидантної та антиоксидантної систем у секреті ПЗ після стимуляції секреції дозволило визначити деякі особливості регіонального реагування цих систем при активній функції ПЗ у здорових осіб та хворих на ХП.

Рівень ТБКАП в осіб контрольної групи зростав після стимуляції в 1,4 раза, у хворих на ХП – в 1,3 раза. Через 20, 40 і 60 хв (I, II, III порції) у секреті ПЗ, отриманому в здорових осіб, концентрація ТБКАП дещо зменшувалась порівняно з I порцією. Подібну тенденцію виявлено й у хворих на ХП (рис. 1). Але слід відмітити, що концентрація ТБКАП у секреті ПЗ в осіб контрольної групи була нижчою у 2 рази за показники хворих на ХП у всіх порціях секрету ($p < 0,01$).

Активність СОД у I порції секрету ПЗ після стимуляції в осіб контрольної групи дещо пригнічувалася, у II і III порціях відмічено значне

Таблиця 1 – Показники оксидантної та антиоксидантної систем у сироватці крові та секреті ПЗ при дуоденальному зондуванні в осіб контрольної групи

Показники	Середовище визначення				
	секрет ПЗ				сироватка крові
	базальна секреція	I стимульована порція	II стимульована порція	III стимульована порція	
ТБКАП, мкМ/л	2,31 (2,1; 3,26)	3,26 (2,63; 4,2)	3,15 (2,52; 4,52)	3,15 (2,31; 5,36)	3,54 (2,57; 4,88)
СОД, ум. од.	8,14 (6,38; 11,38)	7,8 (6,01; 9,28)	8,65 (6,89; 11,26)	11,05 (6,55; 12,71)	6,22 (5,11; 6,87)
ЗАОА, %	39 (37; 40)	38 (37; 39)	38 (38; 39)	39 (37; 40)	37 (35; 37)

Таблиця 2 – Показники оксидантної та антиоксидантної систем у сироватці крові та секреті ПЗ при дуоденальному зондуванні у хворих на ХП

Показники	Середовище визначення				
	секрет ПЗ				сироватка крові
	базальна секреція	I стимульована порція	II стимульована порція	III стимульована порція	
ТБКАП, мкМ/л	4,88 (2,64; 8,67)	6,5 (3,9; 14,07)	6,45 (3,77; 6,18)	6,01 (2,99; 12,93)	3,38 (2,61; 4,46)
СОД, ум. од.	7,35 (5,4; 9,56)	8,17 (4,62; 10,42)	8,47 (3,96; 13,09)	8,93 (4,68; 11,5)	6,16 (4,17; 7,02)
ЗАОА, %	37 (34,5; 38)	36 (34; 38)	36 (34; 39)	36 (34; 38,5)	35 (34; 36)

її підвищення порівняно з базальною секрецією. У хворих на ХП спостерігалось лінійне зростання цього показника після стимуляції секретії (рис. 2). Рівні СОД були майже однаковими в обстежених обох груп протягом усього дослідження ($p > 0,05$).

Показники ЗАОА після стимуляції секретії знижувалися у I і II порціях як в осіб контрольної групи, так і у хворих на ХП, але у III порції вони у здорових осіб зростали і досягали вихідного рівня ($p < 0,01$), тоді як у хворих на ХП у III порції змін цього показника, порівняно з I і II порціями, не було відмічено (рис. 3).

Порівняльний аналіз концентрації ТБКАП та активності СОД у секреті ПЗ показав, що в осіб контрольної групи співвідношення СОД/ТБКАП у II і III порціях секрету складало, відповідно, 3,4:1 і 3,5:1, тоді як у хворих на ХП – лише 1,5:1 і 1,4:1 ($p < 0,01$), що свідчить про зниження

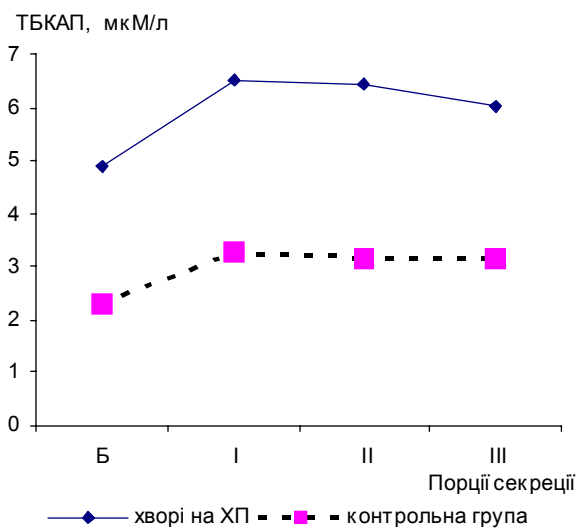


Рис. 1. Динаміка показників ТБКАП у секреті ПЗ в обстежених при стимульованій секретії.

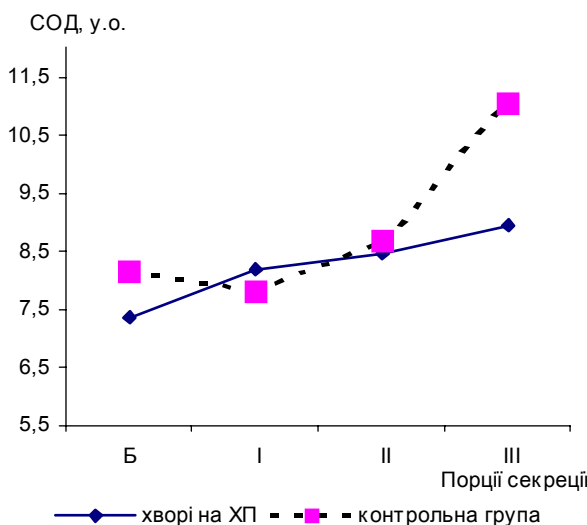


Рис. 2. Динаміка показників СОД у секреті ПЗ в обстежених при стимульованій секретії.

компенсаторних можливостей регіонарної антиоксидантної системи у хворих на ХП.

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХП процеси ВРОЛ у клітинах ПЗ перебігають значно активніше, ніж у здорових осіб, як при функціонально "спокійному" стані ПЗ, так і під час активного її функціонування. У свою чергу, це призводить до накопичення токсичних продуктів ВРОЛ у ПЗ та, внаслідок екскреції, у кишкової хворих на ХП з подальшим всмоктуванням і акумуляцією їх у печінці. Слід зазначити, що регіонарна активність процесів ВРОЛ у ПЗ хворих на ХП у період ремісії захворювання не знаходить свого відображення у показниках оксидантної системи сироватки крові.

Водночас у хворих на ХП спостерігається відносна недостатність антиоксидантної системи. У здорових осіб ця система постійно перебуває у стані функціональної "надмірності" відносно оксидантної системи. У хворих на ХП у стадії ремісії виявлено відносну недостатність антиоксидантної системи передусім на регіонарному рівні. У сироватці крові цих пацієнтів відмічають лише зниження показників ЗАОА порівняно із здоровими особами, а співвідношення СОД/ТБКАП залишало незмінним ($p < 0,01$), тоді як протягом усього дослідження у секреті ПЗ це співвідношення у здорових осіб у 2,3 раза перевищувало показники, зареєстровані у хворих на ХП.

Виявлена регіонарна інтенсифікація ВРОЛ та недостатність антиоксидантної системи у ПЗ хворих на ХП зумовлюють необхідність функціонування цієї системи на критичному рівні при відсутності резервів, що може призводити до її "зриву" і загострення панкреатиту, сприяти альтерації клітин залози, їх подальшій

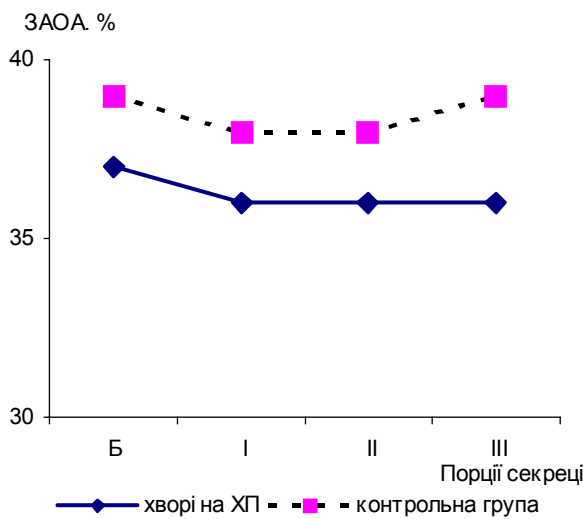


Рис. 3. Динаміка показників ЗАОА у секреті ПЗ в обстежених при стимульованій секретії.

загибелі, заміщенню їх клітинами сполучної тканини і розвитку прогресуючого фіброзу та функціональної недостатності.

Екскреція продуктів ВРОЛ із секретом ПЗ та їх накопичення у кишечнику і печінці можуть призводити до альтерації гепатоцитів та ураження паренхіми і бути одним з механізмів розвитку сполучної гепатопатології, яку часто виявляють у хворих на ХП.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на ХП у період ремісії захворювання відбувається активізація

ВРОЛ за паралельного розвитку недостатності антиоксидантної системи у ПЗ.

2. Активізація оксидантної і недостатність антиоксидантної систем у ПЗ хворих на ХП спостерігаються на регіонарному субклінічному рівні й не можуть бути діагностовані за показниками сироватки крові.

3. Діагностику регіонарного стану оксидантної та антиоксидантної систем у ПЗ необхідно проводити за допомогою дуоденального зондування і визначення їх основних показників у секреті залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия – К.: МОРИОН, 2004. – 159 с.
2. Чоботько Г.М. Досвід використання декорпорантів для зниження дози внутрішнього опромінення радіонуклідами Cs-137, Sr-85 та вплив їх на показники ліпідного, ліпопротеїнового обміну і вільнорадикальні процеси крові в експерименті // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат-ли III симпозиуму (16-17 грудня 1997 р.). – К., 1997. – С. 277-279.
3. Федоров В.І. Вивчення вмісту відновленого глутатіону в тканинах при дії малих рівнів іонізуючої радіації та стресу // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: Мат-ли III симпозиуму (16-17 грудня 1997 р.). – К., 1997. – С.259-261.
4. Тягушева Ф.А. Процессы ПОЛ и защитная роль АОС в норме у больных с хроническим гломерулонефритом // Терапевт. арх. – 2001. – № 5 (1). – С. 19-26.
5. Передерий В.Г., Ткач С.М. Болезни поджелудочной железы: Современные подходы к диагностике и лечению, алгоритмы ведения больного. – К.: Украинский фитосоциальный центр, 2001. – 238 с.
6. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО "Лебедь", 2000. – 416 с.
7. Христин Т.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування реабілітаційно-етапного лікування хронічного панкреатиту: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1996. – 41 с. – (14.01.02 – внутр. хвороби).
8. Спектор Е.Б., Ананенко А.А., Политова Л.Н. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора // Лаб. дело. – 1984. – № 1. – С. 26-28.
9. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8-10.
10. Переслегина И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 20-23.
11. Кобилінська Л.І., Терлецька О.І., Гжегоцький М.Р. Співвідношення активності систем антиоксидантного захисту та процесів ліпопероксидації у щурів за умов адаптації до гіпоксії в інтервальному режимі // Медична хімія. – 2004. – **6**, № 3. – С. 85-87.
12. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. – Екатеринбург, 2001. – 399 с.
13. Тимочко М.Ф., Єлісєєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф.. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів, 1998. – 141 с.
14. Максимов В.А., Чернышов А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальные исследования. – М.: ЗАО "Медицинская газета", 1998. – С. 133-138.
15. Патент України № 58132А. Спосіб діагностики порушень перекисно-антиоксидантного гомеостазу при захворюваннях підшлункової залози / Афанасьєв С.В., Лихолат О.А., Курдаченка О.Л., Дзевницький Д.І. – Бюл. № 7. – 2003. – 3 с.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
17. Beckman J.S., Chen J., Ischiropoulos H., Crow J.P. Oxidative chemistry of peroxynitrite // Meth. Enzym. – 1994. – **233**. – P. 229-240.
18. Cetinkale O., Senel O., Bulan R. The effect of antioxidant therapy on cell-mediated immunity following burn injury in an animal model // Burns. – 1999. – **25** (2). – P. 113-118.
19. Porter J.M., Ivatury R.R., Azimuddin K., Swami R. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study // Amer. Surg. – 1999. – **65** (5). – P. 478-483.

РЕГИОНАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

С.В. Афанасьев, Е.А. Лихолат

УКРАИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ИНВАЛИДНОСТИ

Резюме

Исследовано состояние оксидантной и антиоксидантной систем сыворотки крови и секрета поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Оценено соотношения основных показателей и роль дисбаланса в функционировании систем, развитии и хронизации патологии пищеварительного тракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксидантная и антиоксидантная системы, хронический панкреатит.

REGIONAL PECULIARITIES OF FREE-RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

S.V. Afanasyev, O.A. Lykholat

UKRAINIAN STATE RESEARCH INSTITUTE OF MEDICAL AND SOCIAL PROBLEMS OF DISABILITY

Summary

State of oxidative and antioxidative systems of blood serum and pancreas secret in patients with chronic pancreatitis was investigated. Correlation of basic parameters and imbalance role in functioning of the systems, in digestive pathology development and chronization was estimated.

KEY WORDS: oxidative system, antioxidative system, chronic pancreatitis.

Отримано 20.01.2005 р.

Адреса для листування: С.В. Афанасьєв, УкрДержНДІМСПІ, пров. Радянський, 1А, Дніпропетровськ, 49027, Україна.

ВПЛИВ СОРБЕНТІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ОЗОНУ

I.I. Геращенко, O.C. Барило, B.B. Осіпов
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. O. O. БОГОМОЛЬЦЯ

Вивчено величину адсорбції й швидкість інактивації озону у водних суспензіях різних сорбентів, застосовуваних у медичній практиці. Показано, що сорбенти на основі оксиду алюмінію краще, ніж кремнеземні матеріали адсорбують озон. Серед сорбентів на основі кремнезему підвищеною адсорбцією озону відзначається високодисперсний кремнезем – полісорб. Процес інактивації озону прискорюється в концентрованих суспензіях полісорбу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сорбенти, високодисперсний кремнезем, полісорб, алюмокремнеземи, ентеросгель, озон, інактивація.

ВСТУП. Метод озонотерапії останнім часом почали активно впроваджувати в різні галузі медицини [5, 6, 9]. Особливо багато повідомлень про успішне застосування озону для санації гнійно-септичних вогнищ, наприклад у щелепно-лицевій хірургії, стоматології [1, 2]. Зацікавленість викликає можливість спільного використання озону з іншими лікарськими засобами. Відомо, однак, що такі поєднання з лікарськими речовинами органічної природи, зокрема антисептиками, не можливе через їх окиснення і деструкцію під впливом озону [8, 9]. Серед речовин неорганічної природи високу хімічну стабільність мають медичні сорбенти, що непогано зарекомендували себе як засоби для аплікаційного лікування гнійних ран [3]. Щоб перевірити можливість спільного використання озону з медичними сорбентами, необхідно на модельних системах вивчити швидкість інактивації озону в розчинах у присутності різних сорбентів, які застосовують у клінічній практиці. Дане дослідження стало метою цієї роботи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Випробуванню було піддано такі сорбенти й матеріали: полісорб (високодисперсний діоксид кремнію, силікс, розробка Інституту хімії поверхні НАН України), ентеросгель (гідрогель метилкремніевої кислоти, "Креома-фарм", м. Київ), сферич-

© I.I. Геращенко – д.фарм.н., O.C. Барило – к.мед.н., B.B. Осіпов – д.фіз.-мат.н., 2005.

ний вугільний сорбент СУГС, гідроксид алюмінію, білу глину (фармакопейні препарати), алмагель ("Балканфарма"), а також промислові високодисперсні алюмокремнеземи, одержувані шляхом високотемпературного гідролізу хлоридів алюмінію й кремнію (Дослідне виробництво Інституту хімії поверхні НАН України, м. Калуш). Озоно-кисневу суміш одержували за допомогою генератора озону "Озон-3М" (Дослідне виробництво Київського національного політехнічного університету). Газову суміш барботували крізь водні суспензії сорбентів об'ємом 100 мл протягом 4 хв. Після барботажу суспензії витримували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім змішували з 50 мл 0,1 моль/л розчину йодиду калію і титрували 0,01 моль/л розчином тіосульфату натрію в присутності крохмалю (пряме йодометричне визначення). Через об'єм титранту розраховували вміст активного озону в середовищі на момент титрування. Суспензії сорбентів готували на дистильованій воді, в окремих дослідках – на 0,9 % розчині хлориду натрію.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Спочатку було визначено вихідну величину поглинання озону різними середовищами – концентрацію активного озону вимірювали відразу після барботажу. Результати наведено на рисунку 1. Як видно з представлених даних, немає істотної різниці між розчинністю озону в дистильованій воді й 0,9 % фізіологічному розчині

NaCl. Поглинання озону суспензією високодисперсного кремнезему – полісорбу – майже в 3 рази перевищує його розчинність у воді. Озон краще сорбується матеріалами на основі оксиду алюмінію (крім алмагелю). Присутність органічних речовин – відновлювачів – у складі алмагелю є, мабуть, причиною повної інактивації озону. Мало активного озону виявилось в середовищі з вугільним сорбентом, можливо, через каталітичний розклад озону на поверхні вугілля або незворотню абсорбцію озону в порах.

У наступній серії дослідів було проведено порівняння швидкості інактивації озону в при-

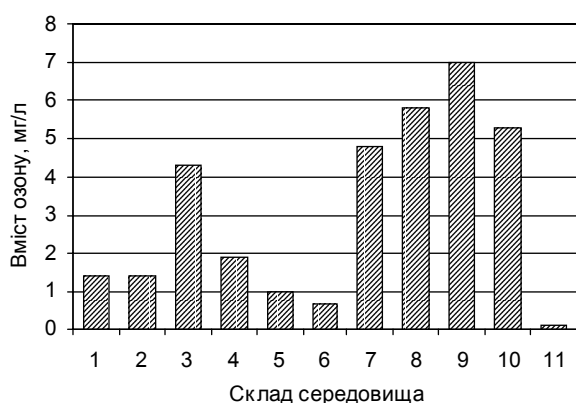


Рис. 1. Поглинання озону суспензіями сорбентів з однаковим вмістом дисперсної фази (суспензії виготовлені на дистильованій воді). Склад середовища: 1 – дистильована вода; 2 – 0,9 % розчин NaCl (фізрозчин); 3 – 1 % суспензія полісорбу; 4 – 10 % суспензія ентеросгелю (1 % у перерахунку на сухий залишок – поліметилсилоксан); 5 – 1 % суспензія СУГСа; 6 – 1 % суспензія СУГСа, попередньо прожареного при 150 °C; 7 – 1 % суспензія розмеленого $Al(OH)_3$; 8 – 1 % суспензія природного алюмосилікату – білої глини (Bolus Alba); 9 – 1 % суспензія промислового Al_2O_3 ; 10 – 1 % суспензія промислового оксиду такого складу: 23 % Al_2O_3 +77 % SiO_2 ; 11 – суспензія алмагелю (1 % у перерахунку на Al_2O_3).

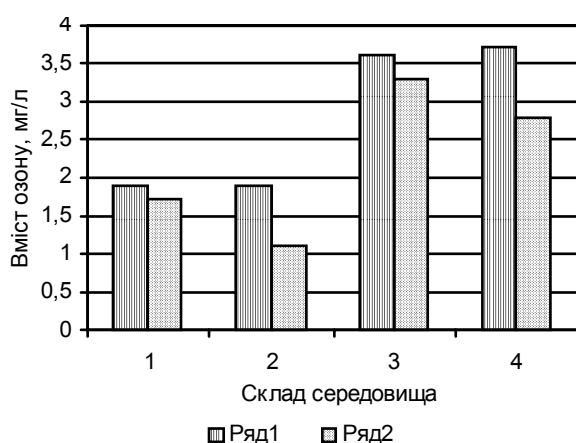


Рис. 2. Зниження вмісту активного озону в суспензіях полісорбу й ентеросгелю. Склад середовища: 1 – дистильована вода; 2 – 10 % суспензія ентеросгелю у воді (1 % сухої речовини); 3 – 1 % суспензія полісорбу у воді; 4 – 1 % суспензія полісорбу на фізрозчині. Ряд 1 – вміст O_3 відразу після барботажу; ряд 2 – через 1 год.

сутності полісорбу й ентеросгелю. Дані препарати на основі гідрофільного й гідрофобного кремнеземів широко розповсюджені в Україні як детоксикуючі засоби [4, 11]. Особливий інтерес викликає полісорб (силікс), водні суспензії якого застосовують для промивання гнійно-септичних вогнищ [10].

Як видно з рис. 2, швидкість інактивації озону в суспензії полісорбу, виготовленій на 0,9 % розчині NaCl, більша, ніж у суспензії, виготовленій на дистильованій воді. Варто мати на увазі, що озон у водному середовищі спроможний окиснювати хлорид натрію до гіпохлориту, який далі утворює продукти, окиснювальна здатність яких нижча, ніж в озону. Отриманий результат збігається з даними роботи [9], де встановлено швидке зменшення вмісту озону в розчинах NaCl, особливо в гіпертонічному. Що стосується ентеросгелю, то він практично не адсорбує озон і, крім того, при введенні в середовище, що містить озон, сприяє інактивації останнього.

На рисунку 3 представлено результати вивчення залежності швидкості інактивації озону від концентрації полісорбу в суспензіях, виготовлених на дистильованій воді. Як видно, збільшення вмісту полісорбу в суспензії у діапазоні від 0,25 до 2,0 % не призводить до очікуваного зростання адсорбції озону. Концентрована 10 % суспензія зв'язує більшу кількість озону, однак процес його інактивації відбувається значно швидше. Очевидно, у присутності надлишку полісорбу спостерігається прискорений каталітичний розклад озону на поверхні сорбенту. Крім того, як було показано нами раніше, використання полісорбу в комбінації з озоном супроводжується зниженням бактерицидної дії останнього у 2-4 рази.

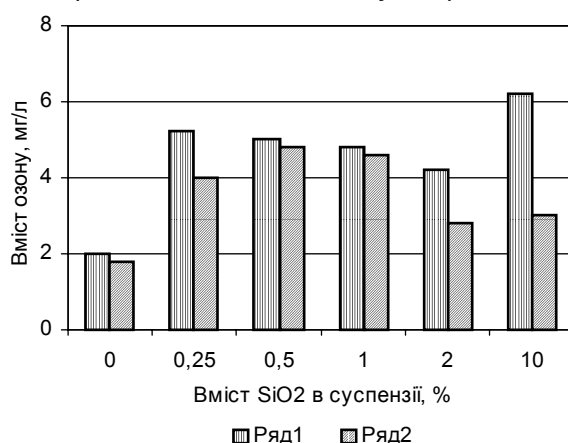


Рис. 3. Зниження концентрації активного озону у водних суспензіях із різним вмістом полісорбу. 10 % суспензію полісорбу було отримано механохімічним способом у кульовому млині. Ряд 1 – вміст O_3 відразу після барботажу; ряд 2 – через 1 год.

Будучи енергонасиченою нестабільною сполукою, озон має обмежений час життя, який залежить від властивостей середовища, що його оточує. Зокрема, введення мінеральних дисперсій [14], як правило, призводить до прискорення деструкції озону, який адсорбується на їх поверхні у вигляді несиметричних комплексів і зв'язується з активними центрами поверхні термінальним атомом кисню [12]. При цьому відбувається послаблення зв'язку термінального атома кисню з двома атомами, що залишилися, з наступним імовірним розпадом на адсорбований атом кисню і слабозв'язану з поверхнею молекулу кисню. Збільшення міцності адсорбційних комплексів призводить до зростання кількості адсорбованого озону, але зменшує час його життя. Цей механізм лежить в основі процесів деструкції озону для всіх розглянутих систем. Численні незалежні експерименти дозволили визначити відносну активність для різних оксидних систем (наприклад, $Al_2O_3 > Fe_2O_3 > SiO_2$) [7, 13, 14].

Ділянка стабільності поверхневих комплексів може бути досягнута за охолодження, що стало основою технології концентрування і збереження озону протягом тривалого часу. З іншого боку, оптимальними властивостями накопичення та утримання озону без помітного його розпаду характеризуються тільки силікагелі з визначеним розміром пор [15]. Адсор-

бований на них озон при температурі, нижчій $-17^\circ C$, протягом доби зберігається на 95 %. Процеси деструкції адсорбованого озону можуть у деяких випадках супроводжуватися утворенням ОН-радикалів, дезінфекційна дія яких є предметом дискусії [16].

Таким чином, через зазначені причини одночасне використання озону і немодифікованого полісорбу не є доцільним. Комплексне лікування гнійно-запальних процесів методами озон- і сорбційної терапії може бути ефективним при роздільному (в часі) застосуванні розчинів озону і полісорбу.

ВИСНОВКИ. 1. Сорбенти на основі оксиду алюмінію адсорбують озон краще, ніж кремнеземні матеріали. Серед сорбентів на основі кремнезему підвищеною абсорбцією озону відзначався полісорб.

2. Через інактивуючу дію полісорбу на озон застосовувати озоновані суспензії полісорбу для санації септичних вогнищ недоцільно. Обробку рани розчином озону й суспензією полісорбу необхідно проводити окремо й у різний час.

3. Для одночасного застосування сорбенту й озону варто використовувати більш складні системи, в яких функції сорбції біологічних матеріалів і утримання озону повинні бути розділені.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агапов В.С., Смирнов С.Н., Шулаков В.В. и др. Комплексная озонотерапия ограниченного вяло-текущего гнойного воспаления мягких тканей челюстно-лицевой области // Стоматология. – 2001. – № 3. – С. 23 -27.
2. Агапов В.С., Шулаков В.В., Фомченков Н.А. Озонотерапия хронических остеомиелитов нижней челюсти // Стоматология. – 2001. – № 5. – С. 14-17.
3. Безуглая О.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М. Доценко. – К.: Здоров'я, 1995. – 384 с.
4. Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці / Зб. наук. праць І науково-практ. конф. 13-14 лютого 1997 р. – К., 1997. – 216 с.
5. Велигоцкий Н.Н., Спиридонов М.И., Сероштанов А.И. и др. Применение озона для лечения

- гнойных ран // Клин. хирургия. – 1994. – № 5. – С. 52-54.
6. Лапина И.М., Синельщикова И.В. Озонотерапия в офтальмологии // Вестник офтальмолог. – 1998. – № 6. – С. 51-54.
7. Лунин В.В., Попович М.П., Ткаченко С.Н. Физическая химия озона. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1998. – 480 с.
8. Разумовский С.Д., Заиков Г.Е. Озон и его реакции с органическими соединениями. – М.: Наука, 1974. – 323 с.
9. Родоман Г.В., Лаберко Л.А., Оболенский В.Н. и др. Озонотерапия в лечении больных с хирургической инфекцией // Рос. мед. журн. – 1999. – № 4. – С. 32-36.
10. Шапринський В.О., Бондарчук О.І., Кадощук Т.А. та ін. 15-річний досвід застосування полісорбу для лікування гнійно-запального ураження і

рани // Клін. хірургія. – 2002. – № 11-12. – С. 78-79.

11. Шевченко Ю.М., Слинякова І.Б., Яшина Н.І. Нові біокремнійорганічні пористі сорбенти для медицини // Фармацевт. журн. – 1995. – № 6. – С. 80-85.

12. Bulanin K.M., Bulanin M.O., Tsyganenko A.A. Infrared spectra of ¹⁸O-enriched ozone in liquid oxygen solution // Chem. Phys. – 1996. – **203**. – P. 127-136.

13. Legube B., Karpel Vel Leitner N. Catalytic ozonation: a promising advanced oxidation technology for water treatment // Catalysis Today. – 1999. – **53**. – P. 61-72.

14. Michel A.T., Usher C.R., Grassian V.H. Reactive uptake of ozone on mineral oxides and mineral dusts // Atmospheric Environment. – 2001. – **37**. – P. 3201-3211.

15. Murai A., Tahara N., Nakajima T. Ozone storage oriented to power loads leveling // Ozone. – 2002. – **24**, № 3. – P. 171-180.

16. Urs von Gunten. Ozonation of drinking water: Part II. Desinfection and by-product formation in presence of bromide, iodide or chlorine // Water Research. – 2003. – **37**. – P. 1469-1487.

ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТОВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ОЗОНА

И.И. Геращенко, А.С. Барыло, В.В. Осипов

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. О.О. БОГОМОЛЬЦА

Резюме

Изучено величину адсорбции и скорость инактивации озона в водных суспензиях разных сорбентов, применяемых в медицинской практике. Показано, что сорбенты на основе оксида алюминия адсорбируют озон лучше, чем кремнеземные материалы. Среди сорбентов на основе кремнезема повышенной адсорбцией озона отличается высокодисперсный кремнезем – полисорб. Процесс инактивации озона ускоряется в концентрированных суспензиях полисорба.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сорбенты, высокодисперсный кремнезем, полисорб, алюмокремнеземы, энтеросгель, озон, инактивация.

INFLUENCE OF SORBENTS ON STABILITY OF AQUEOUS OZONE SOLUTIONS

I.I. Gerashchenko, O.S. Barylo, V.V. Osipov

NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETS

Summary

Magnitude of adsorption and inactivation rate of ozone in the aqueous suspensions of different sorbents to be applied in medical practice, have been studied. The preparations, based on aluminium oxide, adsorb ozone better in comparison to materials containing silica. Highly dispersed silica – polysorb adsorbs larger amounts of ozone among the preparations based on silica. The process of ozone inactivation is accelerated with the increase of polysorb content in suspension.

KEY WORDS: sorbents, highly-dispersed silica, polysorb, aluminium silica, enterosgel, ozone, inactivation.

Отримано 24.12.2004 р.

Адреса для листування: І.І. Геращенко, вул. Ентузіастів, 35/1, кв. 14, Київ, 02154, Україна.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ПЕТРУШКИ КУЧЕРЯВОЇ (PEYROSELINUM CRISPUM) МЕТОДОМ ГАЗОРІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

А.І. Авраменко

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Для дослідження якісного та кількісного складу ефірної олії плодів і листя петрушки кучерявої використано газорідинний метод. На хроматограмах виявлено 14 сполук в ефірній олії плодів і 20 сполук у листі з найбільшим вмістом р-ментатрієну-1,3,8 і β-феландрену. Фенілпропаноїдна фракція представлена апіолом, міристицином, алілтетра-метоксибензолом, еліміцином. Визначено абсолютний вміст компонентів в ефірній олії плодів і листя петрушки кучерявої.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: петрушка кучерява, плоди, листя, ефірна олія, хроматограми, фенілпропаноїдна фракція.

ВСТУП. Петрушка кучерява – представник родини селерових, широко культивується і відома з давніх часів як пряно-ароматична рослина. Літературні дані щодо складу ефірної олії плодів *Petroselinum crispum* порівняно нечисленні й стосуються сортів, що ростуть у Західній Європі та Південно-Східній Азії [3, 7, 11]. Серед таких досліджень на території колишнього СРСР відомі роботи [3, 7, 8]. При цьому в роботі [3] вивчалась ефірна олія плодів петрушки, що росте в Узбекистані, робота [4, 5] присвячена дослідженню фенілпропаноїдних фракцій ефірної олії.

Ефірна олія петрушки має фізіологічну активність і входить до фармакопей Великобританії та Німеччини як спазмолітичний і діуретичний засіб [6]. Біологічна дія ефірної олії зумовлена наявністю фенілпропаноїдів, перш за все міристицину й апіолу. Вони проявляють спазмолітичну дію, яка підвищує тонус гладеньких м'язів матки, шлунка і сечового міхура [4].

Метою цієї роботи є газохроматографічне вивчення складу ефірної олії плодів і листя петрушки кучерявої, що культивується у південному регіоні України.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Газохроматографічні дослідження проводили з використанням

© А.І. Авраменко, 2005.

газового хроматографа (модель 3700) з вогнеіонізуючим детектором. Застосовували колонку довжиною 2,5 м, заповнену Chromaton N-AV (0,200-0,250 мл), з нанесеною нерухомою рідкою фазою 5 %-SE-30. Вибір фази зумовлений її малою полярністю і високою (до 300 °С) температурною стабільністю. Це дозволяє, з одного боку, елюювати вуглеводні в порядку їх температури кипіння, а з іншого – досліджувати висококиплячу фракцію фенілпропаноїдів. Таким чином, не потрібне проведення попереднього виділення з ефірної олії фенольної фракції, що пов'язане з неминучими втратами при екстрагуванні. Газ-носієм – очищений азот. Швидкість руху газів складає: азоту – 60 мл/хв, водню – 40 мл/хв, повітря – 400 мл/хв.

Хроматограми знімали в режимі програмування температури за схемою 100 °С – 5 хв. – 220 °С – 0 зі швидкістю 5 °С за хвилину. Площі піків, час виходу фіксували за допомогою інтегратора IV-26. Для кількісного визначення елюйованих сполук використовували методи нормалізації і метод стандартної добавки.

Як стандарти використовували реактиви фірми "Fluka", які вносили в певній кількості в ефірну олію, яку аналізували. Для кількісного визначення елюйованих фенілпропаноїдів застосовували близький їм за структурою і властивостями дилапіол фірми "Fluka". Стандарти фенілпропаноїдів (міристицин, апіол, алілтетра-

метоксибензол) одержували за методикою [4], ідентифікуючи їх методами тонкошарової і газової хроматографій.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу ефірної олії плодів петрушки кучерявої наведено на рисунку 1 та в таблиці 1.

Піки 1-9 належали до монотерпенової фракції з найбільшою кількістю α -пінену (11,14 %), β -пінену (12,28 %), β -феландрену (4,67 %). При цьому загальна кількість фракції складала 29,3 %. Наведені в роботах [1, 3, 12] монотерпени лімонен, п-цимол, сабінен нами не були виявлені. Кількість основних компонентів α - і β -піненів, β -феландрену, корелювала з

даними досліджень [1-3]. На хроматограмі був відсутній пік, що належав до р-ментатрієну-1,3,8. Ця сполука, згідно з [14], у великій кількості (до 50 %) міститься в ефірній олії листя петрушки кучерявої, а також у плодах гладколистої [2, 12].

Фенілпропаноїди досліджуваної ефірної олії представлені міристицином, еліміцином, алілтетраметоксибензолом і апіолом. У цій фракції кількість міристицину була домінуючою (61,40 %). Кількість апіолу дорівнювала 4,02 %, алілтетраметоксибензолу – 1,02 %. Це дозволяє віднести даний сорт петрушки до міристициновмісної хемораси [9]. Виявлені відсоткові відношення фенілпропаноїдів відрізнялися від даних як роботи [3] (міристицин – 10,673 %,

Таблиця 1 – Склад ефірної олії плодів петрушки кучерявої

№ за/п	Сполука	Мол. маса	Загальна формула	Клас	Відсотковий	Вміст, в мг/100 г
1	б-туйєн	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,12	0,017
2	б-пінен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	11,14	1,58
3	камфен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,13	0,018
4	в-пінен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	12,28	1,74
5	мірцен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,4	0,057
6	б-феландрен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,14	0,019
7	в-феландрен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	4,67	0,66
8	г-терпінен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,04	0,006
9	терпінолен	136	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,07	0,01
10	міристицин	192	$C_{11}H_{12}O_3$	фенілпроп	61,40	8,7
11	еліміцин*	208	$C_{12}H_{16}O_3$	фенілпроп	4,26	0,63
12	алілтетраметоксибензол	238	$C_{13}H_{18}O_4$	фенілпроп	1,02	0,14
13	в-кадинен*	204	$C_{15}H_{24}$	сексвітерп	0,31	0,04
14	апіол	222	$C_{12}H_{14}O_4$	фенілпроп	4,02	0,58

Примітка. * – ідентифіковано за індексами утримання [10, 13] і мас-спектрами.

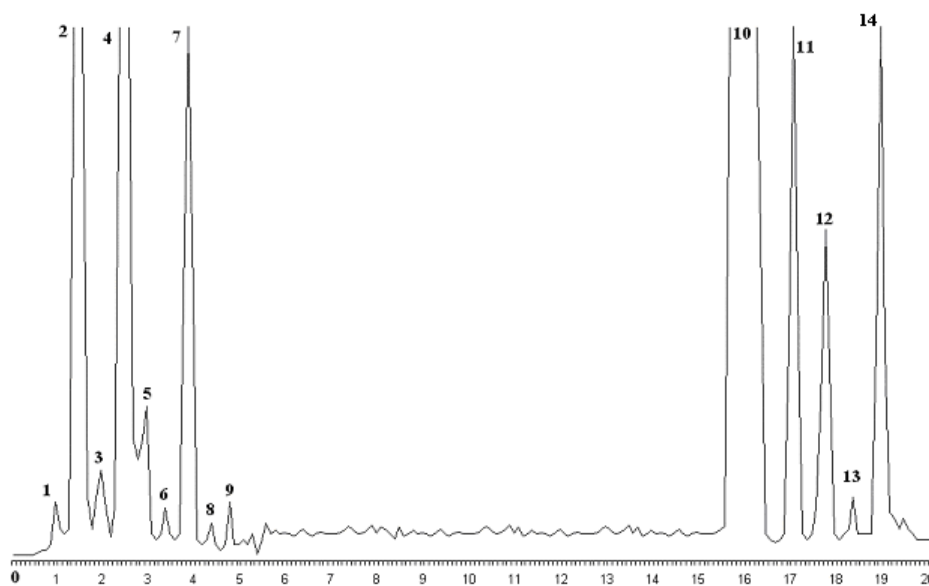


Рис. 1. Хроматограма ефірної олії плодів петрушки кучерявої.

Таблиця 2 – Відсотковий склад компонентів в ефірній олії
листя петрушки кучерявої

№ за/п	Сполука	Загальна формула	Клас	Відсотковий склад.
1	б-туйєн	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,018
2	б-пінен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	3,020
3	камфен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,036
4	в-пінен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	1,515
5	мірцен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	9,620
6	в-феландрен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	18,99
7	г-терпінен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	0,360
8	терпінолен	$C_{10}H_{16}$	монотерпен	9,45
9	р-ментатрієн-1,3,8	$C_{10}H_{14}$	монотерпен	39,66
10	кумінальдегід	$C_{10}H_{12}O$	м. альдегід	0,056
11	не ідентифіковано	–	–	сл.
12	не ідентифіковано	–	–	0,035
13	не ідентифіковано	–	–	0,40
14	цис-каріофіллен	$C_{15}H_{24}$	сексвітерпен	0,13
15	кадинен*	$C_{15}H_{24}$	сексвітерпен	0,35
16	міристицин	$C_{11}H_{12}O_3$	фенілпроп	13,72
17	еліміцин*	$C_{12}H_{16}O_3$	фенілпроп	1,66
18	санталол*	$C_{15}H_{24}O$	сексвіспирт	0,65
19	копаєн*	$C_{15}H_{24}O$	сексвітерпен	0,28
20	апіол	$C_{12}H_{14}O_4$	фенілпроп	0,05

Примітка. * – ідентифіковано за індексами утримання [10, 13] і мас-спектрами

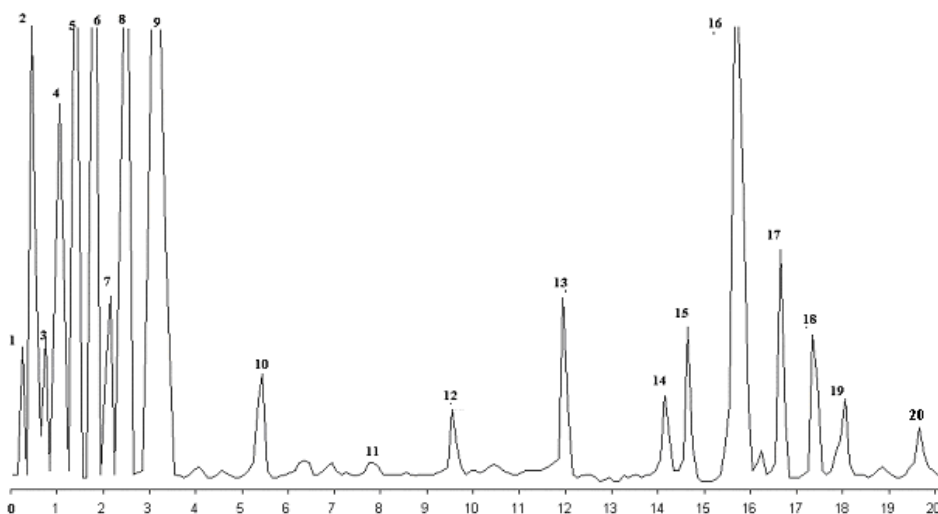


Рис. 2. Хроматограма ефірної олії листя петрушки кучерявої.

апіол – 46,081 %), так і роботи [4] (міристицин – 10,8 %, апіол – 57,6 %), але були близькі до складу угорської ефірної олії плодів петрушки кучерявої [11]. Загальна кількість фенілпропаноїдної фракції досягала 70,7 %.

Методом стандартної добавки було встановлено абсолютну кількість (мг/100 г плодів) наявних в ефірній олії сполук. Дані наведено в таблиці 1. При цьому загальна кількість усіх речовин складала 14,197 мг/100 г плодів.

На рисунку 2 і в таблиці 2 наведено аналогічні результати досліджень ефірної олії, отриманої з листя петрушки кучерявої. Загальна кількість ефірної олії склала 7,43 мг на 100 г сировини. Терпенова фракція на хроматограмі (піки 1-9) якісно була представлена тими ж сполуками, що й ефірна олія плодів. Винятком є велика кількість р-ментатрієну-1,3,8 (39,66 %), не виявленого в ефірній олії плодів. Значно зріс вміст мірцену (9,62 %) і β-фелан-

дрену (18,99 %). Саме ці сполуки, згідно з [7], визначають специфічний аромат листя петрушки.

В ефірній олії листя, як і в плодах, не було виявлено лімонену, описаного в роботі [14] для сортів французької петрушки.

Фенілпропаноїдна фракція ефірної олії листя петрушки кучерявої була представлена піками 16, 17, 20, що відповідали міристицину (13,72 %), еліміцину (1,66 %) і апіолу (0,05 %). На відміну від ефірної олії плодів і листя петрушки гладколистової [1], ефірна олія листя петрушки кучерявої не містить алілтетраметоксibenзолу і до слідової кількості містить апіол. Ефірну олію листя і плодів петрушки кучерявої можна віднести до міристициновмісної.

Методом стандартної добавки визначили абсолютну кількість (мг/100 г сирого сировини)

основних компонентів, котрі склали: для р-ментатрієну-1,3,8 – 3,15 мг, для β-феландрену – 13,50 мг, для міристицину – 8,2 мг.

ВИСНОВКИ. 1. Методом газорідинної хроматографії досліджували якісний і кількісний склад ефірної олії плодів та листя петрушки кучерявої.

2. На хроматограмах ідентифіковано 14 сполук в ефірній олії плодів і 20 сполук в ефірній олії листя петрушки кучерявої, які належать до класів терпенів та фенілпропаноїдів.

3. Виявлені відмінності в якісному і кількісному складі терпенових фракцій пов'язані зі значним збільшенням вмісту р-ментатрієну-1,3,8 і β-феландрену в листі рослини.

4. Фенілпропаноїдні фракції відзначаються переважним вмістом міристицину, відносно високий рівень якого робить перспективним використання даної сировини в медицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко А.И. Газохроматографическое исследование эфирного масла листьев петрушки гладколистной (*Petroselinum latifolium*) // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запорожье, 2004. – **3**, вып. 12. – С. 115-118.
2. Авраменко А.И., Похмелькина С.А., Пряхин О.Р., Доля В.С. Газохроматографическое исследование эфирного масла плодов петрушки гладколистной (*Petroselinum latifolium*) // Запорож. мед. журн. – 2004. – **2**, № 1. – С. 88-90.
3. Алимухамедов С.А., Максудов Н.А., Горячев М.И. и др. Исследование эфирного масла плодов петрушки огородной // Химико-фармацевт. журн. – 1972. – № 9. – С. 15-17.
4. Иванисенко В.Г., Максютин Н.П., Кохановский Н.Ф. и др. Изучение фенилпропаноидов некоторых сортов петрушки огородной физико-химическими методами // Научн. труды ВНИИ Фармации. – 1984. – С. 202-207.
5. Akhtar M.A., Nasir K., Ashaf M. Physicochemical study of essential oil from parsley seeds // J. Natur. Sci. and Match. – 1982. – **22**, № 2. – P. 81-88.
6. British Herbal Pharmacopoeia // Exeter, U.K: British Herbal Medicine Association. – 1996. – P. 146-147.
7. Kasting R. Andersson. Volatile constituents lea-

ves of parsley // J. Phytochemistry. – 1972. – **11**. – P. 2277-2282.

8. Kim Y.H., K.S.Kim. Volatile components of parsley, leaf and seed (*Petroselinum crispum*) // J. of the Korean Agricultural Chemical Soc. – 1990. – **33** (1). – P. 62-67.

9. Lawrence B.M. Progress in essential oils // Peitamer and Flavorist. – 1982. – **6**. – P. 43-49.

10. Masado V. Analysis of essential oils by Gas chromatography and mass-spectrometry // John Wiley and Sons. – New-York-London-Sydney, 1976. – P. 334.

11. Porter N.G. Compositions and Yield of commercial essential oils from Parsley // Flavor and Fragrance Journal. – 1989. – **4** (4). – P. 207-220.

12. Porter N.G., Hood N.D. The recovery of Parsley seed oil // J. Perfumer and Flavorist. – 1985. – **10**. – P. 49-54.

13. Simon I.E., Quinn E.L. Characterization of essential oil of Parsley // J. of the Agricultural and Food Chem. – 1988. – **36** (3). – P. 467-472.

14. Vernon F., Richard H.M. Etudedes constituents Volatils de l'huile essentielle defenille de persil frise (*Petroselinum hortense*, Hoff) // Lebensm, Wiss. Technol. – 1983. – **16**, № 1. – P. 32-35.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ПЕТРУШКИ КУДРЯВОЙ (PETROSELINUM CRISPUM) МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

А.И. Авраменко

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Для исследования качественного и количественного состава эфирного масла плодов и листьев петрушки кудрявой. использован газожидкостный метод. На хроматограммах выявлено 14 соединений в эфирном масле плодов и 20 соединений в листьях с наибольшим содержанием р-ментатриена-1,3,8 и β-фелландрена. Фенилпропановидная фракция представлена апиолом, миристицином, аллилтетраметоксibenзолом, элимицином. Определено абсолютное содержание компонентов в эфирном масле плодов и листьев петрушки кудрявой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: петрушка кудрявая, плоды, листья, эфирное масло, хроматограммы, фенилпропановидная фракция.

GAS-CHROMATOGRAPHIC INVESTIGATION OF ESSENTIAL OIL OF PETROSELINUM CRISPUM

A.I. Avramenko

ZAPORIZHZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

Gas-chromatographic method was used for investigation of qualitative and quantitative composition of essential oil in fruit and leaves of *Petroselinum crispum*. Fourteens compounds in essential oil of fruit and twenty compounds in leaves with the highest content of p-menthatrien-1,3,8 and β-fellandren were identified on the chromatogram. The phenylpropanoid fraction is represented by apiol, myristicin, alliltetramethoxybenzol elimicin. The absolute content of the components in the essential oils was determined.

KEY WORDS: *petroselinum crispum*, fruits, leaves, essential oil, chromatograms, phenylpropanoid fraction.

Отримано 20.04.2004 р.

Адреса для листування: А.І. Авраменко, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.

ПРО ВИКЛАДАННЯ БІОХІМІЇ У ВИЩИХ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ

Ю.Д. Свистун

ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. Д. ГАЛИЦЬКОГО

Важливими напрямками у викладанні біохімії повинні бути посилення індивідуального підходу, застосування активних форм навчання, підвищення ролі самостійної роботи студента. Широке використання нових методів і форм навчання можливе при значному покращанні матеріально-технічної бази навчального процесу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біохімія, вищі медичні заклади, індивідуальний підхід, активні форми навчання, самостійна робота студента.

У результативній навчальній роботі вищої школи завжди органічно переплетені поглиблена підготовка з фундаментальних дисциплін і цільове, направлене на конкретну професійну діяльність вивчення спеціальних дисциплін. Сучасний лікар повинен не тільки знати тонкощі та деталі своєї справи, але й уміти швидко орієнтуватися у зростаючому потоці наукової інформації, бачити перспективу, проявляти високу професійну мобільність. Викладання будь-якого предмета у вищому медичному закладі повинно орієнтуватись на кінцеву мету – підготовку лікаря загального профілю, загальної практики. Медико-біологічні дисципліни своєю фундаментальністю повинні сприяти вирішенню головних і щоденних практичних завдань лікаря. Якщо цього немає, то зростає ймовірність діагностичних помилок, звідси – неправильний вибір лікування, що у кращому випадку продовжує час лікування і збільшує його вартість [7, 8].

Отже, для клініциста важливим є інтегральне знання цих дисциплін, бо тільки воно забезпечує описання і розуміння нормального стану організму, суті хвороби, дії призначеного лікування. Досить часто при обговорюванні шляхів зближення клінічних і фундаментальних дисциплін клініцисти, як правило, віддають перевагу описанню симптомів чи діагностичних ознак, методам їх виявлення. Такий підхід звужує роль і значення медико-біологічних дисциплін, у тому числі й біохімії. Безумовно,

© Ю.Д. Свистун, 2005.

біохімія дає клініці багато діагностичних ознак та методів, але буде помилкою бачити в цьому суттєву роль або головне значення даної дисципліни в медичній освіті. Тому важливим є оволодіння студентом-медиком ґрунтовними знаннями з біохімії у [3, 4].

Основними напрямками у навчальному процесі повинні бути посилення індивідуального підходу, застосування активних форм навчання, підвищення ролі самостійної роботи студента. Ці методи навчання дозволяють студенту виробити навички застосування отриманих знань при подальшому навчанні у ВНЗ, а потім і в лікарській діяльності. На жаль, у житті маємо картину, далеку від ідеальної. Вища школа пішла по шляху збільшення числа студентів у групах до 14-16 замість 8-10, підвищення завантаженості навчальним процесом викладачів до 900-1000 годин (при 200-300 за кордоном), зниження освітнього рівня студентів, в основному за рахунок платного навчання і заочної форми навчання у студентів-фармацевтів, неясної перспективи працевлаштування, низької заробітної плати викладачів, що звичайно, відображається на ефективності роботи як викладачів, так і студентів [1, 5, 6].

Найбільші труднощі у студентів викликають виділення в навчальному матеріалі ключових моментів, встановлення логічних зв'язків між ними, виявлення міждисциплінарних відношень і зв'язків з майбутньою професійною діяльністю. Небагато студентів (в основному це здібні й обдаровані молоді люди) у межах часу, який

відведений навчальним планом, може отримати ґрунтовні знання без застосування спеціальних форм і методів навчання, без активної допомоги викладача. Допомога викладача проявляється не тільки на занятті, але і при розробці спеціальних навчальних посібників, методичних матеріалів. Які ж форми і засоби навчання можуть стимулювати підготовку студента? Їх суть зводиться до того, що зміст навчання перетворюють у навчальні проблемні й ситуаційні задачі, та до їх вирішення. За багаторічну діяльність кафедри біохімії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького її співробітники підготували і видали друкарським способом різноманітні навчально-методичні матеріали для практичних занять, самостійної роботи, ситуаційні задачі, контрольні тести. Ці матеріали служать для індивідуалізації потоку навчальної інформації, максимально повно і з користю забезпечують використання навчального часу навіть у групах з великим числом студентів. Такий метод навчання є активним у тому розумінні, що тут поєднується робота викладача і студента при вирішенні задач. Розв'язування задач – це проблема мислення, напруження думок, а не запам'ятовування. Отримані таким шляхом знання є активними, оскільки студент вчиться застосовувати їх для набуття нових знань, а також для прийняття рішень у практичній діяльності. На кафедрі є тестові питання різних типів, які поповнюються та обновлюються, зокрема такі: питання на вибір правильної відповіді із запропонованих, питання на вибір правильної комбінації відповідей, питання зіставлення, тобто до ряду

питань відібрати правильні відповіді із запропонованих. Але потрібно пам'ятати, що тестові завдання дають можливість перевіряти тільки знання фактичного матеріалу, тобто орієнтовані на пам'ять. Для активного засвоєння матеріалу, при отриманні нових знань застосовують ситуаційні задачі. Їх особливість полягає в тому, що в пам'яті студента немає прямої відповіді на проблему, але є інформація для її вирішення. Як видно, активне навчання означає отримання нових знань на основі активізації попередніх. Отже, подальше навчання можливе лише при доброму засвоєнні попереднього матеріалу. Тому необхідний постійний контроль, який дозволяє викладачу і студенту слідкувати за засвоєнням матеріалу. У великих за кількістю студентів групах дана робота можлива тільки при широкому використанні автоматизованих методів контролю, а це під силу далеко не всім вищим медичним закладам [2, 9].

Знання в галузі біохімії потрібні й можуть бути використані, коли множинні зв'язки з іншими медико-біологічними та клінічними дисциплінами у системі підготовки студента-медика міцні. Це важливо і для мотивації вивчення біохімії, і для формування професійного інтересу. Узагальнюючи сказане, робимо висновок, що широке застосування нових методів і форм навчання можливе при значному покращанні матеріально-технічної бази навчального процесу, розширенні науково-дослідної роботи на кафедрі та активній участі у ній студентів, зменшенні педагогічного навантаження на викладача та кількості студентів у навчальній групі. Усе це суттєво змінить якість підготовки студента-медика.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про комплексні заходи щодо впровадження сімейної медицини в систему охорони здоров'я // Постанова Кабінету Міністрів України № 989 від 20.06.2000.
2. Москаленко В.Ф., Вороненко Ю.В., Вітенко І.С. Стан і проблеми підготовки медичних та фармацевтичних кадрів в Україні // Мед. освіта. – 2001. – № 4. – С. 5-13.
3. Ковальчук Л.Я. Впровадження сучасних технологій у навчальний процес // Мед. освіта. – 2000. – № 1. – С. 18-20.
4. Ковальчук Л.Я. Основні тенденції розвитку світової вищої школи. Впровадження сучасних технологій у навчальний процес Тернопільської держав-

ної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського: досягнення і перспективи // Мед. освіта. – 2000. – № 2. – С. 5-11.

5. Мисула І.Р. Оптимізація навчального процесу в Тернопільській медичній академії в умовах сьогодення // Мед. освіта. – 1999. – № 1. – С. 44-47.

6. Мисула І.Р., Файфура В.В. Самостійна робота студентів та її вдосконалення // Мед. освіта. – 2002. – № 1. – С. 14-16.

7. Гонський Я.І., Шершун Г.Г., Корда М.М. та ін. Проблеми викладання біохімії у вищій медичній школі // Мед. освіта. – 1999. – № 1. – С. 65-67.

8. Дон О.М. Врахування індивідуальних особливостей студентів при виборі методів навчання //

Психолого-педагогічні проблеми підготовки кадрів в системі ступеневої освіти // Матер. наук.-практ. конф. – К. – 1999. – С. 62-70.

9. Шершун Г.Г., Корда М.М., Гонський Я.І. та ін. Шляхи подальшого вдосконалення викладання біохімії у медичному ВНЗі // Мед. освіта. -2002. – № 4. – С. 17-19.

О ПРЕПОДАВАНИИ БИОХИМИИ В ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Ю.Д. Свистун

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

Важными направлениями в преподавании биохимии должны быть усиление индивидуального подхода, применение активных форм учёбы, повышение роли самостоятельной работы студента. Широкое использование новых методов и форм учёбы возможно при значительном улучшении материально-технической базы учебного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биохимия, высшие медицинские учреждения, индивидуальный подход, активные формы учёбы, самостоятельная работа студента.

ON BIOCHEMISTRY TEACHING IN HIGHER MEDICAL ESTABLISHMENTS

Yu. D. Svystun

LVIV STATE MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

Intensification of individual approach, application of active teaching forms, promotion of the role of independent student's work should be an important direction in biochemistry teaching. Wide implementation of new educational methods and forms is possible only at considerable improvement of material and technical base of educational process.

KEY WORDS: biochemistry, higher medical establishments, individual approach, active teaching forms, independent student's work.

Отримано 20.12.2004 р.

Адреса для листування: Ю.Д. Свистун, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69а, Львів, 79010, Україна.

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТУ "ЕНОАНТ" НА ПРОЦЕСИ АТЕРОГЕНЕЗУ ПРИ М'ЯЗОВО-ЕМОЦІЙНОМУ НАПРУЖЕННІ У ЩУРІВ

Л.М. Вороніна¹, А.Л. Загайко¹, А.О. Самохін¹, В.І. Мізін²

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ¹
ЗАО "УКРПРОФЗДРАВНИЦЯ", ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО "ЯЛТАКУРОРТ", ЯЛТА²

Проведено вивчення впливу різних доз поліфенольного концентрату "Еноант", отриманого з винограду культурного, який вводили разом зі спиртом, на показники, що характеризують розвиток реакцій атерогенезу. Встановлено, що досліджуваний поліфенольний концентрат здатний попереджувати зміни, що підвищують ризик розвитку атеросклерозу. Найбільш ефективною виявилась доза 0,07 мл концентрату на 100 г маси тіла.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліфеноли, м'язово-емоційне напруження, ліпіди, ліпопротеїни, еластаза, атерогенні зміни.

ВСТУП. Останнім часом усе більше уваги приділяють здатності помірних доз виноградних вин та інших продуктів переробки винограду попереджувати розвиток метаболічних зрушень, які лежать в основі багатьох патологічних процесів. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про зв'язок між вмістом поліфенолів в їжі та розвитком атеросклеротичних ушкоджень судин. Одним із факторів, що мають здатність значно підвищувати ризик розвитку атеросклерозу, є емоційний стрес. На сьогодні найбільш доведеними є дві теорії розвитку атеросклерозу: ліпідна гіпотеза та гіпотеза хронічного ураження ендотелію [10]. Згідно з ліпідною гіпотезою провідна роль належить зміні співвідношення між фракціями ліпопротеїнів сироватки крові та ступенем ушкодження їх молекул, а за теорією хронічного ураження ендотелію – зміні активності ендотеліальних клітин, порушенню обміну фібрилярних білків та протеолітичних ферментів. Ушкодження ендотелію має місце на всіх стадіях розвитку атеросклерозу, і саме ушкоджений ендотелій, на думку деяких авторів, є основним джерелом утворення модифікованих ліпопротеїнів [16]. Виходячи з цього, метою даної роботи було дослідження впливу спиртових розчинів поліфенольного екстракту "Еноант",

отриманого з винограду культурного, на вміст Апо-В ліпопротеїнів печінки, загальних ліпідів, загального холестеролу, Апо-В ліпопротеїнів сироватки крові та кількість дієнових кон'югат в Апо-В ліпопротеїнах сироватки крові, вміст ліпопротеїнів високої густини в сироватці крові, а також на активність еластази в сироватці крові та аорті щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використовували 63 безпородних щурів-самиць масою 180-220 г, яких утримували у віварії Національного фармацевтичного університету. Тваринам протягом 21 доби щоденно перорально вводили спирт у дозі, що відповідала 30 мл спирту на людину масою 70 кг, а також поліфенольний екстракт "Еноант" у розрахунку 0,01, 0,03, 0,05, 0,07, 0,1 та 0,15 мг поліфенолів на 100 г маси тіла. Поліфенольний концентрат був наданий Інститутом винограду і вина "Магарач" (м. Ялта). Контрольним тваринам вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. М'язово-емоційне напруження викликали шляхом іммобілізації щурів на животі протягом 3 год [1]. Тварин декапітували через 3 год після іммобілізації. Кров збирали для отримання сироватки. Печінку перфузували холодним середовищем виділення (0,25 М сахароза в 0,025 М трис-НCl, рН= 7,5), гомогенізували в гомогенізаторі Потера з розрахунку 1 г печінки

© Л.М. Вороніна – д.біол.н., проф., А.Л. Загайко – к.біол.н., А.О. Самохін – к.біол.н., В.І. Мізін – к.мед.н., 2005.

у 2 мл середовища виділення. Смужки аорти гомогенізували в 0,05 М натрій-фосфатному буфері (рН=6,5) при 4 °С. Гомогенати центрифугували (3500 g, 15 хв) і супернатант використовували для біохімічного аналізу. Всі маніпуляції з тваринами виконували під хлоралозоуретановим наркозом [4]. Дослідження проводили відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

Вміст загальних ліпопротеїнів і апо-В-ліпопротеїнів у сироватці крові й цитозолі печінки визначали турбідиметричним методом [5]. Вміст триацилгліцеринів – за реакцією формальдегіду, що утворився при окиснюванні гліцерину [6], із солянокислим фенілгідрозином.

Вміст холестеролу – за реакцією з хлорним залізом (розчиненим в ортофосфорній кислоті) [6]. Концентрацію загальних ліпідів визначали за допомогою стандартного набору Eagle Diagnostics (США) – реакція з ваніліновим реактивом.

Кількість дієнових кон'югат [3] визначали в гептан-ізопропанольних екстрактах. Вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 232 нм.

Активність еластази визначали за швидкістю розщеплення хромогенного субстрату (БОК-аланін-р-нітрофеніловий ефір) [2].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У тварин з м'язово-емоційним напруженням спостерігаються зміни досліджуваних показників, що підвищують ризик розвитку атеросклерозу (табл. 1). Так, зростає рівень загальних ліпідів, загального холестеролу, Апо-В ліпопротеїнів, дієнових кон'югат у складі Апо-В ліпопротеїдів та активність еластази в сироватці крові, знижується вміст Апо-В ліпопротеїнів, у гомогенаті печінки, що свідчить про викид їх із печінки в кров, підвищується активність еластази в аорті.

Еластинові волокна є одним із головних компонентів судин, що витримують значні зміни кров'яного тиску, їх деструкція має важливе значення у втраті тонуусу судин та розвитку атеросклерозу [14]. Розщеплення сполучнотканних білків значною мірою опосередковується матриксними металопротеїназами, до яких належать і чотири ферменти, що здатні розщеплювати еластин: MMP-9 та MMP-2, матрилізин (MMP-7) і макрофагальна еластаза (MMP-12) [8, 9, 17]. Ушкоджені еластинові волокна сприяють відкладенню ліпідів в артеріальних стінках [12, 13]. Еластин із місць атеросклеротичних уражень містить більше холестерину та менше тригліцеридів і фосфо-

Таблиця 1 – Вплив попереднього введення різних доз поліфенольного концентрату "Еноант" разом із етиловим спиртом на розвиток реакцій атерогенезу при м'язово-емоційному напруженні (M±m, n=6)

Показники	Інтакт	Стрес	Стр+Сп	Стр+Сп +E(0,01)	Стр+Сп +E(0,03)	Стр+Сп +E(0,05)	Стр+Сп +E(0,07)	Стр+Сп +E(0,1)	Стр+Сп +E(0,15)
Гомогенат печінки									
Апо-В-ліпо- протеїни, мг/г	6,06± 0,17	2,90± 0,26*	4,11± 0,18*	2,11± 0,11*	3,32± 0,09*	3,92± 0,25*	4,71± 0,17*	5,06± 0,26	5,83± 0,13
Сироватка крові									
Загальні ліпіди, мг/мл	3,36± 0,07	5,63± 0,12*	5,89± 0,08*	5,69± 0,06*	5,30± 0,05*	4,82± 0,15*	3,51± 0,08	3,44± 0,09	3,58± 0,15
Загальний холе- стерол мг/мл	0,55± 0,03	0,77± 0,05*	0,49± 0,07	0,46± 0,05	0,54± 0,04	0,40± 0,01*	0,55± 0,09	0,55± 0,03	0,56± 0,02
ЛВГ, мг/мл	0,96± 0,05	0,88± 0,02	0,93± 0,02	1,00± 0,06	1,02± 0,07	0,91± 0,05	1,81± 0,03*	1,23± 0,06*	1,32± 0,04*
Апо-В-ЛП, мг/мл	1,32± 0,05	1,55± 0,03*	1,73± 0,05*	1,84± 0,05*	1,48± 0,06	1,44± 0,03	1,18± 0,05	1,41± 0,02	1,64± 0,04*
Дієнові кон'ю- гати Апо-В-ЛП, нмоль/мл	21,52± 1,21	39,99± 1,12*	28,11± 0,34*	28,99± 0,14*	29,35± 0,80*	28,81± 1,30*	23,91± 0,51	20,60± 1,43	28,27± 1,35*
Еластаза мкмоль/хв·мг білка	2,58± 0,11	4,49± 0,21*	2,93± 0,10*	3,52± 0,14*	3,41± 0,43	2,94± 0,06	2,77± 0,24	2,10± 0,18	2,55± 0,11
Гомогенат аорти									
Еластаза мкмоль/хв·мг білка	33,0± 1,2	64,1± 7,8*	49,7± 2,8*	27,58± 2,7	30,75± 1,2	23,45± 2,9	21,54± 0,83	35,63± 1,2	35,6± 1,16

Примітка. * – зміни достовірні відносно контролю (p≤0,05).

ліпідів, аніж еластин із неушкоджених судин. Результати експериментальних досліджень на тваринах та клінічні дослідження свідчать про те, що зростання активності еластази корелює зі ступенем атеросклеротичного ураження аорти. Окрім того, для еластази показана здатність брати участь в утворенні ангіотензину-II, який є сильним судинозвужувальним пептидом, збільшення рівня якого корелює з підвищенням ризику розвитку атеросклерозу [15].

Здатність синтезувати еластазоподібні протеїнази показана для нейтрофілів, макрофагів, гладеньком'язових клітин, фібробластів, тромбоцитів та ендотеліальних клітин [8]. Хоча в крові міститься потужна система інгібіторів протеолітичних ферментів, виявлено протеїнази з еластазоподібною дією, переважно металопротеїнази, що є нечутливими до основних інгібіторів протеїназ. До того ж активовані макрофаги та нейтрофіли здатні продукувати активні форми кисню, що інактивують інгібітори протеїназ [14].

У групі тварин, які отримували поліфенольний екстракт, спостерігалась нормалізація досліджуваних показників і найближчою до контрольних значень була група, яка отримувала поліфенальний "Еноант" у дозі 0,07 мл (табл. 1). У цій групі також мав місце найбільший вміст ліпопротеїнів високої густини, які є антиатерогенними ліпопротеїнами.

Попередження активації еластази може бути як наслідком безпосередньої дії поліфенолів [11], так і результатом їх впливу на шляхи утворення активних форм металоеластаз. Так, показано, що тромбін бере участь в утворенні активних форм металопротеїназ, а поліфеноли червоного вина зменшують здатність тромбіну активувати молекули металопротеїназ [7].

ВИСНОВОК. Поліфенольний концентрат "Еноант" здатний попереджувати атерогенні зміни при м'язово-емоційному напруженні. Найбільш ефективною є доза 0,07 мл на 100 г маси тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Під ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Левицкий А.П., Стефанов А.В. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов. – К.: Авиценна, 2002. – 15 с.
3. Романова Л.А., Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С. 64-66.
4. Сидорьяк Н.Г. Изменения транспорта кислорода в организме при гемической гипоксии: Автореф. дисс... канд. биол. наук. – К., 1985. – 20 с.
5. Справочник по лабораторным методам исследований / Под ред. Л.А. Даниловой. – С.Пб.: Питер, 2003. – 736 с.
6. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. – М.: Высшая школа, 1986. – 231 с.
7. Bedoui J., Schini-Kerth V.B. Thrombin induces the expression of pro-MMP-2 and its conversion to MMP-2 in vascular smooth cells: both responses are inhibited by red wine // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Suppl. 1. Abstract number. – P. 682.
8. Curci J.A., Liao S., Huffman M.D. Expression and Localization of Macrophage Elastase (Matrix Metalloproteinase-12) in Abdominal Aortic Aneurysms // *J. Clin. Invest.* – 1998. – **102**, № 11. – P. 1900-1910.
9. Dollery C.M., Owen C.A. Neutrophil elastase in human atherosclerosis plaques: production by macrophages // *Circulation.* – 2003. – **107**, № 22. – P. 2829-2836.
10. Fayad Z.A., Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque // *Circulation Research.* – 2001. – № 89. – P. 305-320.
11. Kandaswami M.C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacological Reviews.* – 2000. – **52**, № 4. – С. 673-751.
12. Lee W.L., Downey G.P. Leukocyte Elastase // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – **164**, № 5. – P. 896-904.
13. Matsumoto S., Kobayashi T., Katoh M. Expression and localization of matrix metalloproteinase-12 in the aorta of cholesterol-fed rabbits // *American J. Pathology.* – 1998. – **153**. – P. 109-119.
14. Talmud P.J., Martin S., Steiner G. Progression of atherosclerosis is associated with variation in the alpha-antitrypsin gene // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 2003. – **23**. – P. 644-665.
15. Santos F., Caprio M.A., Oliveira E.B. Functional role, cellular source, and tissue distribution of rat el-

stase-2, an angiotensin II-forming enzyme // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – **285**. – P. H775-H783.

16. Tedgui Z. Mallat. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // Circulation Research. – 2001. –

№ 88. – P. 877-894.

17. Zureik M., Robert L., Courbon D. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques // Circulation. – 2002. – **105**. – P. 2638-2645.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТА "ЭНОАНТ" НА ПРОЦЕССЫ АТЕРОГЕНЕЗА ПРИ МЫШЕЧНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ У КРЫС

Л.М. Воронина¹, А.Л. Загайко¹, А.А. Самохин¹, В.И. Мизин²
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ¹
РАО "УКРПРОФЗДРАВНИЦА", ДОЧЕРНЕЕ ПРЕДПРИЯТИЕ "ЯЛТАКУРОРТ", ЯЛТА²

Резюме

Проведено изучение влияния различных доз полифенольного концентрата "Эноант", полученного из винограда культурного, вводимого вместе со спиртом, на показатели, которые характеризуют развитие реакций атерогенеза. Установлено, что исследуемый полифенольный концентрат способен предупреждать изменения, повышающие риск развития атеросклероза. Наиболее эффективной оказалась доза 0,07 мл концентрата на 100 массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полифенолы, мышечно-эмоциональное напряжение, липиды, липопротеины, эластаза, атерогенные изменения.

POLYPHENOLIC CONCENTRATE "ENOANT" INFLUENCE ON ATHEROGENESIS PROCESSES UNDER NERVOUS-MUSCLE STRAIN IN RATS

L.M. Voronina¹, A.L. Zagayko¹, A.O. Samokhin¹, V.I. Mizin²
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV¹
JSC "UKRPROFZDRAVNYTSIA", BRANCH ESTABLISHMENT "YALTAKURORT", YALTA²

Summary

The study of polyphenol concentrate "Enoant" influence, administered together with ethanol, on the development of atherogenesis reactions has been carried out under muscle-emotional strain in rats. It was found out that investigated polyphenol concentrate is able to prevent changes which increase the risk of atherosclerosis development. The most effective was a dose 0,07 ml on 100 g of body weight.

KEY WORDS: polyphenols, muscle-emotional strain, lipids, lipoproteins, elastase, atherogenic changes.

Отримано 25.01.2005 р.

Адреса для листування: Л.М. Вороніна, НФаУ, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

І.З. Кернична, Л.С. Фіра

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Проведено огляд літературних даних з вивчення хімічного складу, фармакологічних властивостей і використання органів калини звичайної з метою створення біологічно активних субстанцій та застосування їх за різних патологічних станів, вказано ареал поширення та періоди заготівлі рослинної сировини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: калина звичайна, глікозид вібурнін, офіцинальна лікарська сировина, галенові препарати.

Калина звичайна – *Viburnum opulus l.*

Родина жимолостеві – *Caprifoliaceae*

Незважаючи на бурхливий розвиток хімії і зростання кількості нових, дедалі ефективніших синтетичних лікарських препаратів, антибіотиків, лікарські рослини продовжують займати значне місце в арсеналі лікувальних засобів.

Препарати рослинного походження характеризуються малою токсичністю і незначним алергічним впливом порівняно із синтетичними сполуками.

Об'єктом наших досліджень є калина звичайна – *Viburnum opulus L.*, яка з давніх-давен славиться лікувальними властивостями.

Наукова назва роду *Viburnum* походить від латинського слова "viere" (гнучкий пагінець) – в'язати, плести [17]. Видова назва "opulus" – давньолатинська назва одного з видів клена через схожість листя калини з листям клена [5]. Ентомологією української назви є слов'янське слово "каль" – калений, багрянний.

Морфобіологічні особливості. Це гіллястий кущ або невелике деревце (заввишки 2-4 м). Молоді пагони вкриті зеленувато-сірою або жовто-бурою, голою, гладенькою, місцями з невеликими сочевичками корою, товщина якої близько 2 мм [7]. Листки супротивні, широко-яйцеподібні, три-п'ятилопатеві, з яйцеподібними гострими лопатями, зверху – голі, знизу листової пластинки – бархатистоопушені, завдовжки 5-10, завширшки 5-8 см, черешки листків мають булавоподібні залозки біля основи листової пластинки і сидячі тарілчасті залозки на її верхівці. Квіти білі, в зонтикопо-

дібних волотях, віночок зрослопелюстковий, п'ятироздільний. Крайові квіти суцвіття не плідні, з коротким, порівняно великим пласким віночком, неоднаковими лопатями. Серединні – двостатеві, дзвоникоподібні, з п'ятьма тичинками та однією маточкою з трьох плодolistків і нижньою зав'яззю. Плоди кулясті, сплюснуті з обох боків, блискучі кістянки діаметром 8-12 мм мають малопомітний залишок стовпчика і чашолистків; у м'якоті плода знаходиться одна плоска серцеподібна округла кісточка; колір плодів – жовтогарячо-червоний або темно-червоний, колір кісточок – світло-бурий. Цвіте у травні-червні. Плоди досягають у серпні-вересні [5, 13].

Поширення. В Україні калина зустрічається майже на всій території: розсіяно зростає переважно в поліських та лісостепових районах, рідше – у лісах Карпат, гірського Криму, в степу росте тільки на берегах річок і в мокрих балках [1, 11, 16]. За межами України калина звичайна поширена в Європі, Північній Америці, Північній Африці та Азії [8, 12]. Рід калина нараховує близько 200 видів.

Типовими місцями зростання калини є сирі та вологі чагарники, заплавні ліси, долини, яри. У природних умовах заростей не утворює, зростає поодинокі, рідше – невеликими скупченнями. Віддає перевагу освітленим ділянкам: узліссям, галявинам; у затінку зменшується яскравість цвітіння та плодоношення; культивується у парках, садах [10].

Природні ресурси калини звичайної в Україні обмежені. Їх зменшення зумовлене головним чином скороченням площі ценоекотопів, при-

датних для зростання даного виду під впливом осушення заплавл. Лімітовані заготівлі кори допустимі в Правобережному Поліссі, Лісостепу та Карпатах.

Запаси плодів значно більші, ніж кори, їх заготівля не завдає шкоди рослинам. Характерною особливістю калини є її здатність давати великий врожай плодів щороку при оптимальних умовах зростання.

Вид знаходиться під регіональною охороною на території Дніпропетровської області.

Лікарська рослинна сировина. Офіційною лікарською сировиною калини звичайної є кора (*Cortex Viburni*) (ДФ XI, ст.4) і плоди (*Fructus Viburni*) (ДФ XI, ст.ФС 42 – 611-89).

Кору стовбурів та гілок збирають навесні, під час руху соку, до розпускання бруньок, коли вона легко відділяється від деревини. Зібрану кору підв'ялюють на повітрі, потім висушують у сушарці при температурі 50-60 °С або під наметом на відкритому повітрі. При сушінні сировину час від часу перегортають та слідкують за тим, щоб частини кори не накладалися одна на одну, інакше сировина пліснявітиме та загине. Сушіння вважають закінченим, коли сировина при згинанні легко, з тріском ламається [5]. Вихід сухої сировини становить 38-40 %. Строк придатності – 4 роки.

Плоди збирають у вересні-жовтні, коли вони повністю достигнуть. Сушать їх у затінку на вільному повітрі або в сушарках при температурі 50-60 °С. Сухі плоди обмолочують, сортують, відділяючи гілочки і плодоніжки.

Квіти використовують лише в народній медицині. Збирають їх під час цвітіння рослини, звільняють від гілочок і квітконіжок, швидко сушать у затінку [7].

Хімічний склад. Лікувальні властивості рослин залежать від наявності в них комплексу різноманітних за хімічною структурою і терапевтичною дією речовин.

Вперше дані про хімічний склад кори калини звичайної зустрічаються в працях Kramera. У 1844 р. він виділив гірку речовину, яку назвав вібурнін. Пізніше Van Allen в 1880 і Shennan в 1897 р. виділили з кори калини сливоподібної гіркий глікозид вібурнін, який мав сильні спазмолітичні й кровоспинні властивості при маткових кровотечах. Подібний глікозид було виділено з листків *V. timus*, *V. rufidulum* Raf., *V. alnifolium* Marsh, *V. trilobum* L., а також із плодів *V. opulus* [4]. Результати проведених фармакологічних і клінічних досліджень виділеного глікозиду показали високу його фармакологічну активність – посилене скорочення серця і тону м'язів матки [3, 18]. Глікозид вібурнін було виділено у вигляді оранжево-жовтого

аморфного порошку з температурою плавлення 65-72 °С. Він має гіркий смак і специфічний запах валеріанової кислоти. При гідролізі одні автори одержали глюкозу, інші – манозу й органічні кислоти: мурашину, оцтову, валеріанову та ізовалеріанову; аглікон отримано у вигляді маслянистої рідини [4].

У корі також виявлено сапоніни тритерпенової структури (близько 7 %), смоли (близько 6,5 %), глікозид вібурнін, дубильні речовини (близько 2 %), філохінони, холиноподібну речовину (20 мг/100 г), органічні кислоти: оцтову, мурашину, ізовалеріанову, капронову тощо [14].

Плоди містять аскорбінову кислоту, інвертний цукор (близько 32 %) [16], флавоноїди (кверцетин, кемпферол, пеонозид тощо), біофлавоноїд аментофлавонол, аспарагін, дубильні, пектинові й барвні речовини, β-каротин, органічні кислоти, мікро- та макроелементи [7]. У плодах є високий вміст калію, кальцію, магнію, заліза, марганцю, міді та цинку. Встановлено здатність плодів калини нагромаджувати селен. Виявлено також нікель, бром, стронцій та йод [8].

У квітах є флавоноїди, органічні кислоти, вітамін С та ефірна олія [7].

У листках містяться зола (14,40 %), макроелементи – К, Са, Mg, мікроелементи – Fe, Mn, Cu, Zn, Co, Mo, Cr, Al, Ba, Se, Ni, Sr, Pb, В. Не знайдено Cd, V, Li, Au, Ag, I, Br [15].

У насінні виявлено жирну олію (близько 20 %) [14], яка містить 0,25 % міристинової, 1,5 % пальмітинової, 0,63 % пальмітоолеїнової, 0,6 % стеаринової, 46,71 % олеїнової та 50,14 % ліноленової кислот [2]. За даними В.Д. Іванова і співавторів, жирнокислотний склад ліпідів насінин калини дещо інший і містить 0,3 % міристинової, 4,3 % пальмітинової, 2,3 % стеаринової, 34,6 % олеїнової, 56,8 % ліноленової та незначну кількість лінолевої, лігноцеринової, церотинової, арахідонової та бегенової кислот [4]. Даних про гліколіпідний та фосфоліпідний склад олії калини в науковій літературі нами не знайдено.

Фармакологічні властивості й використання. Галенові препарати калини проявляють кровоспинну і слабку сечогінну дії, мають в'язучу та заспокійливі властивості, посилюють тонус м'язів матки, збільшують тривалість дії снодійних засобів. Як кровоспинний засіб препарати кори калини використовують при маткових кровотечах, особливо в клімактеричний період [3]. Така дія кори зумовлена наявністю глікозиду вібурніну, який має судинозвужувальну дію. Препарати з кори застосовують також при судомогах та істерії [21]. Зовнішньо відвар кори (1:20) служить для

промивань, обробки ран і виразок, полоскання рота і горла [19].

Плоди калини застосовують у медицині із середньовіччя. Перші згадки про її цілющі властивості з'явилися у травниках Гільдєргарди та Альберта Великого [3].

Плоди калини (свіжі, перетерті з цукром, сік) вживають при нервовому збудженні, гіпертонії, атеросклерозі, кашлі, охриплості, хворобах печінки. Сік калини звичайної використовують при раку молочної залози, гіпоацидних гастритах, анемії, набряках, нервових розладах, для профілактики виникнення злоякісних утворів при гастритах з пониженою кислотністю, поліпозі шлунка. Місцево – при екземі, фурункулах, для відбілювання шкіри обличчя [19].

Експериментально встановлено, що плоди *Viburnum opulus* мають бактерицидну та фітонцидну дію і проявляють сильно виражений інгібуючий вплив на трихомонади та лямблії [6]. Вони також згубно впливають на черевно-

тифозну та дизентерійну палички. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що екстракти з плодів мають кардіотонічну дію, подібну до дії препаратів наперстянки [9].

У Франції настій із ягід і свіжі ягоди використовують при захворюваннях шлунка. У Болгарії кору застосовують у вигляді відвару й екстракту, в гінекологічній практиці – як кровоспинний і антисептичний засіб. У болгарській народній медицині використовують відвар із квітів при болях в шлунково-кишковому тракті й ділянці матки, проносі та як діуретичний засіб [20].

ВИСНОВОК. Таким чином, широка розповсюдженість калини та надзвичайно великий спектр дії на організм спонукають до подальшого вивчення хімічного складу різних органів та їх властивостей з метою створення нових субстанцій і біологічно активних добавок, які проявляли б ефективний вплив на процеси метаболізму при різних патологічних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. – М.: ГУГК, 1980. – С. 243.
2. Березовиков П.Д. Вопросы хранения и оценка качества плодоовощных товаров: Сб. тр. – М., 1981. – С. 104-108.
3. Зузук Б.М., Роговська Л.Я., Штокало М.Р. Плоди калини – перспективна лікарська сировина // Фармацевт. журн. – 1995. – **3**, № 5-6. – С. 72-75.
4. Иванов В.Д., Ладыгина Е.Я. Химический состав различных видов калины (*Viburnum L.*) // Фармация. – 1984. – **2**, № 1. – С. 65-70.
5. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Х.: Прапор, 2000 – С. 332-334.
6. Коцкович Р.П. Антимикробные свойства некоторых растений // 8-е совещание по проблеме фитонцидов. – К., 1979. – С. 39.
7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Заред. А.М. Гродзінського. – К., 1989. – С. 191-192.
8. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. и др. Почему растения плачут. – М.: Наука, 1989. – 256 с.
9. Максютин Н.П. Растительные лекарственные средства. – К.: Здоров'я, 1985. – 280 с.
10. Мінарченко В.М., Тимченко І.А. Атлас лікарських рослин України. – К.: Фітосоціоцентр, 2002. – С. 78-79.
11. Перевозченко И.И., Заверуха Б.В., Андриенко Т.Л. Лекарственные растения. – К.: Урожай, 1991. – С. 69-70.
12. Солодухин Е.Д. Калина. – М.: Лес. пром-сть, 1986. – 77 с.
13. Ткаченко Н.М., Сербін А.Г. Ботаніка: Підручник. – Х.: Основа, 1997. – С. 321-322.
14. Товстуха Е.С. Фітотерапія. – К.: Здоров'я, 1990. – С. 69-71.
15. Универсальная энциклопедия лекарственных растений // Сост. И.Н. Путырский, В.Н. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом, 2000. – С. 152-155.
16. Чопик В.И., Дудченко Л.Г., Краснова А.Н. Дикорастущие полезные растения Украины. – К.: Наук. думка, 1983. – С. 126-127.
17. Этимологический словарь лекарственного сырья и препаратов / Под ред. А.Н. Кудрина. – М.: Медицина, 1973. – 92 с.
18. Kavalko J. Hisorise ziolowe. – Warszawa, 1984. – 412 s.
19. <http://grigaonline.narod.ru/roslini/indexr9.htm>.
20. <http://kastaneda.nm.ru/kovaleva/g8d33.htm>.
21. <http://www.uroweb.ru/catalog/fito/kalina.htm>.

КАЛИНА ОБЫЧНАЯ – ПЕРСПЕКТИВА ИЗУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

И.З. Керничная, Л.С. Фира

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Проведен обзор литературных данных по изучению химического состава, фармакологических свойств и использования органов калины обычной с целью создания биологически активных субстанций и применения их при различных патологических состояниях, указаны ареал распространения и периоды заготовки растительного сырья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: калина обыкновенная, гликозид вибурнин, официальное лекарственное сырье, галеновые препараты.

VIBURNUM OPULUS – PERSPECTIVE OF STUDY AND USE

I.Z. Kernychna, L.S. Fira

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The review of literary data concerning the study of chemical composition, pharmacological properties and use of viburnum opulus organs is conducted with the purpose of creation of biologically active substances and their application at different pathological states. The natural areal of distribution and periods of purveyance of vegetable raw material is indicated.

KEY WORDS: viburnum opulus, glycozide vibournin, oficinal medical raw material, galene preparations.

Отримано 15.11.2004 р.

Адреса для листування: І.З. Кернична, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ФАРМАКОГНОСТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН РОДИНИ ГУБОЦВІТІ

М.І. Шанайда, Л.С. Фіра

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Аналіз наведених у літературі даних свідчить про те, що найбільш перспективними для наукового вивчення та застосування у фармації є неофіційні лікарські рослини родини *Lamiaceae*, які в Україні культивуються: *Dracoscephalum moldavica* L., *Hyssopus officinalis* L., *Lophanthus anisatus* Adans., *Majorana hortensis* Moench, *Monarda fistulosa*, *Nepeta cataria* var. *citriodora* L., *Ocimum basilicum* L. і *Satureja hortensis* L. У хімічному складі цих рослин домінують ефірні олії, якісний і кількісний склад яких вивчено досить детально. Інші групи біологічно активних речовин рослин досліджено недостатньо. Наукового вивчення потребують також лікувальні властивості зазначених представників родини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біологічно активні речовини, лікарські рослини, родина *Lamiaceae*.

На сьогодні великої актуальності набувають цілеспрямований пошук, всебічне вивчення та введення в культуру нових лікарських рослин. Це дає змогу розширювати сировинну базу для фармації [4]. Досить перспективними у зазначеному контексті є представники родини губоцвіті, або ясноткові (*Lamiaceae* Juss.). Згідно з даними Визначника рослин України [2], у флорі України налічується 40 родів і 170 видів рослин цієї родини. Народна медицина використовує близько 50 видів рослин родини *Lamiaceae* [5], тоді як в офіційній медицині знайшли застосування всього 13 видів (шавлія лікарська, м'ята перцева, лаванда колоскова, материнка звичайна, чебрець повзучий тощо) [4].

Виявлення нових лікарських рослин для наукової медицини найчастіше відбувається шляхом вивчення досвіду народної медицини [4, 5, 18]. Видовий склад офіційних лікарських рослин родини губоцвіті може бути розширений за рахунок всебічного дослідження видів, які використовують у народній медицині (на територіях України і зарубіжних країн). Вважаємо, що особливу увагу слід звернути на можливість використання культивованих лікарських рослин, оскільки в останні десятиліття, у зв'язку з посиленням техногенного впливу на довкілля, проходять негативні зміни у живій природі зокрема у флорі. Це неминуче призводить до збіднення запасів дикорослих лікарських рослин [9].

© М.І. Шанайда, Л.С. Фіра – д.біол.н., 2005.

Мета наших досліджень – виявлення видів лікарських рослин родини *Lamiaceae*, які були б перспективними для фармакогностичного дослідження, застосування у фармації та подальшого промислового культивування. На основі проведеного літературного пошуку встановлено, що найбільшій увазі у цьому відношенні заслуговують такі культивовані види родини (табл. 1): *Dracoscephalum moldavica* L., *Hyssopus officinalis* L., *Lophanthus anisatus* Adans., *Majorana hortensis* Moench, *Monarda fistulosa*, *Nepeta cataria* var. *citriodora* L., *Ocimum basilicum* L. і *Satureja hortensis* L.

Як видно з таблиці 1, батьківщиною більшості культивованих в Україні лікарських рослин родини *Lamiaceae* є область Середземномор'я (країни Південної Європи, Південно-Західної Азії, Північної Африки), рідше – Південно-Східна Азія чи Північна Америка [1, 2, 5, 6]. На території України ці рослини вирощують переважно у південних областях. В останні роки частина з них (васильки справжні, гісоп лікарський, котяча м'ята справжня, чабер садовий тощо) набуває все більшого поширення у різних регіонах України [2, 5, 21]. Лофант анісовий і монарда трубчаста є новими, практично невивченими у науковому відношенні видами [6, 23].

У ботанічних садах та інших науково-дослідних установах України проводять активну роботу з інтродукції нових, недостатньо вивчених представників родини губоцвіті [6, 16, 22, 23]. У ході наших досліджень підтверджено

можливість успішного культивування наведених у таблиці лікарських рослин родини в умовах Західного Поділля (на ділянках ботанічного саду "Червона калина" Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського) [22, 23]. Слід відмітити, що ботанічна характеристика окремих видів (лофант анісовий, монарда трубчаста), які не ввійшли до загальновідомих монографій [2, 5, 18], потребує уточнення. Важливу роль в ідентифікації представлених у таблиці рослин могли б відіграти результати мікроскопічного аналізу їх надземної частини.

Опрацьовані нами літературні дані наглядно свідчать про те, що з лікувальною метою використовують усю надземну частину (траву) наведених у таблиці представників родини *Lamiaceae*. Це зумовлює достатньо економічне застосування рослин у медичній практиці.

У хімічному складі представлених рослин домінуючою групою біологічно активних речовин є ефірні олії. Основні напрямки досліджень науковців було скеровано на вивчення кількісного вмісту та якісного складу ефірних олій [8, 15, 19, 20, 25, 27]. Встановлено, що до їх складу входять монотерпенові (ациклічні, моноциклічні) або ароматичні сполуки. Інші групи біологічно активних речовин у сировині рослин, наведених у таблиці, вивчено значно менше.

В окремих представників виявлено досить значний вміст флавоноїдів, дубильних речовин, кумаринів, тритерпеноїдів, іридоїдів, вітамінів, органічних кислот тощо (див. табл. 1). У складі флавоноїдів ідентифіковано апігенін, лютеолін, діосмін і кверцетин. На нашу думку, вивчення вмісту флавоноїдів у лікарських рослинах родини *Lamiaceae* може стати досить перспективним напрямком наукових досліджень, адже відомо, що всі природні флавоноїди мають широкий спектр лікувальних властивостей та є малотоксичними [4]. Заслужує уваги також вивчення якісного і кількісного вмісту тритерпеноїдів та іридоїдів у сировині описаних рослин.

В останні роки все більшої актуальності набуває вивчення мікроелементного та амінокислотного складу лікарських рослин. Зазначені нами рослини в цьому відношенні практично не вивчено, за винятком васильків справжніх та майорану садового [7, 12].

У ході експериментальних та клінічних досліджень [11, 14, 24] найбільш повно вивчено біологічну дію ефірних олій, представлених у таблиці рослин. Встановлено, що більшість лікарських рослин родини *Lamiaceae*, завдяки вмісту ефірних олій, проявляє відхаркувальну, протизапальну, антисептичну та антимікробну

дії [4, 14, 17]. Найкраще виражені антимікробні властивості у монарди трубчастої, васильків справжніх і лофанту анісового [10, 14]. На основі цього висловлюємо припущення, що ці та інші представники родини можуть бути перспективними для створення бактерицидних препаратів. Вважаємо, що бактерицидні властивості лікарських рослин родини губоцвіті використовують недостатньо, адже на сьогодні тільки з шавлії лікарської виготовляють антибактеріальний препарат "Сальвін" [4, 17]. Разом із тим, за літературними даними [4, 6, 11, 14], антибактеріальні властивості притаманні значній кількості представників цієї родини.

Добре вираженою протигрибковою активністю володіють ефірні олії котячої м'яти справжньої та монарди трубчастої [14]. Ця властивість вигідно вирізняє їх серед антибіотиків, які при тривалому використанні сприяють розвитку грибкових уражень. Трохи менше вивчено протівірусну дію лікарських засобів із рослин родини *Lamiaceae*.

У літературі [10] є відомості про стимуляцію фітонцидами ефірних олій представників родини губоцвіті захисних сил організму, що підтверджується наявністю у них антиоксидантних властивостей (знищують активні форми кисню та вільні радикали). Найкращі антиоксидантні властивості виявили ефірні олії васильків справжніх і монарди трубчастої [10]. Лікарські засоби з лофанту анісового мають радіопротекторні властивості [6].

Надземну частину лікарських рослин родини широко використовують для стимуляції діяльності шлунково-кишкового тракту і центральної нервової системи, як спазмолітичні, болетамувальні, седативні та гіпотензивні засоби [5, 10, 18]. Дещо менша кількість рослин родини проявляє в'язучі, жарознижувальні, сечо-, вітро- та глистогінні властивості. Досить перспективним можна вважати використання лікарських рослин родини губоцвіті в стоматології, косметології та дерматології [5, 11, 15].

На сьогодні окремі представники родини губоцвіті (гісоп лікарський, котяча м'ята справжня) почали використовувати у складі біологічно активних добавок до їжі (БАД) [4, 13]. Сировина більшості представлених у таблиці рослин має приємний смак і запах, не проявляє токсичної дії на організм, тому є перспективною для використання у складі БАД. Вважаємо, що на сьогодні лікарські рослини родини *Lamiaceae* у виробництві БАД використовують недостатньо.

Деякі із представлених у таблиці рослин мають хімічний склад і біологічну дію на організм, подібні до офіційних видів лікарських

Таблиця 1 – Лікарські рослини родини *Lamiaceae*, перспективні для використання у фармації (походження, поширення в Україні, хімічний склад сировини та застосування у медичній практиці)

№	Види рослин	Походження і поширення рослин	Сировина	Хімічний склад сировини	Біологічна дія і застосування
1	<i>Dracocephalum moldavica</i> L. – змієголовник молдавський	Походить із Пд.-Сх. Азії. В Україні культивують як ефіроолійну, медоносну рослину [2, 5]	Трава	Ефірна олія (до 0,2 %), до складу якої входять цитраль (до 50%), гераніол (30 %), нерол тощо; флавоноїди (апігенін і лютеолін), тритерпенові сапоніни, вітаміни [3, 5, 25]	Седативна, протисудомна, болетамувальна, відхаркувальна, антисептична, антиоксидантна. Настій трави вживають при тахікардії, невралгії, мігрені, бронхіті, для стимуляції травлення. Зовнішньо використовують для полоскань при зубному болю, забоях тощо [5, 15]
2	<i>Hyssopus officinalis</i> L. – гісоп лікарський	Походить із Пд. Європи. В Україні культивують як ефіроолійну рослину; іноді дичавіє [2, 5]	Трава	Ефірна олія (0,6-1 %), до складу якої входять камфен, цинеол, сесквітерпеноїди: флавоноїди (діосмін, гіссопін), тритерпеноїди (урсолова та олеанолова кислоти), дубильні речовини, іридоїди, смоли, вітаміни. [5, 15, 19, 27]	Антисептична, спазмолітична, відхаркувальна, глистогінна, вітрогінна. Настій і настоянку трави застосовують при бронхітах, хронічних ентероколітах, метеоризмі, запорах, як глистогінний засіб, а також при неврозах, стенокардії. Місцево використовують при запаленні очей, стоматитах, для лікування забитих місць, ран та екзем [5, 15]
3	<i>Lophanthus anisatus</i> Adans – лопант анісовий	Походить із Пн. Америки. В останні роки здійснюють інтродукцію рослини у різні регіони України [6, 23]	Трава	Хімічний склад вивчено мало, за винятком ефірної олії (її вміст – до 1,6 %), основними компонентами якої є каріофілен і метилхавікол [6]	Антибактеріальна, протизапальна, відхаркувальна, тонізуюча, імуностимулювальна. Настій трави вживають при простудних захворюваннях, для покращання травлення, як тонізуючий засіб після перенесених нервових розладів. Використовують при стоматитах, гінгівітах [6]
4	<i>Monarda fistulosa</i> – монарда трубчаста	Походить із Пн. Америки. В останні роки здійснюють її інтродукцію у різні регіони України [1]	Трава	Ефірна олія (1,8-2,0 %), основними компонентами якої є тимол і карвакрол. Інші групи природних сполук рослини не вивчали [8]	Антибактеріальна, антигрибкова, гіпотензивна, антиоксидантна (встановлено на основі експериментальних досліджень дії ефірної олії рослини) [10, 14]
5	<i>Majorana hortensis</i> Moench – майоран садовий	Походить із Пд.-Зх. Азії і Пн. Африки. В Україні вирощують як ефіроолійну рослину [2, 5]	Трава	Ефірна олія (до 0,7 %), основними компонентами якої є тимол, карвакрол, 1,8-цинеол, терпінен, сабінен, борнеол; дубильні речовини; слиз; флавоноїди; іридоїди; мікроелементи [5, 7]	Седативна, болетамувальна, спазмолітична, антисептична. Настій трави заспокійливо діє на центральну нервову систему, стимулює травлення, зменшує спазми при ентероколітах, виявляє жовчогінну та діуретичну дію. Варто обмежити вживання лікарських засобів з рослини при вагітності [5, 7]
6	<i>Nepeta cataria</i> var. <i>citriodora</i> L. – котяча лимонна	Походження невідоме. Культивують по всій Україні; іноді дичавіє [5, 11]	Трава	Ефірна олія (до 1,12 %), до складу якої входять гераніол, нерол, цитраль, непетолактони; іридоїди; дубильні речовини; тритерпенові сапоніни [2, 5, 19, 20]	Антибактеріальна, антигрибкова, жовчогінна, глистогінна, тонізуюча. Настій трави вживають при неврозах серця, зниженому апетиті, гастритах із зниженою кислотністю, депресивних станах. Місцево застосовують для лікування гнійних процесів на шкірі [5, 15]
7	<i>Ocimum basilicum</i> L. – васильки справжні	Походить із Пн.-Сх. Азії. В Україні культивують як ефіроолійну, пряносмакову рослину [2, 5]	Трава	Ефірна олія, до складу якої входять евгенол (50-80 %), метилхавікол, цинеол; флавоноїди (кверцетин); тритерпенові сапоніни; мікроелементи [4, 5, 12, 19, 26]	Болетамувальна, спазмолітична, антибактеріальна, антиоксидантна, вітрогінна, імуномодуюча. Настій трави вживають при епілепсії, головному болю, простудних захворюваннях, ентероколітах, запаленні нирок і сечовивідних каналів, для поліпшення травлення і збільшення лактації у матерів-годувальниць. Використовують також у дерматології та косметології [5, 11, 24]
8	<i>Satureja hortensis</i> L. – чабер садовий	Походить із Східного Середземномор'я (Ірану). В Україні культивують як ефіроолійну рослину [2, 5]	Трава	Ефірна олія (0,8-2 %), до складу якої входять карвакрол, парацімол, пінен, тимол; дубильні речовини (8-9 %); флавоноїди; слиз [5, 15]	Протизапальна, в'язуча, седативна, гіпотензивна, вітро- і глистогінна. Настій трави особливо ефективний при проносах, гастроентеритах, глистній інвазії, гіпертензії. Зовні використовують при дерматозах, спричинених укусами комах. Слід обмежити приймання лікарських засобів з рослини при вагітності, оскільки вони діють абортивно [5, 15]

рослин родини губоцвіті. Це стосується таких видів, як меліса лікарська (її заміником є змієголовник молдавський), материнка звичайна (аналогічний вид – майоран садовий), чебрець звичайний (можна замінити монардою трубчастою) тощо [5, 18]. Їх подальше наукове вивчення з метою використання у фармації

дозволить розширити сировинну базу офіційних видів лікарських рослин родини Lamiaceae.

На основі викладеного вище вважаємо за можливе подальше фармакогностичне вивчення та широке впровадження в культуру в різних регіонах України розглянутих видів лікарських рослин родини Lamiaceae.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Ф. Итоги интродукции и перспективы использования эфирномасличных растений в народном хозяйстве // Тез. докл. V Всесоюз. симпозиум. "Основные направления научных исследований по интенсификации эфирномасличного производства" (Кишинев, 17-19 сентября 1990 г.). – Симферополь, 1990. – С. 64-65.
2. Доброчаева Д.Н., Котов М.И., Прокудин Ю.Н. и др. Определитель высших растений Украины. – К.: Наукова думка, 1987. – 548 с.
3. Зорина А.Д., Фокина Г.А., Шаварда А.Л., Батюк А.М. Тритерпеноиды родов сем. Lamiaceae флоры России: обзор разнообразия; состав у *Dracosperhalum multicolor* Kom. // Раст. ресурсы. – 2002. – 38, вып. 1. – С. 60-64.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. В.М. Ковальова. – Харків: Вид-во НФАУ, 2000. – 703 с.
5. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзинський. – К.: Вид-во "Українська енциклопедія" ім. М.П. Бажана, 1992. – 544 с.
6. Лушпа В.І. Лофант ганусовий – перспективна лікарська рослина // Фітотерапія в Україні. – 2002. – № 1-2. – С. 60-65.
7. Мазулін Г.В., Мазулін А.В., Колошина Н.О. Новий підхід до використання відомостей про вміст амінокислот у рослинах родів чебрець, материнка та майоран в наукових дослідженнях та навчальному процесі // Фармац. журн. – 2002. – № 1. – С. 65-67.
8. Мартынов А.М., Муравьева Д.А. Химическое изучение эфирного масла растений рода монарда // Материалы II Всесоюз. съезда фармацевтов (Рига, 17-20 сентября 1974 г.). – Рига, 1974. – С. 252.
9. Мінарченко В.М. Ресурси лікарських рослин в Україні // Укр. ботан. журн. – 2000. – 57, № 1. – С. 21-25.
10. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. – М.: Медицина, 1987. – 144 с.
11. Орловская Л.Г. Оценка эффективности использования компонентов эфирномасличных растений в стоматологии // Тез. докл. V Всесоюз. симпозиум. "Основные направления научных исследований по интенсификации эфирномасличного производства" (Кишинев, 17-19 сентября 1990 г.). – Симферополь, 1990. – С. 194-195.
12. Остапко І.М., Кустова О.К. Елементний склад деяких різновидностей *Ocimum basilicum* L. (Lamiaceae) // Укр. ботан. журн. – 2002. – 59, № 5. – С. 631-635.
13. Пилат Т.Л., Шарманов Т.Ш. Основные принципы фармаконутрициологии (БАД к пище). – Астана-Алматы-Шымкент, 2001. – 312 с.
14. Прокопчук А.Ф., Хонин М.Л., Перова Т.В., Прокопчук Ю.А. Антибактериальное и противогрибковое действие CO₂-экстракта монарды дудчатой // Фитонциды: роль в биогеоценозах и значение для медицины. – К.: Наукова думка, 1981. – С. 126-129.
15. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. – С.Пб., 1996. – С. 294-308.
16. Рахметов Д.Б., Кораблева О.А., Стадничук Н.А. и др. Каталог завершенных научных работ отдела новых культур Национального ботанического сада им. М.М. Гришко НАНУ- К.: Нора-Друк, 2003. – 76 с.
17. Смирнов В.В., Бондаренко А.С. Антибиотики из лекарственных растений: некоторые итоги, перспективы изучения и применения в медицине // Фитотерапія в Україні. – 1999. – № 1-2. – С. 7-12.
18. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова. – София: Медицина и физкультура, 1988. – 504 с.
19. Танасиенко Ф.С. Эфирные масла. Содержание и состав в растениях. – К.: Наукова думка, 1985. – 264 с.
20. Тропникова И.В., Буданцев А.Л., Зенкевич И.Г. Содержание и состав эфирных масел видов рода *Nepeta* L. (Обзор) // Раст. ресурсы. – 1998. – 34, вып. 4. – С. 84-103.
21. Фердичко О.І., Паук М.Ф. Лікарські та медоносні рослини Галичини. – Львів: Світ, 1998. – 128 с.
22. Шанайда М.І. Новий ботанічний сад на Тернопіллі // Освітнянин. – Тернопіль: Лілея, 2004. – № 6. – С. 32.
23. Шанайда М., Швидків О. Онтогенез лофанту анісового в умовах Західного Поділля // Материали VIII Міжнар. Мед. конгресу студентів і молодих

учених (Тернопіль, 10-12 травня 2004 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 228.

24. Dubey N.K., Tiwari T.N., Mandin D. Antifungal properties of *Ocimum gratissimum* essential oil // *Fitoterapia*. – 2000. – **71**, № 5. – P. 567-569.

25. Mizza Z.N., Achmad A. An oxygenated tetrahydrobergamotene from the essential oil of *Dracocephalum nutans* // *Planta med.* – 1992. – **58**, № 5. – P. 478-480.

26. Silva M.G., Craveiro A.A., Matos F.J. et al. Chemical varying during daytime of constituents of the essential oil of *Ocimum gratissimum* leaves // *Fitoterapia*. – 1999. – **70**, № 1. – P. 32-34.

27. Tsancova E., Konaktchiev A., Genova E. Chemical composition of the essential oils of two *Hyssopus officinalis* taxa // *J. Ess. Oils Res.* – 1993. – № 5. – P. 609-611.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ГУБОЦВЕТНЫЕ

М.И. Шанайда, Л.С. Фира

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Анализ приведенных в литературе данных свидетельствует о том, что наиболее перспективными для научного изучения и применения в фармации являются неофициальные лекарственные растения семейства *Lamiaceae*, которые в Украине культивируются: *Dracocephalum moldavica* L., *Hyssopus officinalis* L., *Lophanthus anisatus* Adans., *Majorana hortensis* Moench, *Monarda fistulosa*, *Nepeta cataria* var. *citriodora* L., *Ocimum basilicum* L. и *Satureja hortensis* L. В химическом составе этих растений доминируют эфирные масла, качественный и количественный состав которых изучен достаточно детально. Другие группы биологически активных веществ растений исследованы недостаточно. В научном изучении нуждаются также лечебные свойства отмеченных представителей семейства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологически активные вещества, лекарственные растения, семейство *Lamiaceae*.

MODERN TENDENCIES OF PHARMACOGNOSTICAL STUDY OF MEDICAL PLANTS OF LAMIACEAE FAMILY

M.I. Shanayda, L.S. Fira

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The analysis of literature data testifies that for the scientific study and application in pharmacy the medical plants of the *Lamiaceae* family are the most perspective, which are cultivated in Ukraine: *Dracocephalum moldavica* L., *Hyssopus officinalis* L., *Lophanthus anisatus* Adans., *Majorana hortensis* Moench, *Monarda fistulosa*, *Nepeta cataria* var. *sitriodora* L., *Osimum basilicum* L. and *Satureja hortensis* L. Qualitative and quantitative composition of essential oils which prevail in chemical composition of these plants is studied enough in detail. Other groups of biologically active matters of plants are investigated not well enough. Medical properties of the noted representatives of family also need the scientific study.

KEY WORDS: biologically active matters, medical plants, the *Lamiaceae* family.

Отримано 5.11.2004 р.

Адреса для листування: М.І. Шанайда, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ЗА ВВЕДЕННЯ N-НІТРО-L-АРГІНІНУ ТА МЕЛАТОНІНУ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

К.А. Посохова, О.М. Олещук, І.М. Кліщ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчено вплив повторного введення N-нітро-L-аргініну та мелатоніну на показники функціонального стану печінки при експериментальному гострому токсичному гепатиті, викликаному введенням чотирихлориду вуглецю. Встановлено, що мелатонін, а не N-нітро-L-аргінін, сприяє покращанню метаболічних процесів в ураженому органі. Це може бути пов'язано із здатністю препарату проявляти антиоксидантні властивості й селективно інгібувати індукцибельну NOS.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка, гепатит, чотирихлорид вуглецю, мелатонін, N-нітро-L-аргінін.

ВСПУП. Оксид азоту (NO^\cdot) є одним із важливих біологічних медіаторів, які беруть участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах [3, 19]. Він синтезується з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази в присутності молекули кисню [2]. У даний час відомі 3 ізоформи цього ферменту: конститутивні (ендотеліальна та нейрональна) та індукцибельна (макрофагальна). Конститутивна NOS функціонує в дискретному режимі. Вона виробляє NO^\cdot у відносно невеликій кількості. Індукцибельна NOS (i(NOS)) починає виробляти NO^\cdot тільки після її стимуляції патологічним чинником. Ця форма NO-синтази синтезує NO^\cdot безперервно й у значно більшій кількості, ніж конститутивна [4, 12]. Надмірна концентрація NO, а також продукти його метаболізму, такі, наприклад, як пероксинітрит, супероксид-аніон тощо, сприяють процесам безпосереднього ушкодження тканин або/і шляхом ініціації перекисного окиснення та інших факторів, які призводять до ушкодження [13]. Метою нашого дослідження було вивчення впливу неселективного блокатора NO-синтази N-нітро-L-аргініну і мелатоніну, який проявляє властивості антиоксиданта та інгібітора i(NOS) [15], на метаболічні процеси в печінці при гострому токсичному гепатиті, викликаному чотирихлоридом вуглецю.

© К.А. Посохова – к.мед.н., проф., О.М. Олещук, І.М. Кліщ – д.мед.н., проф., 2005.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 24 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 170-210 г. Тетрахлорметан вводили внутрішньоочеревинно одноразово з розрахунку 2 г/кг маси тіла у вигляді 50 % олійного розчину на оливковій олії [6]. Інтактні тварини отримували ідентичний об'єм розчинника. N-нітро-L-аргінін та мелатонін вводили повторно, в дозі 10 мг/кг кожен, вперше – через 6 год після введення токсичного агента. Дослідження проводили на 72-й год експерименту.

У гомогенатах печінки визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБК) [1], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [5], вміст відновленого глутатіону (Г-SH) [16], активність супероксиддисмутази (СОД) [11], каталази (КАТ) [9], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [7], цитохромоксидази (ЦХО) [10]. У сироватці крові – активність АЛАТ та АсАТ (за допомогою стандартних наборів реактивів "Фелісіт"), КАТ [9], концентрацію ТБК [1], церулоплазміну (Ц) [8], стабільного метаболіту $\text{NO}^\cdot - \text{NO}_2^-$ [18], та сечовини (за допомогою стандартного набору реактивів "Фелісіт"). Статистичну обробку результатів досліджень проводили, використовуючи критерій t-Ст'юдента, за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що при гострому токсичному гепатиті відбувається зростання у сироватці крові вмісту

стабільного метаболіту оксиду азоту NO_2^- у 2,7 раза, що узгоджується з дослідженнями N. Такака et al. (1999) [21]. Активація вільнорадикальних процесів при гострому токсичному гепатиті підтверджується збільшенням вмісту ГПЛ та ТБК в ураженому органі, відповідно, на 73 та 44 %. Про розвиток процесів цитолізу в печінці свідчить зростання активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові (у 2,5 та 1,9 раза) (табл. 1). Одночасно спостерігається достовірне зниження активності антиоксидантних ферментів у печінці. Так, на 72-й год ураження активність СОД та КАТ в ураженому органі зменшується на 42 та 45 % відповідно. Вміст Ц у крові зростає на 32 %. Відбувається виснаження пулу Г-SH, вміст якого зменшується на 35 %. Вміст сечовини у сироватці крові вірогідно збільшується на 35 %. Встановлено, що ураження чотирихлоридом вуглецю призводить до порушення тканинного дихання. Так, активність мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО за умов гепатиту знижується на 23 та 22 % відповідно (табл. 1). Можна припустити, що це відбувається за рахунок зростання вмісту NO та його похідних, перокси-

нітриду та супероксид-аніона, а також продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [15, 20].

Введення неселективного блокатора NO-синтази N-нітро-L-аргініну при ССІ4-гепатиті не призводить до вірогідного зниження активності АсАТ порівняно з попередньою групою тварин, а активність АлАТ надалі зростає в 1,2 раза. Достовірно зменшується концентрація стабільного метаболіту оксиду азоту NO_2^- у сироватці крові (в 1,4 раза) (табл. 1). Відмічено подальше зниження активності КАТ (на 24 %) у печінці. Активність КАТ та Ц у крові, активність СОД і вміст Г-SH у печінці вірогідно не змінюються. Спостерігається тенденція до зростання активності мітохондріальних ферментів СДГ і ЦХО та вмісту продуктів ПОЛ у печінці. Вміст сечовини достовірно збільшується на 16 %, порівняно з ураженням, і перевищує показники контрольної групи тварин на 57 %. Погіршення функціонального стану печінки за введення N-нітро-L-аргініну може бути зумовлене блокуванням, поряд з індуцибельною, конститутивних форм NO-синтаз в органі. Нормальне функціонування останніх, за даними літератури, сприяє цитопротекторній ролі NO за умов ураження [21].

Таблиця 1 – Показники функціонального стану печінки за повторного введення N-нітро-L-аргініну та мелатоніну при гострому токсичному гепатиті ($M \pm m$)

Серії дослідів	Контроль	Ураження	Ураження+ N-нітро-L-аргінін	Ураження+ мелатонін
АлАТ, ммоль/(г·л)	0,45±0,10	1,12±0,07 p<0,05	1,34±0,06 p ₁ >0,1	0,75±0,04 p ₁ <0,05
АсАТ, ммоль/(г·л)	1,70±0,21	3,17±0,16 p<0,01	3,21±0,12 p ₁ >0,1	2,23±0,60 p ₁ <0,01
КАТ (сир.), мкат/л	14,71±0,46	21,08±0,84 p<0,001	20,58±0,66 p ₁ >0,05	15,95±0,07 p ₁ <0,05
КАТ (печ.), мкат/кг	4,25±0,10	2,33±0,22 p<0,05	1,76±0,06 p ₁ <0,05	3,21±0,2 p ₁ <0,05
СОД, ум. од./г	4,59±0,10	2,64±0,39 p<0,001	2,64±0,37 p ₁ >0,1	3,29±0,48 p ₁ >0,05
ГПЛ, ум. од./г	1,77±0,18	3,05±0,13 p<0,01	3,20±0,14 p ₁ >0,5	2,43±0,21 p ₁ <0,05
ТБК (сир.), ммоль/кг	2,18±0,1	3,18±0,20 p<0,01	2,99±0,15 p ₁ <0,05	2,36±0,05 p ₁ <0,01
ТБК (печ.), ммоль/кг	3,06±0,10	4,40±0,22 p<0,01	4,31±0,40 p ₁ <0,001	3,46±0,19 p ₁ <0,05
ЦП, мг/л	242,0±4,7	320,1±8,9 p<0,05	301,8±14,2 p ₁ <0,5	275,6±13,3 p ₁ <0,05
Г-SH, ммоль/кг	4,16±0,07	2,69±0,14 p<0,001	2,93±0,12 p ₁ >0,5	3,70±0,16 p ₁ <0,01
NO_2^- (сир.), ммоль/л	1,17±0,08	3,18±0,26 p<0,01	2,07±0,06 p ₁ <0,01	1,98±0,03 p ₁ <0,001
Сечовина, ммоль/л	4,85±0,40	6,55±0,14 p<0,01	7,61±0,37 p ₁ <0,001	5,05±0,17 p ₁ <0,001
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	8,73±0,28	6,65±0,16 p<0,01	6,89±0,13 p ₁ >0,1	7,51±0,48 p ₁ <0,01
СДГ, ммоль/(кг·хв)	8,85±0,11	6,78±0,11 p<0,001	6,51±0,25 p ₁ <0,01	7,79±0,16 p ₁ <0,01

Примітка. p – рівень значущості відносно контролю; p₁ – відносно ураження.

Встановлено, що при повторному введенні антиоксиданта та селективного блокатора і(NOS) мелатоніну в крові вірогідно знижується вміст NO_2^- (на 38 %) (табл. 1). Це супроводжується пригніченням процесів ПОЛ. Виявлено вірогідне зменшення вмісту ГПЛ та ТБК в ураженому органі на 20 і 21 % відповідно та вмісту ТБК у сироватці крові на 26 %. Про активацію системи антиоксидантного захисту свідчать зростання активності КАТ у печінці на 38 % та зниження активності КАТ і Ц в сироватці крові на 24 та 14 %, спостерігається тенденція до підвищення активності СОД у печінці (табл. 1). Вміст Г-SH збільшується на 37 %. Властивості мелатоніну як перехоплювача вільних радикалів, за даними J. Cabeza et al. (2001) [14], зумовлені інактивацією супероксид-аніона, можливо, через ксантинооксидазний шлях. Цей препарат також інгібує утворення пероксинітриту, токсичного оксиданта, який утворюється за участю NO та супероксиданіона в умовах патології [17]. Введення мелатоніну попереджує пригнічення мітохондріального дихання, яке виникає за умов ураження. Так, активність ферментів мітохондрій СДГ, ЦХО у печінці зростає на 15 та 13 % відповідно. Концентрація сечовини у сироватці крові знижується в 1,3 раза, порівняно з ураженням. Про покращання функціонального стану печінки за введення препарату свідчить також вірогідне зниження у сироватці крові активності АлАТ і АсАТ (на 33 та 29 % відповідно).

Зважаючи на той факт, що при гострому токсичному ураженні печінки чотирихлоридом вуглецю позитивний вплив на її функціонально-метаболический стан відмічено лише у блокатора індукцибельної NO-синтази мелатоніну, можна

припустити, що одним із моментів негативного впливу CCl_4 є експресія і (NOS). Відповідно, позитивний вплив мелатоніну на стан печінки у цій ситуації пов'язаний не тільки з його антиоксидантними властивостями, але й із здатністю пригнічувати активність даного ферменту. N-нітро-L-аргінін за його повторного введення при CCl_4 -гепатиті не призводить до суттєвого покращання функціонального стану печінки, що, ймовірно, зумовлено відсутністю у нього антиоксидантних властивостей та інгібуючим впливом на конститутивні ізоформи NO-синтази, які необхідні для забезпечення фізіологічних процесів.

ВИСНОВКИ. 1. Гостре токсичне ураження печінки, викликане введенням чотирихлориду вуглецю, супроводжується активацією процесів цитолізу та ліпопероксидації, зростанням активності ферментів антиоксидантного захисту та пригніченням мітохондріального дихання, вірогідним зростанням вмісту сечовини та синтезу NO.

2. Неселективний інгібітор NO-синтази N-нітро-L-аргінін при гострому токсичному ураженні печінки CCl_4 не призводить до суттєвого покращання функціонального стану печінки поряд зі зменшенням концентрації кінцевих продуктів метаболізму NO у сироватці крові.

3. Застосування селективного блокатора і(NOS) та антиоксиданта мелатоніну сприяє поліпшенню функціонального стану печінки, зокрема зниженню рівня NO_2^- та сечовини у сироватці крові, вірогідному пригніченню процесів ПОЛ, активації ферментів антиоксидантного захисту та мітохондрій в ураженому органі.

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. Бєленічев І.Ф., Дмитряков В.А., Бєляєва О.О. Роль оксиду азоту в регулюванні фізіологічних функцій в нормі та при ішемії // Військова медицина України. – 2002. – 2, № 3. – С. 48-54.
3. Боднар Т.Н., Яковлева Л.Н. Роль нарушеній оксида азота в розвитку атеросклероза // Укр. терап. журн. – 2002. – 4, № 4. – С. 16-19.
4. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Рос. журн. гастроэнтерол. – 1997. – № 2. – С. 6-11.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гид-

роперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.

6. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.

7. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.

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

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

10. Современные методы в биохимии / Под ред.

В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 390 с.

11. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.

12. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochem. J. – 2001. – **357** (Pt 3), № 1. – P. 593-615.

13. Brown G.C., Borutaite V. Nitric oxide, cytochrome c and mitochondria // Biochem. Soc. Symp. – 1999. – № 66. – P. 17-25.

14. Cabeza J., Motilva V., Martin M.J., De la Lastra C.A. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats // Life Sci. – 2001. – Feb 9; **68** (12). – P. 1405-1415.

15. Cuzzocrea S., Zingarelli B., Gilad E. et al. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced model of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite

scavenging activity // J. Pineal. Res. – 1997. – Sept. 23, № 2. – P. 106-116.

16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.

17. Gilad E., Cuzzocrea S., Zingarelli B. et al. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite // Life Sci. – 1997. – **60** (10). – P. 169-174.

18. Green L.C., Davie A.W., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids // Analyt. Biochem. – 1982. – **126**, № 1. – P. 131-138.

19. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – **43**. – P. 109-142.

20. Szabo C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity // Toxicol. Lett. – 2003. – № 11. – P. 105-112.

21. Tanaka N., Takana K., Nagashima Y. et al. Nitric oxide increases hepatic arterial blood flow in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury // Gastroenterology. – 1999. – **117**, № 1. – P. 173-181.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ N-НИТРО-L-АРГИНИНА И МЕЛАТОНИНА ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Е.А. Посохова, А.М. Олещук, И.Н. Клищ

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучено влияние повторного введения N-нитро-L-аргинина и мелатонина на показатели функционального состояния печени при экспериментальном остром токсическом гепатите, вызванном введением четыреххлористого углерода. Установлено, что мелатонин, а не N-нитро-L-аргинин, содействует улучшению метаболических процессов в пораженном органе. Это может быть связано с способностью препарата проявлять антиоксидантные свойства и селективно ингибировать индуцибельную NOS.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень, гепатит, четыреххлористый углерод, мелатонин, N-нитро-L-аргинин.

CHANGES OF LIVER FUNCTIONAL STATE INDICES UNDER ADMINISTRATION OF N-NITRO-L-ARGININE AND MELATONIN AT ACUTE TOXIC HEPATITIS

К.А. Posokhova, О.М. Oleshchuk, I.M. Klishch

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The influence of N-nitro-L-arginine and melatonin repeated introduction on indices of liver functional state under the experimental acute toxic hepatitis caused by introduction of carbon tetrachloride has been studied. It has been revealed that melatonin, but not N-nitro-L-arginine, assists to enhance metabolic processes in the damaged organ. It can be connected with ability of remedy to express antioxidant properties and to inhibit selectively the inducible NO synthase.

KEY WORDS: liver, hepatitis, carbon tetrachloride, melatonin, N-nitro-L-arginine.

Отримано 20.12.2004 р.

Адреса для листування: К.А. Посохова, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НОВОГО ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОСТАТИТУ В ЩУРІВ

Л.В. Яковлева, Н.В. Котелевець

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ, ХАРКІВ

Проведено вивчення нового засобу "Феполен" на основі продуктів бджільництва (фенольного гідрофобного препарату прополісу та обніжжя бджолиного) на моделі експериментальної простатиту. Отримані результати свідчать про те, що капсули "Феполен", для яких раніше встановлено протизапальну, мембраностабілізуювальну, антиоксидну активності, сприяють відновленню функції передміхурової залози та відновлюють фізіологічний рівень перекисного окиснення ліпідів в організмі за умов експериментального простатиту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: простатит, продукти бджільництва, прополіс, перекисне окиснення ліпідів.

ВСТУП. Однією з причин чоловічого безпліддя є запальні та інші хвороби передміхурової залози, кількість випадків яких з 1997 року зросла на 22,4 % [9]. Хронічний простатит займає провідне місце серед цих випадків. За даними багатьох авторів, на хронічний неспецифічний простатит хворіють 35-40 % чоловіків, головним чином у віці 20-50 років, найбільш працездатному й активно репродуктивному [8, 12]. На фармацевтичному ринку України засоби для лікування простатитів представлені в основному препаратами іноземного виробництва, які є дорогими та малодоступними для населення. Такий стан проблеми є підґрунтям для розробки і впровадження нових ефективних вітчизняних засобів для лікування та профілактики простатитів. Науковцями НФаУ на основі продуктів бджільництва розроблені капсули "Феполен", до складу яких входять фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) та обніжжя бджолине, які виявляють широкий спектр фармакологічної дії [3, 13]. Враховуючи тривалий перебіг простатитів, безумовною перевагою капсул "Феполен" перед синтетичними препаратами є можливість тривалого застосування без побічних ефектів.

Метою даної роботи було дослідження впливу препарату "Феполен" на біохімічні показники організму при експериментальному простатиті у щурів, щоб вибрати оптимальну дозу для подальших досліджень.

© Л.В. Яковлева – д.фарм.н., проф., Н.В. Котелевець, 2005.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У досліді використовували білих щурів-самців масою 200-220 г. Експериментальний простатит моделювали шляхом кріоураження передміхурової залози, яке викликали місцевим струминним зрошенням хлоретилом передньої поверхні центральної частини (перешийок та вентральні частки) залози [7]. Капсули "Феполен" вводили у дозах 30, 60 та 100 мг/кг відповідно. Дози було вибрано за результатами попередніх досліджень протизапальних та анальгетичних властивостей препарату [6]. Препаратами порівняння були капсули "Пепонен" з олією насіння гарбуза (108 мг/кг) та капсули "Тріанол" з ліпідостероловим комплексом з кори *Rugosa africana* (6 мг/кг), які застосовують для лікування простатитів [2, 4]. Вказані дози перераховано з доз для людини на дози для щурів з використанням коефіцієнта стійкості за методом Ю.Р. Риболовлева [10]. Капсули "Феполен", "Пепонен", "Тріанол" вводили внутрішньошлунково за 1 год до кріотравми та надалі щоденно однократно протягом означеного терміну моделювання. Тварини груп інтактного контролю та контрольної патології отримували еквівалентний об'єм дистильованої води. Перед виведенням щурів з експерименту брали кров із хвостової вени для клінічного аналізу. Евтаназію тварин здійснювали на 10-ту добу експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Критеріями розвитку патології були лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), зменшення масового кое-

фіцієнта передміхурової залози (МКПЗ) та зовнішній її вигляд.

З метою аналізу ефективності лікувальної дії препаратів у сироватці крові визначали вміст відновленого глутатіону (ВГ) як показник стану антиоксидного захисту організму, вміст ТБК-активних продуктів як показник активності процесів перекисного окиснення ліпідів, (ПОЛ), активність кислій фосфатази (КФ) як показник функціональної активності передміхурової залози [5]. Вміст ТБК-активних продуктів та активність КФ визначали також у гомогенаті передміхурової залози. Вміст ТБК-активних продуктів визначали тіобарбітуровим методом [1], відновленого глутатіону – за методом Елмана [1], активність КФ – за методом Боданскі [5]. Отримані результати аналізували методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Стюдента [11].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При експериментальній патології у щурів спостерігали такі ознаки запального процесу: на 10-ту добу на передміхуровій залозі спостерігалися зони некрозу, гнійні виділення, достовірне зменшення маси пухирцевої залози, у крові лейкоцитоз та збільшення ШОЕ порівняно з групою інтактного контролю (табл. 1), що вказує на розвиток запальної реакції і порушення функції передміхурової залози. За умов лікування капсулами "Феполен" у дозі 30 мг/кг у більшості тварин ознак запального процесу при макроскопічному огляді не встановлено. Проти-запальна дія препарату в цій дозі проявилась у достовірному зниженні лейкоцитозу та ШОЕ стосовно групи контрольної патології, але показники були вірогідно вищими, ніж у групі інтактного контролю, спостерігали достовірне зменшення маси простати, як і в групі контрольної патології, що свідчить про недостатню простатопротекторну ефективність цієї дози препарату. При застосуванні капсул "Феполен" у дозах 60 і 100 мг/кг у більшій частині тварин передміхурова залоза мала нормальний вигляд, без осередків запалення і зон некрозу. Спостерігали достовірне зниження рівня лейкоцитів та ШОЕ у крові й відновлення маси пухирцевої залози стосовно групи контрольної патології, що вказує на гальмування запальної реакції під впливом препарату. Введення капсул "Тріанол" у дозі 6 мг/кг і капсул "Пепонен" у дозі 108 мг/кг сприяло нормалізації стану передміхурової залози: у більшості тварин при огляді не було виявлено осередків запалення і зон некрозу. На фоні введення препаратів порівняння спостерігали достовірне зниження ШОЕ та рівня лейкоцитів у крові стосовно групи контрольної патології,

але під впливом капсул "Пепонен" рівень лейкоцитів був вірогідно більшим за фізіологічну норму. Під впливом капсул "Тріанол" мало місце вірогідне відновлення маси передміхурової залози порівняно з групою нелікованих тварин. Найбільш вираженим поміж досліджуваних препаратів був лікувальний вплив капсул "Феполен" у дозі 100 мг/кг, оскільки показники рівня лейкоцитів, ШОЕ в крові та МКПЗ найбільше наближались до показників групи інтактного контролю.

У таблиці 2 наведено біохімічні показники, які свідчать про інтенсивність ПОЛ, стан антиоксидної системи організму та ступінь фізіологічного функціонування передміхурової залози. Аналіз біохімічних показників сироватки крові та гомогенату передміхурової залози тварин групи контрольної патології свідчить про те, що кріоураження передміхурової залози щурів призводило до активації процесів ПОЛ та зниження активності антиоксидної системи, на що вказують достовірне збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті передміхурової залози і зменшення рівня ВГ у сироватці. На тлі патології відбувалися вірогідне зростання активності КФ у сироватці крові й зниження без достовірних змін – у гомогенаті передміхурової залози відносно групи інтактних тварин, що вказує на порушення цілісності й підвищення проникності мембран простатичних ацинусів і вихід ферменту в сироватку. Введення на фоні патології капсул "Феполен" у дозі 30 мг/кг сприяло незначному зменшенню рівня показника ПОЛ – ТБК-активних продуктів та збільшенню вмісту глутатіону, нормалізації концентрації КФ, але ці показники вірогідно не відрізнялися від показників групи контрольної патології, що свідчить про недостатню протизапальну ефективність цієї дози препарату. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити в групах тварин, які одержували на тлі патології капсули "Феполен" у дозах 60 і 100 мг/кг, достовірне зниження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті передміхурової залози порівняно з групою контрольної патології, що свідчить про нормалізацію процесів ПОЛ та гальмування запалення. У групі щурів, які отримували на фоні патології капсули "Феполен" у дозі 100 мг/кг, окрім того, вірогідно збільшувалась концентрація показника антиоксидного захисту – ВГ в сироватці та нормалізувалась концентрація КФ (у сироватці й гомогенаті передміхурової залози) порівняно з групою контрольної патології, рівень описаних показників відповідав фізіологічній нормі. Вищезазначені зміни на тлі введення капсул "Феполен" у дозі 60 мг/кг не досягали рівня

групи інтактного контролю і достовірно не відрізнялись від показників групи контрольної патології, що вказує на неспроможність цієї дози препарату відновити функціонування передміхурової залози до фізіологічного рівня. Таким чином, за простатопротекторною дією поміж вибраних для скринінгу доз капсул "Феполен" найефективнішою є 100 мг/кг. Лікувальний вплив капсул "Тріанол" у дозі 6 мг/кг характеризувався вірогідним зниженням рівня ТБК-активних продуктів у сироватці крові й гомогенаті передміхурової залози, достовірним збільшенням концентрації глутатіону і нормалізацією показників КФ порівняно з групою контрольної патології, що свідчить про гальмування процесів ПОЛ та відновлення функції передміхурової залози. Введення капсул "Пепонен" сприяло відновленню концентрації глутатіону, вірогідному зменшенню вмісту ТБК-активних продуктів, достовірному підвищенню активності КФ у гомогенаті передміхурової залози до рівня інтактного контролю, але повного відновлення цілісності мембран простатичних ацинусів не відбувалося, на що вказує збільшення, як і в групі контрольної патології, активності КФ у сироватці крові. Таким чином, капсули "Пепонен" виявили меншу простатопротекторну дію капсули "Феполен" у дозі 100 мг/кг і "Тріанол" – 6 мг/кг.

Достовірно зниження вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові та гомогенаті передміхурової залози на тлі патології під впливом досліджуваних препаратів відносно групи контрольної патології свідчить про важливу роль процесів ПОЛ у патогенезі простатиту. Отже, вказане гальмування процесів ПОЛ під дією препаратів відображає механізм їх лікувального ефекту. Крім того, вірогідне збільшення вмісту глутатіону в сироватці крові під впливом препаратів свідчить про те, що відбувається відновлення функціонування природного антиоксидного захисту, що є важливим аспектом механізму дії препаратів, оскільки відомо, що активація процесів ПОЛ при запаленні, яке супроводжує розвиток простатиту, призводить до підвищеного витрачання антиоксидантів організму, і, як наслідок, знижується активність системи антиоксидного захисту та підтримується тканинна альтерація.

ВИСНОВОК. Результати досліджень показали, що за величиною простатопротекторної дії в умовах експериментального простатиту капсули "Феполен" у дозі 100 мг/кг виявили виражений терапевтичний ефект на рівні препарату порівняння – капсул "Тріанол" та перевищували ефект капсул "Пепонен". Доцільним є подальше вивчення капсул "Феполен" у дозі 100 мг/кг.

Таблиця 1 – Вплив препаратів на рівень лейкоцитів, ШЗЕ та МКПЗ щурів (n=6)

Показник	Групи тварин						
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	"Феполен", 30 мг/кг	"Феполен", 60 мг/кг	"Феполен", 100 мг/кг	"Тріанол", 6 мг/кг	"Пепонен", 108 мг/кг
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	10,61±1,10	27,00±2,67*	17,60±1,67**	16,88±1,46**	13,58±1,77**	14,08±0,94**	16,54±1,19**
ШОЕ	7,17±0,31	16,17±1,08*	10,17±1,40**	9,83±1,51**	8,17±0,48**	9,00±0,73**	10,83±0,79**
МКПЗ	0,45±0,02	0,32±0,05*	0,35±0,04*	0,48±0,04**	0,49±0,04**	0,47±0,02**	0,41±0,01

Примітка. * – відхилення достовірно відносно до групи інтактного контролю, p<0,05;

** – відхилення достовірно відносно до групи контрольної патології, p<0,05.

Таблиця 2 – Вплив препаратів на досліджувані показники ПОЛ та рівень кислої фосфатази у гомогенаті передміхурової залози і сироватці крові за умов експериментального простатиту (n=6)

Показник	Групи тварин						
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Капсули "Феполен"			"Тріанол" 6 мг/кг	"Пепонен" 108 мг/кг
			30 мг/кг	60 мг/кг	100 мг/кг		
Сироватка крові							
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	0,37±0,04	0,87±0,11*	0,59±0,19	0,53±0,06**	0,42±0,04**	0,49±0,06**	0,43±0,06**
Кисла фосфатаза, ммоль/г·л	0,80±0,16	1,41±0,22*	0,85±0,16	0,94±0,20	0,82±0,08**	0,76±0,06**	0,97±0,07
Відновлений глутатіон, мкмоль/л	3,30±0,28	2,33±0,19*	2,63±0,23	2,71±0,48	4,09±0,66**	3,90±0,72**	3,21±0,40
Гомогенат передміхурової залози							
ТБК-активні продукти, мкмоль/г	32,42±3,46	62,82±4,55*	50,77±8,32	47,43±5,61**	39,53±2,58**	33,97±2,56**	39,49±3,57**
Кисла фосфатаза, ммоль/г·л	1,66±0,19	1,23±0,14	1,45±0,15	1,37±0,38	1,69±0,09**	1,71±0,06**	1,72±0,10**

Примітка. * – відхилення достовірно відносно до групи інтактного контролю, p<0,05;

** – відхилення достовірно відносно до групи контрольної патології, p<0,05.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методические рекомендации. – С.Пб.: ИКФ "Фолиант", 2000. – 104 с.
2. Бомко Т.В., Маслова Н.Ф., Козлова Н.Г. и др. Фармакологическое изучение суппозиторий с маслом семян тыквы на модели экспериментального простатита // Вісник фармації. – 2002. – 30, № 2. – С. 90-92.
3. Волошин О.І., Пішак О.В., Сенюк Б.П. та ін. Пилок квітковий (бджолина обніжка): клініко-експериментальні аспекти застосування у медицині // Ліки. – 1998. – № 3. – С. 31-38.
4. Горпинченко І.І., Прощаков К.В. Використання препарату "Таденан" у комплексному лікуванні хворих на хронічний простатит // Урологія. – 1998. – № 3. – С. 72-75.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – 1. – С. 409-412.
6. Котелевец Н.В. Вивчення анальгетичної активності капсул "Феполен", призначених для фармакокорекції простатиту // VIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених: Тез. доп. – Тернопіль, 2004. – С. 190.
7. Ларьяновская Ю.Б., Дранова И.Н., Кишинец Н.В. и др. Холодовая травма предстательной железы крысы как экспериментальная модель простатита // Матеріали національного з'їзду фармацевтів України: Тез. доп. – Харків, 1999. – С. 597.
8. Мартин И., Резник Э., Новак К. Секреты урологии. – С. Пб.: Vinom Publishers, 2002. – 400 с.
9. Медична статистика України / Под ред. В.Ф. Москаленко. – К., 2000. – С. 193.
10. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Докл. АН СССР. – 1979. – 247, № 6. – С. 1513-1516.
11. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
12. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Хронический простатит. – Ленинград: Медицина, 1989. – 208 с.
13. Bent H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids // Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – 96. – P. 167-202.

СКРИНИНГОВОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОГО СРЕДСТВА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА У КРЫС

Л.В. Яковлева, Н.В. Котелевец

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

Проведено изучение нового средства "Феполен" на основании продуктов пчеловодства (фенольного гидрофобного препарата прополиса и обножки пчелиной) на модели экспериментального простатита. Полученные результаты свидетельствуют о том, что капсулы "Феполен", для которых раньше установлены противовоспалительная, мембраностабилизирующая, антиоксидантная активности, способствуют восстановлению функции предстательной железы и восстанавливают физиологический уровень перекисного окисления липидов в организме в условиях экспериментального простатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: простатит, продукты пчеловодства, прополис, перекисное окисление липидов.

SCREENING RESEARCH OF INFLUENCE OF NEW PROSTATE-PROTECTIVE DRUG ON COURSE OF EXPERIMENTAL PROSTATITIS IN RATS

L.V. Yakovleva, N.V. Kotelevets

NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The research of new drug "Phepolenum" from the bee products (phenol hydrophobic substance of propolis and pollen) on experimental model of prostatitis has been carried out. The results obtained prove that capsules "Phepolenum" with antiinflammatory, membranostabilisatory, antioxidant activities which were established in previous investigations, promote the recovering of prostate function and normalize the level of lipid peroxidation in organism in conditions of experimental prostatitis.

KEY WORDS: prostatitis, bee products, propolis, lipid peroxidation.

Отримано 24.09.2004 р.

Адреса для листування: Л.В. Яковлева, ЦНДЛ НФаУ, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.

ОЦІНКА АДАПТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У КРОВІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, ЯКІ ВИКОНУВАЛИ МИРОТВОРЧУ МІСІЮ

В.І. Варус, О.А. Белов, Т.С. Брюзгіна¹, Н.О. Пономаренко
 НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ ЗС УКРАЇНИ, ІРПІНЬ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ¹

Наведено результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного спектра сироватки крові військовослужбовців, які виконували миротворчу місію (Косово, Сьєрра-Леоне, Ірак). Встановлено достовірні зміни рівня поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) ліпідного комплексу сироватки крові (лінолевої, ліноленової, арахідонової). Оцінка адаптивних процесів у крові військовослужбовців за показниками ліпідного метаболізму може бути критерієм при визначенні ступеня дезадаптації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: жирні кислоти, ліпіди, сироватка крові, дезадаптація.

ВСТУП. Екстремальні фактори середовища займають особливе місце в ієрархії зовнішніх подразників організму. Результати їх впливу на організм можна оцінювати не тільки за шкалою фізіологічних показників, але і за шкалою патологічних станів.

Фізіологічні адаптаційні можливості організму не безмежні, у своїх крайніх проявах екстремальні впливи призводять до патології. Усіляка адаптація, тим більше адаптація до екстремальних умов середовища, потребує енергетичних затрат і напруження механізмів регуляції життєво важливих систем [11].

На початкових етапах перебування людини в екстремальних умовах адаптація здійснюється за рахунок активації компенсаторних механізмів. Під впливом перевантажень відбувається стимуляція механізмів, спрямованих на обмеження деформації, що виникають в організмі. Їх дія розвивається у напрямку, протилежному дії перевантажень. Компенсаторні механізми спрямовані на усунення або послаблення функціональних порушень в організмі, викликаних впливом екстремальних факторів середовища [8].

За своїм біологічним призначенням компенсаторні механізми є складовою частиною резервних засобів організму. Маючи високу ефективність, вони можуть підтримувати необхідний рівень гомеостазу у відносно стабільному стані впродовж часу, достатнього для розвитку стійких форм адаптивного процесу [11].

© В.І. Варус – д.мед.н., проф., О.А. Белов – к.мед.н., Т.С. Брюзгіна – к.тех.н.н, Н.О. Пономаренко, 2005.

Останнім часом багато авторів приділяє велику увагу стану різних видів обміну в організмі людини в процесі адаптації до впливу екстремальних факторів [5, 6, 9]. У цьому контексті особливо важливим є вивчення енергетичних аспектів забезпечення адаптивних реакцій, зокрема вивчення стану ліпідного обміну [10].

Відомо, що ліпіди відіграють важливу роль у розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій організму за дії сильних подразників. При стресі найбільш достовірною є їх участь у пластичних, енергетичних і регуляторних процесах [4].

Для забезпечення функціональноактивного стану клітин суттєве значення має співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот (ЖК) [2], а також є свідчення про визначальний вплив поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) на клітинний метаболізм [7] і процес вільнорадикального окиснення [1].

Висока метаболічна активність ненасичених ЖК ліпідів біологічних мембран визначає важливість вивчення цього класу ліпідів.

Метою наших досліджень була оцінка адаптивних процесів у крові військовослужбовців, які виконували миротворчу місію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 332 військовослужбовці віком 25-40 років, з них 105 осіб склали 1-шу групу (Косово), 145 – 2-гу (Сьєрра-Леоне) та 82 – 3-тю (Ірак). До контрольної групи ввійшло 25 практично здорових людей того ж віку, які не виконували миротворчої місії.

Підготовку проб та газохроматографічний аналіз проводили за методикою [12]. У спектрі ліпідів сироватки крові було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: міристинову ($C_{14:0}$), пальмітинову ($C_{16:0}$), маргарінову ($C_{17:0}$), стеаринову ($C_{18:0}$), олеїнову ($C_{18:1}$), лінолеву ($C_{18:2}$), ліноленову ($C_{18:3}$), ейкозатрієнову ($C_{20:3}$), арахідонову ($C_{20:4}$).

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів сироватки крові проводили методом нормування площин метильованих похідних ЖК і визначення їх вмісту у відсотках.

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові військовослужбовців 1-ї, 2-ї, та 3-ї груп наведено у таблиці 1.

З таблиці видно, що в 1-й групі військовослужбовців достовірні зміни ліпідних показників спостерігалися відносно суми насичених і ненасичених ЖК. До того ж сума ненасичених ЖК у цій групі була вірогідно збільшена, порівняно з контролем, за рахунок олеїнової кислоти. Суттєва різниця рівня ПНЖК у 1-й групі військовослужбовців спостерігалася внаслідок підвищеного рівня есенціальних ЖК, як лінолевої, так і арахідонової.

Такий стан ліпідного комплексу сироватки крові може свідчити про напруженість адаптаційно-компенсаторного механізму і бути причиною погіршення здоров'я.

Таблиця 1 – Ліпідні показники сироватки крові у військовослужбовців (%)

Назва ЖК	Контроль	1-ша група	2-га група	3-тя група
$C_{14:0}$	–	–	–	13,4±1,0
$C_{16:0}$	41,9±0,9	35,1±2,0	42,8±2,3	34,9±2,5
$C_{17:0}$	–	–	7,9±0,8*	3,3±0,3
$C_{18:0}$	15,1±1,1	11,5±0,7	11,8±0,8	10,0±0,8
$C_{18:1}$	24,2±0,6	16,9±1,0	17,8±1,2	15,2±1,3
$C_{18:2}$	16,0±1,4	19,8±1,5	10,0±1,8*	14,1±1,5
$C_{18:3}$	–	0,6±0,05	2,2±0,3	2,4±0,3
$C_{20:3}$	–	–	–	1,4±0,2
$C_{20:4}$	2,8±0,3	16,1±0,9	7,5±0,7	5,3±0,6
Сума нас. ЖК	57,0±1,3	46,6±1,6	62,5±1,8	61,6±1,7
Сума ненас. ЖК	43,0±1,3	53,4±1,6	37,5±1,8	38,4±1,7
Сума ПНЖК	18,8±1,4	36,5±1,3	19,7±1,5	23,2±1,6
$K_1 = \frac{C_{18:2}}{C_{18:1}}$	0,7	1,2	0,6	1,2
$K_2 = \frac{C_{20:4}}{C_{18:1}}$	0,1	1,0	0,4	0,6

Примітка. * – $p < 0,05$ порівнян з контролем.

У 2-й групі військовослужбовців зміни ліпідних показників сироватки крові при співвідношенні з контролем суттєво не відрізнялись від контролю. Достовірні відмінності стосувалися переважно вмісту ненасичених ЖК, а саме: олеїнової, лінолевої, арахідонової. Так, на тлі вірогідно зниженого рівня лінолевої ЖК вміст есенціальних ЖК змінювався неодносторонньо. Зменшення вмісту лінолевої ЖК зумовлене достовірним зростанням рівня арахідонової.

Такий стан ліпідного комплексу сироватки крові спричиняє зміни адаптаційно-компенсаторного механізму і може свідчити про погіршення здоров'я.

У жирнокислотній формулі ліпідів сироватки крові військовослужбовців 3-ї групи не спостерігалися достовірні відмінності у співвідношенні насичених і ненасичених ЖК, окрім рівня ПНЖК. Однак присутність насичених ЖК ($C_{14:0}$, $C_{17:0}$), а також зниження рівня олеїнової ЖК і наявність триєнових ЖК ($C_{18:3}$, $C_{20:3}$) на тлі вірогідно підвищеного вмісту арахідонової ЖК майже у 3 рази можуть свідчити про порушення ліпідного метаболізму адаптивного характеру.

З метою визначення ступеня дезадаптації розраховували коефіцієнти за формулою:

$$K_1 = \frac{C_{18:2}}{C_{18:1}}, K_2 = \frac{C_{20:4}}{C_{18:1}}, [3].$$

Як видно з таблиці 1, отримані показники K_1 та K_2 вищі за контрольні, тому адаптацію вважають незадовільною.

ВИСНОВОК. Оцінка адаптивних процесів у крові військовослужбовців за показниками ліпідного метаболізму може бути критерієм при визначенні ступеня дезадаптації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афолина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: НМУ, 2000. – 285 с.
2. Бурлакова Е.Б., Крамаков С.А., Храпова Н.Г. Роль токоферола в перекисном окислении липидов биомембран // Биол. мембраны. – 1998. – № 2. – С. 137-167.
3. Варус В.І., Буднік О.В., Брюзгіна Т.С. та ін. Спосіб визначення ступеня адаптації та реабілітації військовослужбовців // Патент – Інф. – 2003. – Бюл. № 3. – 2 с.
4. Гурин В.Н., Семенец І.Н. Изменения липидного состава липопротеидов плазмы крови при остром эмоциональном стрессе // Патол. физиол. и экперим. терапия. – 1988. – № 4. – С. 57-59.
5. Дичев Т.Г. Проблемы адаптации и здоровье человека. – М.: Мед., 1976. – С. 129-141.
6. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. – С. 6-15.
7. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Котельцева Н.В. Перекиси липидов и атеросклероз // Кардиология. – 1976. – № 2. – С. 23-30.
8. Непомнящих Л.М. Морфология адаптивных реакций миокарда при экстремальных экологических воздействиях // Вестник рос. АМН. – 1997. – № 3. – С. 49-54.
9. Нервные и эндокринные механизмы стресса // Сб. науч. тр. – Кишинев, 1980. – 256 с.
10. Панин Л.Б. Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск: Наука 1983. – С. 6-19.
11. Руководство по физиологии – экологическая физиология человека // Адаптация человека к экстремальным условиям. – М.: Наука 1979. – 703 с.
12. Сазоненко Л.В., Вітовський Я.М., Брюзгіна Т.С., Вретік Г.М. Дослідження змін жирнокислотного спектра ліпідів сироватки крові у вагітних з пре-еклампсією // Мед. хімія. – 2003. – № 3. – С. 113-115.

ОЦЕНКА АДАПТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, ВЫПОЛНЯВШИХ МИРОТВОРЧЕСКУЮ МИССИЮ

В.И. Варус, О.А. Белов, Т.С. Брюзгина¹, Н.О. Пономаренко
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ ВС УКРАИНЫ, ИРПЕНЬ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА, КИЕВ¹

Резюме

Приводятся результаты газохроматографического анализа жирнокислотного спектра сыворотки крови военнослужащих, выполнявших миротворческую миссию (Косово, Сьерра-Леоне, Ирак). Установлено достоверные изменения уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) липидного комплекса сыворотки крови (линолевой, линоленовой и арахидоновой жирных кислот).

Оценка адаптивных процессов в крови военнослужащих по показателям липидного метаболизма может служить критерием при определении степени дезадаптации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **жирные кислоты, липиды, сыворотка крови, дезадаптация.**

ASSESSMENT OF ADAPTATION PROCESSES IN BLOOD OF SERVICEMEN OF PEACE-MAKING MISSION

V.I. Varus, O.A. Belov, T.S. Bryuzgina¹, N.O. Ponomarenko
SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF MILITARY MEDICINE OF UKRAINE IRPIN
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETZ, KYIV¹

Summary

The results of the gas-chromatographic analysis of fatty-acid composition of blood serum of servicemen of peace-making mission (Kosovo, Sierra-Lione, Iraq) are presented in the article. Reliable changes of the level of polyunsaturated fatty acids (PUFA) of blood serum lipid complex (linoleic, linolenic, arachidonic) were revealed. The assessment of adaptation processes in the blood of servicemen by indices of lipid metabolism can be the criterium for desadaptation level determination.

KEY WORDS: **fatty acids, lipids, blood serum, desadaptation.**

Отримано 20.09.2004 р.

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

ВПЛИВ ДОКСОРУБІЦИНУ НА ФОСФОРИЛЮВАННЯ БІЛКА Smad3, ЗАДІЯНОГО У СИГНАЛЬНОМУ ШЛЯХУ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ β У КЛІТИНАХ ЛІНІЇ A549 КАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІ ЛЮДИНИ

О.С. Філяк^{1,2}, Є.З. Філяк², Р.С. Стойка^{1,2}

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ІВАНА ФРАНКА¹

ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ КЛІТИНИ НАН УКРАЇНИ²

Фосфорилування білка Smad3 під дією трансформуючого фактора росту β (ТФР β) – важливий процес у реалізації регуляторних ефектів цього цитокіну на клітини-мішені. Встановлено, що доксорубіцин знижує кількість фосфорильованої форми Smad3 у клітинах лінії A549 карциноми легені людини. Зменшення кількості фосфорильованого Smad3 корелювало зі зменшенням загальної кількості білка Smad3. Зроблено висновок, що зниження рівня фосфорилування білка Smad3 може бути однією з причин пригнічення дій ТФР β з інгібування росту та індукції апоптозу ракових клітин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: білок Smad3, доксорубіцин, клітини лінії A549 карциноми легені людини, трансформуючий фактор росту β .

ВСТУП. Білки Smad є компонентами внутрішньоклітинного сигнального ланцюга трансформуючого фактора росту β (ТФР β). Залежно від їх ролі у трансдукції регуляторних сигналів ТФР β ці білки поділяють на три основних групи: 1) білки Smad, що активуються за допомогою рецепторопосередкованого фосфорилування (R-Smad: Smad2, Smad3); 2) білок Smad4, що сприймає регуляторні сигнали від фосфорильованих білків R-Smad; 3) негативні регулятори сигналювання ТФР β (Smad6, Smad7) [4, 7, 9].

ТФР β -ліганд зв'язується із рецепторами I та II типів на поверхні клітини-мішені, спричиняючи їх об'єднання у каталітично активний гетеротетрамер, який фосфорилує білки Smad2 і Smad3. Фосфорильовані Smad2 та Smad3 утворюють гетерогексамерний комплекс із білком Smad4. Цей комплекс транспортується в ядро, де зв'язується з певними ділянками ДНК у промоторній зоні й регулює, таким чином, експресію специфічних генів-мішеней [3, 7, 9].

Раніше нами було показано, що після обробки протипухлинними препаратами (цисплатин, доксорубіцин, метотрексат) клітин лінії A549 карциноми легені людини в останніх знижується рівень експресії білків Smad2, Smad3, Smad4 [1].

© О.С. Філяк, Є.З. Філяк, Р.С. Стойка – д.біол.н., проф., 2005.

Метою даної роботи було встановити, чи змінюється фосфорилування білка Smad3, яке є важливим для трансдукції регуляторних сигналів ТФР β , і як швидко починає змінюватися фосфорилування цього білка під дією протипухлинного препарату "Доксорубіцин" у клітинах лінії A549 карциноми легені людини.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджували клітини лінії A549 карциноми легені людини, які було отримано з колекції клітинних культур Інституту цитології РАН (Санкт-Петербург, Російська Федерація). Клітини вирощували у середовищі Ігла, модифікованому Дульбекко (DMEM, "Sigma", США) у присутності 10 % декомплементованої сироватки крові ембріонів великої рогатої худоби ("Sigma", США) і 50 мкг/мл гентаміцину ("Sigma", США).

Клітини лінії A549 піддавали дії доксорубіцину (5 мкг/мл, "Київмедпрепарат", Україна) чи ТФР β 1 (6 нг/мл, R & D Systems, Inc., США). Ефективні концентрації препаратів підбирали таким чином, щоб через 24 год інкубації у присутності протипухлинного препарату гинули 40-50 % клітин. Для визначення кількості фосфорильованого білка Smad3 брали лише ті клітини, які залишалися живими (прикріплені до пластикової поверхні культуральних чашок).

Рівень експресії білка Smad3 та фосфорильованої форми Smad3 (Smad3-P) визначали за допомогою Western-blot аналізу [8] із засто-

суванням кролячих поліклональних антитіл анти-Smad3 та анти-Smad3-P (Людвігівський інститут ракових досліджень, Уппсала, Швеція). Рівномірність нанесення білкових лізатів під час електрофорезу контролювали методом Western-blot аналізу з використанням моноклональних антитіл, специфічних до α -актину ("Sigma", США). Для перевірки специфічності отриманих результатів визначали функціональний стан інших сигнальних шляхів клітин-мішеней, зокрема MAP-кіназного шляху за участю кінази Erk та фосфорильованої форми Erk2 (Erk2-P). Для цього застосовували Western-blot аналіз із використанням поліклональних антитіл анти-Erk2 та анти-Erk1P/Erk2P ("Santa Cruz", США). Отримані дані щодо рівня експресії білків Smad було проаналізовано за допомогою комп'ютерної програми "GelPro31" та нормалізовано за α -актином.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Було досліджено вплив протипухлинного препарату "Доксорубіцин" на експресію білка Smad3 та рівень його фосфорилування (Smad3-P) під дією ТФР β 1. Для цього клітини лінії A549 карциноми легені людини інкубували у присутності доксорубіцину (5 мкг/мл) чи ТФР β 1 (6 нг/мл) протягом різного часу (0, 3, 6, 12 та 24 год). Для позитивного контролю на фосфорилування клітини піддавали дії ТФР β 1 (6 нг/мл). Встановлено, що доксорубіцин уже через 3 год інкубації клітин частково посилює фосфорилування білка Smad3 під дією ТФР β 1 (рис. 1А, Б). При подальшій інкубації клітин із цим протипухлинним препаратом рівень фосфорилування білка Smad3 знижувався. Через 6 год інкубації клітин стимулювальний вплив доксорубіцину на фосфорилування білка Smad3 майже повністю зникав (рис. 1А, Б), а почи-

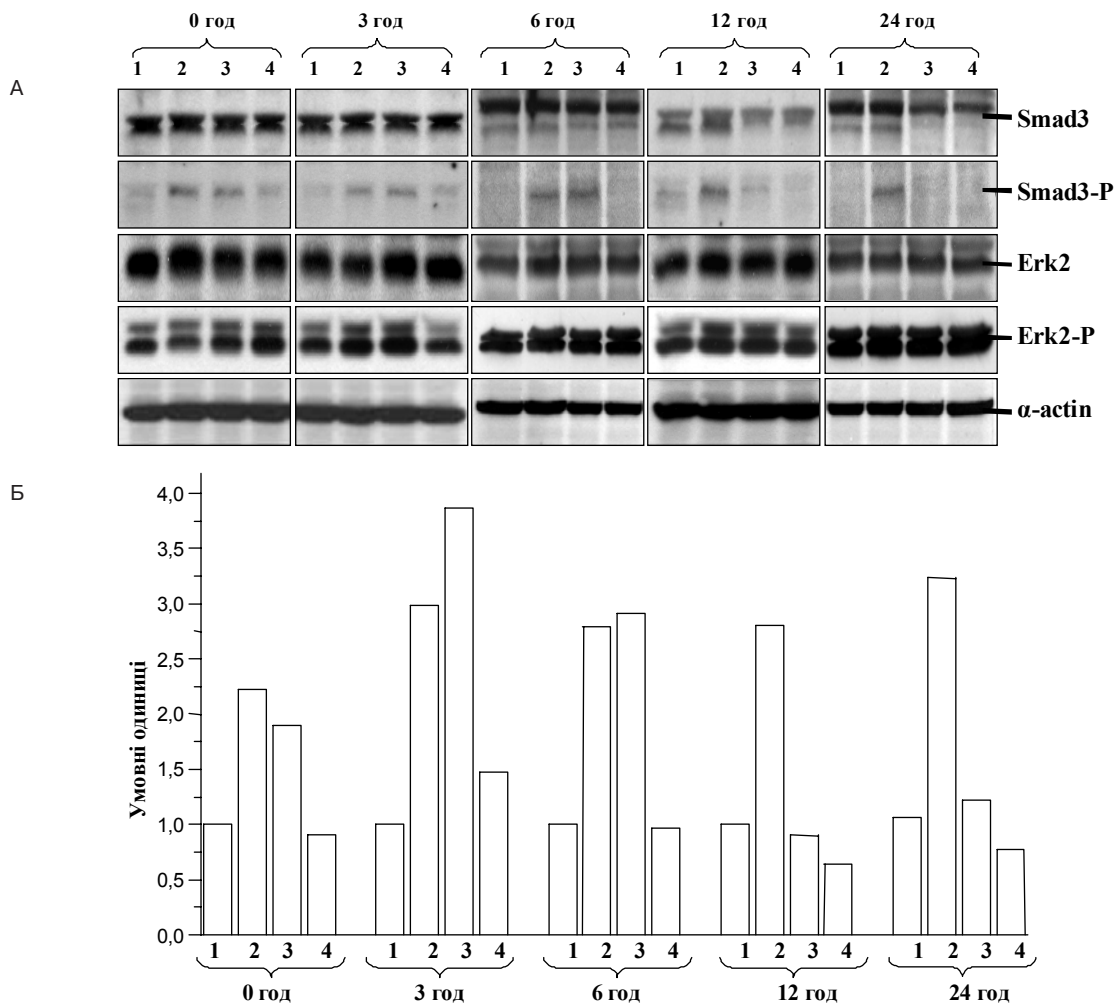


Рис. 1. Вплив доксорубіцину на експресію та фосфорилування білка Smad3 у клітинах лінії A549. Клітини інкубували з доксорубіцином протягом 0, 3, 6, 12 або 24 год, до культурального середовища додавали ТФР β 1 та інкубували ще 1,5 год, після чого клітини лізували для Western-blot аналізу:

А – Western-blot аналіз рівня експресії та фосфорилування білків Smad3, Erk2 та α -актину; Б – денситометрія електрофореграм Smad3-P із нормалізацією кількості білка за α -актином.

1 – контроль (необроблені клітини); 2 – клітини, оброблені ТФР β 1 (6 нг/мл); 3 – клітини, оброблені ТФР β 1 (6 нг/мл) та доксорубіцином (5 мкг/мл); 4 – клітини, оброблені доксорубіцином (5 мкг/мл).

наючи з 12-ї год інкубації клітин, спостерігали зменшення кількості фосфорильованої форми цього білка. Через 24 год інкубації клітин кількість Smad3-P була значно нижчою у присутності доксорубіцину порівняно з позитивним контролем (рис. 1А, Б). Нами виявлено, що зменшення кількості фосфорильованого білка Smad3 корелювало із зменшенням загальної кількості білка Smad3 у клітині. Із рисунка 1А видно, що вже на 12-ту год інкубації загальна кількість білка Smad3 у клітинах також починала знижуватися. Таке зменшення загальної кількості білка Smad3 можливе за рахунок не лише зниження рівня експресії цього білка під впливом протипухлинного препарату, але й активації розщеплення білка Smad3.

Щоб довести специфічність дії доксорубіцину саме на Smad-залежний шлях сигналювання ТФРβ, ми дослідили вплив цього протипухлинного препарату на рівень експресії та фосфорилування кінази Erk2, яка є однією з ланок MAP-кіназного регуляторного шляху. Цей Ras-залежний сигнальний шлях може брати часткову участь у передачі регуляторних сигналів ТФРβ, хоча основна роль шляху не пов'язана з даним цитокіном [4, 6]. Встановлено, що під впливом досліджуваного препарату кількість Erk2 не змінюється незалежно від тривалості інкубації клітин, як не змінюється і фосфорилування цієї кінази (рис. 1А). Таким чином, нами

підтверджено, що протипухлинний препарат "Доксорубіцин" специфічно діє на Smad-залежний сигнальний шлях ТФРβ, який відіграє головну роль у передачі регуляторних сигналів цього цитокіну до клітин-мішеней [3, 4].

Фосфорилування білка Smad3, яке запускається ТФРβ-лігандом через активацію рецепторного комплексу, є важливою передумовою проходження сигналу ТФРβ у клітині. Smad3-P у комплексі із Smad4 та фосфорильованим (активованим) Smad2 активує Smad-залежні промотори генів-мішеней, що запускає дії ТФРβ з інгібування росту та індукції апоптозу [2, 5, 10]. Тому пригнічення фосфорилування білка Smad3 може призвести до інгібування вищеперерахованих ефектів ТФРβ на клітині-мішені. Розвиток резистентності ракових клітин до дії ТФРβ може бути однією з передумов розвитку резистентності ракових клітин до протипухлинних препаратів.

ВИСНОВОК. Встановлено, що, діючи на клітини лінії A549 карциноми легень людини, протипухлинний препарат "Доксорубіцин" пригнічує експресію в них білка Smad3, задіяного у сигнальному шляху ТФРβ, та зменшує кількість фосфорильованої (активованої) форми цього білка під впливом ТФРβ. Проте препарат не впливає на експресію кінази Erk2 та її фосфорилування у клітинах даної лінії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Філяк Є.З, Філяк О.С., Стойка Р.С. Вплив протипухлинних препаратів на експресію компонентів сигнального шляху трансформувального фактора росту бета у клітинах лінії A549 карциноми легень людини // Вісн. Львів. ун-ту. – 2004. – **35**. – С. 60-65.
2. Фильченков А.А., Стойка Р.С., Быкорез А.И. Трансформирующие факторы роста. – К.: Наукова думка, 1994. – 292 с.
3. Attisano L., Wotton J.L. Signal transduction by the TGF- β superfamily // *Science*. – 2002. – **296**. – P. 1646-1647.
4. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signaling // *Nature*. – 2003. – **425**. – P. 577-584.
5. Dijke P., Goumans F., Itoh S. Regulation of cell proliferation by Smad proteins // *J. Cell Physiol*. – 2002. – **191**. – P. 1-16.
6. Mulder K.M. Role of Ras and Mapks in TGF β signaling // *Cytokine Growth Fact. Rev.* – 2000. – **11**. – P. 23-35.
7. Massague J. TGF β signal transduction // *Ann. Rev. Biochem.* – 1998. – **67**. – P. 753-791.
8. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*. – New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. – P. 1860-1876.
9. Shi Y., Massague J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus // *Cell*. – 2003. – **113**. – P. 685-700.
10. Stoika R., Yakymovych M., Souchelnytskyi S., Yakymovych I. Potential role of transforming growth factor β 1 in drug resistance of tumor cells // *Act. Bioch. Pol.* – 2003. – **50**, № 2. – P. 497-508.

ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ БЕЛКА SMAD3, ВОВЛЕЧЕННОГО В СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β В КЛЕТКАХ ЛИНИИ A549 КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА

О.С. Филяк^{1,2}, Е.З. Филяк², Р.С. Стойка^{1,2}
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ИВАНА ФРАНКА¹
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ КЛЕТКИ НАН УКРАИНЫ²

Резюме

Фосфорилирование белка Smad3 под действием трансформирующего фактора роста β (ТФР β) – важный процесс в реализации регуляторных эффектов этого цитокина на клетки-мишени. Установлено, что доксорубин понижает количество фосфорилированной формы Smad3 в клетках линии A549 карциномы легкого человека. Уменьшение количества фосфорилированного Smad3 коррелировало с уменьшением общего количества белка Smad3. Сделано заключение о том, что понижение уровня фосфорилирования белка Smad3 может быть одной из причин угнетения действий ТФР β с ингибирования роста и индукции апоптоза раковых клетках.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Smad3, доксорубин, клетки линии A549 карциномы легкого человека, ТФР β .

EFFECT OF DOXORUBICIN ON PHOSPHORYLATION OF PROTEIN SMAD3 WHICH IS INVOLVED INTO SIGNALING PATHWAY OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β IN HUMAN LUNG CARCINOMA A549 CELLS

O.S. Filyak^{1,2}, Ye.Z. Filyak², R.S. Stoika^{1,2}
LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO¹
INSTITUTE OF CELL BIOLOGY, NAS OF UKRAINE²

Summary

Transforming growth factor β -induced phosphorylation of protein Smad3 is a very important process for realization of regulatory effects of this cytokine on target cells. It was established that doxorubicin reduces the amount of phosphorylated Smad3 in human lung carcinoma A549 cells. Reduced amount of Smad3 phosphorylation correlated with decreasing of the total amount of Smad3 protein in treated cells. We made a conclusion, that reduction of protein Smad3 phosphorylation level can be one of the reasons of decreased anti-proliferative and pro-apoptotic effects of TGF β on tumor cells.

KEY WORDS: Smad3, doxorubicin, human lung carcinoma A549 cells, transforming growth factor β .

Отримано 15.11.2004 р.

Адреса для листування: Р.С. Стойка, Інститут біології клітини НАН України, вул. Драгоманова, 14/16, Львів, 29005, Україна.

ВИВЧЕННЯ ЛІПІДНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Л.В. Сазоненко, Я.М. Вітовський, Т.С. Брюзгіна, Г.М. Вретік
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Наведено результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного спектра співвідношення сироватки крові у вагітних з преєклампсією. Виявлено порушення метаболізму есенціальних жирних кислот. Отримані результати дозволяють зробити висновок про ефективність використання екзогенних донаторів радикала NO та L-аргініну вагітними з преєклампсією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпіди, жирні кислоти, процес пероксидації, сироватка крові, вагітність, преєклампсія.

ВСТУП. Проблема гестозів залишається однією з найактуальніших у сучасному акушерстві, що пов'язано з частотою патології (14 %) та суттєвим збільшенням кількості важких і атипичних форм. Питома вага преєклампсії в Україні зросла з 1995 року від 27,9 до 40,7 %, а тяжких її форм та еклампсії – від 0,22 до 0,8 %, до того ж вона не має тенденції до зниження. Результати досліджень останніх років свідчать про те, що гестоз є полісиндромним захворюванням, в основі якого лежить патологія ендотелію [3].

Відомо, що будь-яка мембрана, в тому числі ендотеліальна, складається з фосфоліпідів, складовим компонентом яких є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Отже, дослідження жирнокислотного спектра ліпідів сироватки крові у вагітних з преєклампсією дає можливість оцінювати стан ендотелію. В ендотелії синтезується ряд медіаторів, що регулюють судинний тонус, зокрема ендотелійрелаксуючий фактор, ідентифікований як оксид азоту (NO) [6]. Порушення ендотелієм синтезу регуляторних медіаторів, що лежить в основі розвитку преєклампсії, залежить від структуризації жирних кислот (ЖК) у фосфоліпідах клітинних мембран. Дослідження останніх років у галузях судинної фізіології, патофізіології, неврології, біології, фармакології, імунології показали, що молекула NO має широкий спектр біорегуляторної дії, бере участь у фізіологічних і патологічних процесах, що відбуваються в організмі. В організмі NO синтезується з напівза-

© Л.В. Сазоненко, Я.М. Вітовський – к.мед.н., Т.С. Брюзгіна – к.техн.н., Г.М. Вретік, 2005.

мінної амінокислоти L-аргініну під впливом ферменту NO-синтетази [4]. Поява в організмі вагітної жінки додаткового кола кровообігу (матково-плацентарного), призводить до підвищення продукції NO (як гомеостатична молекула NO підтримує кровотік за умов збільшення його об'єму). Участь NO в процесах фізіологічної адаптації організму жінки до вагітності припускає і включення даної системи в патомеханізми розвитку преєклампсії вагітних. З огляду на основні біологічні ефекти NO (регулювання тону судин, стабілізація реологічних властивостей крові, проникності стінки судин, ліквідація наслідків метаболічного ацидозу), розвиток преєклампсії є результатом неспроможності організму вагітної продукувати ендотеліальні фактори регуляції, зокрема NO.

Отже, патогенетично обґрунтоване лікування пізніх гестозів повинно забезпечувати відновлення адекватного рівня NO в організмі. Для вирішення даного питання нами були відібрані два препарати – "кардикет" (екзогенний донатор NO) та "Цитраргінін" (джерело L-аргініну).

Дослідження змін ліпідних показників сироватки крові у вагітних з преєклампсією відображає функціональний стан ендотелію, зокрема продукцію ним NO.

Мета дослідження – вивчення ліпідних показників сироватки крові методом газорідинної хроматографії при вагітності, ускладненій преєклампсією, до і після лікування.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для дослідження ефективності запропонованого лікування було відібрано групи вагітних: контрольна (n=15) –

з фізіологічним перебігом вагітності; 1-ша (n=23) – вагітні з прееклампсією до лікування; 2-га (n=21) – вагітні, які приймали цитраргінін; 3-тя група (n=19) – вагітні, в схему лікування яких було включено донатор NO – кардикет; 4-та (n=25) – вагітні з прееклампсією, які отримували загальноприйняте лікування.

Кардикет є мікрокапсульованою формою органічних нітратів, донатором NO, основні фармакодинамічні ефекти якого спрямовані на гладеньком'язові клітини та тромбоцити. Під дією глутатіон-S-трансферази в результаті денітрування препарату в гладеньком'язових та інших клітинах відбувається вивільнення NO, який є ефективним вазодилататором [7]. Кардикет також ефективно впливає на агрегацію тромбоцитів шляхом стимуляції гуанілатциклази в них, збільшення кількості цГМФ і гальмування агрегації тромбоцитів. Препарат призначали перорально по 20 мг двічі на добу, залежно від ступеня тяжкості прееклампсії дозу збільшували до 80 мг.

Іншим шляхом ліквідації нестачі NO в організмі є призначення цитраргініну, що містить прекурсор NO – амінокислоту L-аргінін. Цитраргінін являє собою комбінацію аргініну та бетаїну у вигляді розчину для орального застосування. Відомо, що аргінін бере участь у біосинтезі білків, амінокислот, синтезі креатину первинному накопиченні клітинної енергії, поліпшує артеріальний кровотік та мікроциркуляцію. Та головною його властивістю є донорство NO. Другий компонент препарату – бетаїн – продукт окиснення холіна, необхідний для біосинтезу фосфоліпідів, стабілізації клітинних мембран. Запропоновано таку схему лікування: вміст ампули розчинити у півсклянки води, приймати перорально 3 ампули на добу.

Підготовку біологічного матеріалу та газохроматографічний аналіз ліпідів сироватки крові проводили за методикою [5].

У спектрі ЖК ліпідів сироватки крові було ідентифіковано 8 найбільш інформативних ЖК:

міристинову ($C_{14:0}$), пальмітинову ($C_{16:0}$), стеаринову ($C_{18:0}$), олеїнову ($C_{18:1}$), лінолеву ($C_{18:2}$), ліноленову ($C_{18:3}$), ейкозатрієнову ($C_{20:3}$), арахідонову ($C_{20:4}$). Піки ЖК ідентифікували шляхом порівнювання з часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів сироватки крові проводили методом нормування площин метильованих похідних ЖК і визначення їх вмісту у відсотках. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу жирних кислот сироватки крові вагітних з прееклампсією до і після лікування наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, розвиток прееклампсії вагітних супроводжував порушенням складу жирних кислот сироватки крові 2. Це проявляється достовірним збільшенням насиченості ліпідного комплексу сироватки крові за рахунок підвищення вмісту міристинової ЖК.

Не виключено, що внаслідок активації процесу ліпідної пероксидації достовірно знижувався вміст лінолевої ЖК та підвищувався рівень арахідонової на тлі невірогідного зменшення вмісту ПНЖК.

Така зміна суми ПНЖК зумовлена порушенням співвідношення есенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів, що узгоджується з літературними даними [1].

Після лікування перебудова у жирнокислотному спектрі сироватки крові 2-ї групи стосувалася в основному есенціальних ЖК: знизився вміст арахідонової ЖК за рахунок збільшення рівня ліноленової ЖК як попередника ейкозаноїдних біорегуляторів. У 3-й групі після лікування знизився вміст арахідонової ЖК до рівня контрольної групи, а також збільшився рівень ліноленової ЖК як попередника біологічних регуляторів. У 4-й групі після традиційного лікування нормалізація показників стосувалася в основному співвідношення насичених та ненасичених ЖК, а також зміни вмісту

Таблиця 1 – Показники жирних кислот сироватки крові до і після лікування (%)

Назва ЖК	Контрольна група	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
$C_{14:0}$	–	15,6±1,2	18,8±1,1	15,4±1,7	14,9±0,05
$C_{16:0}$	46,4±1,9	36,1±2,3	36,6±1,2	42,9±1,7	30,2±2,4
$C_{18:0}$	10,3±1,6	10,1±1,1	9,5±0,9	9,1±1,2	7,3±0,2
$C_{18:1}$	15,9±1,3	14,6±0,8	13,2±1,1	13,3±1,4	16,9±1,7
$C_{18:2}$	24,0±1,8	18,8±1,8*	17,2±0,7*	15,8±1,3*	26,5±1,4
$C_{18:3}$	0,7±0,05	–	1,9±0,3	1,1±0,2	0,25±0,03
$C_{20:3}$	0,5±0,05	0,9±0,4	–	–	0,5±0,05
$C_{20:4}$	2,2±0,3	3,9±1,4*	2,8±0,6	2,4±0,7	3,45±0,2*
Сума нас. ЖК	56,7±2,3	61,8±1,6	64,9±1,7*	67,4±1,5*	52,4±2,5
Сума ненас. ЖК	43,3±2,3	38,2±1,6	35,1±1,7*	32,6±1,5	47,6±2,5
Сума ПНЖК	27,4±2,1	23,4±2,0	21,9±1,9*	19,3±0,8*	30,7±0,8

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем.

лінолевої ЖК на тлі незмінного рівня арахідонової.

Рівень ейкозатрієнових ЖК достовірно не змінився.

ВИСНОВОК. Отримані результати свідчать про ефективність використання екзогенних донаторів радикала NO та L-аргініну вагітними з преєклампсією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афолина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: НМУ, 2000. – 285 с.
2. Барабой В.А., Сутовой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Наукова думка, 1997. – Ч. 1. – 202 с.
3. Липко О.П. Сучасні уявлення про етіопатогенез пізнього гестозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. – № 3. – С. 92-94.
4. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин- NO // Пат. физиол. – 1996. – № 1. – С. 34-39.
5. Сазоненко Л.В., Вітовський Я.М., Брюзгіна Т.С., Вретік Г.М. Дослідження змін жирнокислотного спектра ліпідів сироватки крові у вагітних з преєклампсією // Мед. хімія. – 2003. – № 3. – С. 113-115.
6. Соломон Х. Снайдер, Дейвид С. Бредт. Биологическая роль окиси азота // В мире науки. – 1992. – № 7. – С. 16-24.
7. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Оксид азоту в механізмі дії серцево-судинних препаратів // Лік. справа. – 1995. – № 5-6. – С. 36-40.

ИЗУЧЕНИЕ ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Л.В. Сазоненко, Я.М. Витовский, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретик
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА

Резюме

Приведены результаты газохроматографического анализа жирнокислотного спектра липидов сыворотки крови у беременных с преэклампсией. Показаны нарушения метаболизма эссенциальных жирных кислот как результат активации процесса липидной пероксидации. Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности использования экзогенных донаторов радикала NO и L-аргинина у беременных с преэклампсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липиды, жирные кислоты, процесс пероксидации, сыворотка крови, беременность, преэклампсия.

INVESTIGATION OF LIPID PARAMETERS OF BLOOD SERUM IN PREECLAMPTIC PREGNANT WOMEN IN DYNAMICS OF TREATMENT

L.V. Sazonenko, Ya.M. Vitovsky, T.S. Briuzgina, G.M. Vretik
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETZ

Summary

The results of gas chromatography analysis of fatty-acid spectrum of blood serum lipids in preeclamptic pregnancies were studied. It was shown that essential fatty-acid metabolism disorders are the consequence of lipid peroxidation activation. The results obtained allow to make a conclusion about effectiveness of usage of exogenous donators of NO radical and L-arginine by preeclamptic pregnant women.

KEY WORDS: lipids, fatty acids, peroxidation process, blood serum, pregnancy, preeclampsia.

Отримано 20.09.2004 р.

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

РОЗРОБКА МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У КРЕМІ З ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ГРЕЦЬКОГО ГОРІХА

Т.Д. Губченко, С.В. Андреева, Т.М. Ковальова
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Розроблено методики кількісного визначення суми поліфенольних сполук у профілактичному кремі з густим екстрактом листя грецького горіха (ГЕЛГГ) спектрофотометричним методом. Представлено результати досліджень кількісного вмісту поліфенольних сполук у густому екстракті листя грецького горіха та кремі з ГЕЛГГ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліфенольні сполуки, профілактичний крем, густий екстракт листя грецького горіха.

ВСТУП. Одним з основних напрямків сучасної косметології є профілактика вікових змін шкіри, у зв'язку з чим розширення асортименту ефективних косметичних засобів, що використовуються з цією метою, є важливим і актуальним.

Лікувально-профілактичний ефект косметичних засобів досягається за рахунок введення до їх складу біологічно активних компонентів і використання допоміжних речовин, які позитивно впливають на шкіру. Основною вимогою до косметичних засобів є їх нешкідливість, навіть при тривалому і безконтрольному застосуванні. Тому біологічно активні речовини вводять у косметичні засоби в концентраціях, у декілька разів менших порівняно з лікарськими препаратами для зовнішнього застосування [1, 3, 4, 5, 7].

Дія більшості сучасних профілактичних косметичних засобів полягає, головним чином, у захисті шкіри від зовнішніх несприятливих факторів, яким відводять основну роль у механізмі її передчасного старіння, або корекції порушеного в шкірі обміну речовин [4, 5, 7]. Таким чином, доцільною є розробка профілактичного косметичного засобу з комплексною позитивною дією на функціональний стан шкіри і метаболічні процеси в ній.

Найбільш оптимальною формою, що поєднує компоненти, різноманітні за хімічною природою, агрегатним станом, призначенням, біологічною активністю та необхідні для нормальної життєдіяльності шкіри, є креми [2, 7].

© Т.Д. Губченко, С.В. Андреева – к.мед.н., Т.М. Ковальова – к.фарм.н., 2005.

Метою наших наукових досліджень стала розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик визначення якісного і кількісного вмісту діючих речовин крему для сухої і змарнілої шкіри обличчя.

У результаті попередніх експериментальних досліджень розроблено склад профілактичного крему з густим екстрактом листя грецького горіха (ГЕЛГГ), що призначений для догляду за сухою і змарнілою шкірою обличчя та для профілактики і лікування її вікових змін. Крем, крім ГЕЛГГ, містить олію оливкову, пропіленгліколь, спирт етиловий, тіосечовину, емульгатор № 1, моностеарат гліцерину, ланолін безводний, бензойну кислоту, воду очищену [6].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З метою оцінки і контролю якості, а також стабільності крему при зберіганні нами розроблені методики кількісного визначення ГЕЛГГ за вмістом поліфенольних сполук.

Методика визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук у ГЕЛГГ.

Приблизно 0,2 г ГЕЛГГ поміщали в мірну колбу місткістю 50,00 мл, розчиняли у 40 % етиловому спирті й доводили об'єм розчину до мітки тим же розчинником (розчин А).

2 мл розчину А поміщали в мірну колбу місткістю 50,00 мл, доводили об'єм розчину 40 % етиловим спиртом до мітки (розчин В).

Оптичну густину розчину В визначали на спектрофотометрі типу СФ-26 або СФ-46 в кюветах з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 266 нм. Як розчин порівняння використовували 40 % етиловий спирт.

Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту (X, %) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D \times 50 \times 50 \times 100}{540 \times m \times 2 \times (100 - W)},$$

де D – оптична густина досліджуваного розчину;

m – маса наважки препарату, г;

540 – коефіцієнт питомого поглинання галової кислоти в 40 % етиловому спирті при 266 нм;

W – втрата в масі при висушуванні, %.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. З метою кількісного визначення ГЕЛГГ у кремі нами підібрана система розчинників "абсолютний спирт-хлороформ" у співвідношенні 1:1, вивчений УФ-спектр розчину ГЕЛГГ у 40 % етиловому спирті, тобто в тому розчиннику, що наведений у діючій нормативній документації на ГЕЛГГ, а також досліджений УФ-спектр розчину ГЕЛГГ у суміші "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1). УФ-спектри поглинання розчинів ГЕЛГГ у 40 % етиловому спирті та суміші "абсолютний спирт-хлороформ (1:1)" збігалися і мали максимум поглинання при довжині хвилі 266 нм, що свідчить про наявність поліфенолів (рис. 1).

Таким чином доведено, що суміш розчинників "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1) не змінює форму кривих спектрів ГЕЛГГ і не має істотного впливу на спектрофотометричне визначення поліфенолів.

З метою встановлення кількісного вмісту поліфенолів у кремі з ГЕЛГГ вивчено УФ-спектри розчинів крему з ГЕЛГГ та основи крему в суміші "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1). Доведено (рис. 1), що спектри розчинів ГЕЛГГ та крему з ГЕЛГГ мають характерний для поліфенольних сполук максимум поглинання при довжині хвилі 266 нм. Форми кривих спектрів збігалися, що також вказує на наявність у кремі суми поліфенолів. Оптична густина розчинів такої ж кількості основи крему була незначною і не мала істотного впливу на спектрофотометричне визначення суми поліфенолів.

Приготування двох розчинів крему з ГЕЛГГ обґрунтовано проведеними нами експериментальними дослідженнями. Встановлено, що

Таблиця 1 – Результати кількісного визначення поліфенольних сполук у кремі з ГЕЛГГ (n=5)

Номер серії крему з ГЕЛГГ	Вміст суми поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, %
11203	3,53±0,87
21203	3,86±0,95
31203	3,73±0,63
41203	3,59±0,80
51203	3,65±0,51

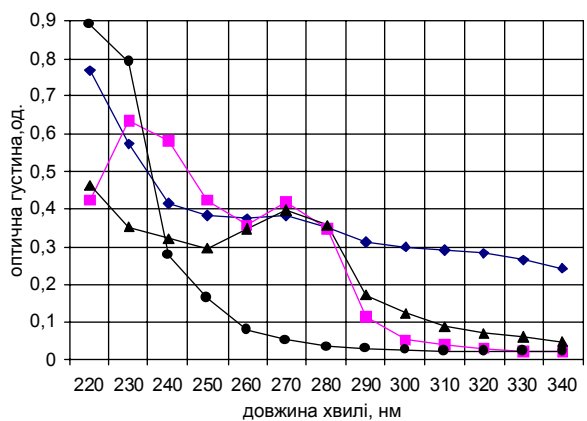


Рис. 1. УФ-спектри досліджуваних розчинів.

зменшення наважки крему з ГЕЛГГ з метою приготування тільки одного розчину для дослідження призводило до зростання помилки досліду до 46-50 %.

На основі проведених досліджень запропоновано методику кількісного визначення поліфенольних сполук у кремі з ГЕЛГГ.

Методика визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук у кремі з ГЕЛГГ.

Приблизно 1,0 г крему з ГЕЛГГ поміщали в мірну колбу на 50,00 мл, розчиняли у суміші "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1) і доводили об'єм розчину тим же розчинником до мітки (розчин А).

2 мл розчину А поміщали в мірну колбу на 50,00 мл, доводили об'єм розчину сумішшю "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1) до мітки (розчин В).

Оптичну густину розчину В визначали на спектрофотометрі типу СФ-26 або СФ-46 в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 266 нм. Як розчин порівняння використовували розчин такої ж концентрації кремової основи в суміші "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1).

Вміст суми фенольних сполук у кремі з ГЕЛГГ у перерахунку на галову кислоту (X, %) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D \times 50 \times 50}{540 \times m \times 2},$$

де D – оптична густина досліджуваного розчину;

m – маса наважки крему, г;

540 – коефіцієнт питомого поглинання галової кислоти при 266 нм в 40 % етиловому спирті.

Вміст суми поліфенольних сполук у кремі з ГЕЛГГ у перерахунку на галову кислоту (%) становив, залежно від серії, 3,53-3,86 % (табл. 1). Одержані результати було враховано при складанні технічних умов на крем з ГЕЛГГ.

Таким чином, на основі проведених досліджень розроблені методику кількісного аналізу ГЕЛГГ у кремі за сумою поліфенольних сполук, що дозволяє об'єктивно оцінювати якість крему з ГЕЛГГ та його стабільність при зберіганні.

ВИСНОВКИ. 1. Підібрано систему розчинників "абсолютний спирт-хлороформ" (1:1) для крему з ГЕЛГГ та встановлено збіг УФ-спектрів розчинів ГЕЛГГ у 40 % етиловому спирті, а також у суміші розчинників етиловий спирт-хлороформ" (1:1) з УФ-спектром розчину крему з ГЕЛГГ у суміші перелічених розчинників.

2. Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення вмісту поліфенольних сполук у кремі з ГЕЛГГ.

3. Визначено вміст суми поліфенольних сполук у різних серіях крему з ГЕЛГГ, що становить, залежно від серії, 3,53-3,86 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глухенький Б.Т. Справочник по врачебной косметике. – К.: Здоров'я, 1990. – 304 с.
2. ГОСТ 29189-91. Кремы косметические. Введен 01.01.93. – М., 1992. – 5 с.
3. Ласс Д. Уход за кожей лица. – М.: Аквариум, 1994. – 282 с.
4. Михайлова П. Медицинская косметика: Руководство: Пер. с болг. / под ред. – М.: Медицина, 1985. – 203 с.

5. Миронова Л.Г. Медицинская косметология. – М.: Крон-Пресс, 2000. – 256 с.
6. Петровская Л.С., Серая Л.М., Киселева Н.П., Зинченко А.А. Биологически активные вещества листа ореха грецкого // Физиологично активні речовини. – 1999. – № 2 (28). – С. 122-125.
7. Фойстель Г.Э., Поллак И., М.Бергольц и др. Косметика. Косметические препараты и теоретические основы современной практической косметики: Пер. с нем. – К.: Вища школа, 1990. – 312 с.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КРЕМЕ С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ ГРЕЦКОГО ОРЕХА

Т.Д. Губченко, С.В. Андреева, Т.М. Ковалева
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Разработаны методики количественного определения суммы полифенольных соединений в профилактическом креме с густым экстрактом листьев грецкого ореха (ГЭЛГО) спектрофотометрическим методом. Представлены результаты исследований количественного содержания полифенольных соединений в густом экстракте листьев грецкого ореха и креме с ГЭЛГО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полифенольные соединения, профилактический крем, густой экстракт листьев грецкого ореха.

ELABORATION OF METHODS OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS IN CREAM WITH DENSE EXTRACT OF WALNUT LEAVES

T.D. Hubchenko, S.V. Andreyeva, T.M. Kovalyova
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The methods of quantitative determination of polyphenolic compounds in a preventive cream with dense extract of walnut leaves (DEWL) by spectrophotometric method have been developed. The results of investigation of quantitative content of polyphenolic compounds in DEWL and in a cream with DEWL have been presented.

KEY WORDS: polyphenolic compounds, preventive cream, dense extract of walnut leaves.

Отримано 20.09.2004 р.

Адреса для листування: Т.М. Ковальова, кафедра косметології і ароматерапії НФаУ, вул. Блюхера, 4, Харків, 61146, Україна.

ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ З КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ФРАГМЕНТІВ КСЕНОГЕННОЇ ПЕЧІНКИ НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ ТА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

С.Є. Гальченко, Л.М. Тининика, Б.П. Сандомирський
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ НАН УКРАЇНИ, ХАРКІВ

У роботі було вивчено вплив екстрактів з кріоконсервованих фрагментів печінки свиней і новонароджених поросят на репаративні процеси в печінці при токсичному гепатиті, індукованому тетрахлорметаном CCl_4 . Встановлено, що досліджені екстракти стимулюють репаративні процеси в печінці при її токсичному ураженні, що проявляється зниженням активності амінотрансфераз у сироватці крові тварин, а також інтенсивності ПОЛ як у пошкодженій печінці, так і в крові щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: токсичний гепатит, екстракти, перекисне окиснення ліпідів, амінотрансферази, тетрахлорметан.

ВСТУП. Проблема лікування гострої печінкової недостатності, викликаній токсичним ураженням печінки, досі залишається актуальною [8]. Це пов'язано з тим, що важкі форми токсичного гепатиту (ТГ) можуть призводити до розвитку гепатоцеребральної недостатності аж до печінкової коми з летальним наслідком або до переходу гострої форми захворювання в хронічну [6].

Важкі наслідки цієї патології зумовлюють необхідність пошуку препаратів, здатних мінімізувати негативний вплив токсичних речовин, а також стимулювати репаративні процеси в ураженій печінці. Таку дію можуть проявляти препарати, зокрема екстракти, отримані з тканини печінки свиней або поросят. Це пов'язано з тим, що в даних препаратах містяться тканиноспецифічні пептиди, які регулюють процеси метаболізму, репарації та проліферації клітин відповідного органа, а також, можливо, біологічно активні речовини іншої природи.

Метою роботи було вивчити вплив екстрактів з кріоконсервованих фрагментів печінки свиней (ЕПС) і новонароджених поросят (ЕПП) на репаративні процеси в печінці при ТГ, індукованому тетрахлорметаном (CCl_4).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ТГ (90 щурів) викликали шляхом одноразового введення в черевну порожнину 40 % розчину CCl_4 на вазеліновій олії в дозі 0,4 мл/100 г маси тварини. Відсоток тварин, які вижили, склав 60 %. Активність амінотрансфераз та інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) було досліджено на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби після введення CCl_4 . Двом групам щурів з ТГ (по 20 тварин) протягом 4-х діб після ін'єкції CCl_4 щодня в черевну порожнину вводили ЕПС або ЕПП (концентрація пептидів – 100 мкг/мл) в дозі 0,5 мл/100 г маси. Екстракти отримували з кріоконсервованих фрагментів у присутності 20 % поліетиленоксиду з м.м. 1500 фрагментів печінки свиней і поросят шляхом їх інкубації у фізіологічному розчині протягом 60 хв при кімнатній температурі. Після цього екстракти звільняли від термолабільних білків, фільтрували й автоклаували [5].

15-ти тваринам (контроль) у черевну порожнину замість екстрактів вводили фізіологічний розчин. Ступінь ураження печінки після токсичного впливу CCl_4 оцінювали за рівнем активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) з використанням стандартних наборів АО "Реагент".

Інтенсивність ПОЛ визначали за початковим рівнем продуктів, що реагують з тіобар-

© С.Є. Гальченко – к.біол.н., Л.М. Тининика – к.біол.н., Б.П. Сандомирський – д.біол.н., проф., 2005.

бітуровою кислотою (ТБКАП) у сироватці крові та печінці [1, 2], а також за інтенсивністю вільно-радикального окиснення ліпідів, яку визначали за величиною хемілюмінесценції із застосуванням хемілюмінометра, що працює в режимі рахування фотонів [3]. В комірку хемілюмінометра, що містила 1 мл фізіологічного розчину і 100 мкл сироватки крові або гомогенату печінки, додавали 100 мкл розчину двовалентного заліза в кінцевій концентрації $5 \cdot 10^{-2}$ моль чи 100 мкл 5 % перекису водню, і реєстрували світлосуму, яку виражали в умовних одиницях (ум. од.). Печінку гомогенізували у фізіологічному розчині у співвідношенні 1:3.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для моделювання гострого токсичного ураження печінки найбільш широко використовують CCl_4 . Патологія, що виникає при цьому, значною мірою відповідає картині ТГ у людини, який розвивається під впливом гепатотропних отрут. Крім того, він є представником хлорованих вуглеводів, які широко застосовуються в промисловості та побуті й механізм гепатотоксичної дії яких однаковий. При надходженні в організм CCl_4 розщеплюється за участю цитохром Р-450-залежних монооксигеназ на вільні радикали – трихлорметил і хлорил. Внаслідок цього активуються процеси ПОЛ у мембранах за вільнорадикальним механізмом. У даному випадку вільні радикали атакують подвійні зв'язки бокових ланцюгів ненасичених жирних кислот фосфоліпідів, що призводить до зміни фізико-хімічних властивостей мембран клітин печінки. Пошкодження мембранних структур супроводжується модифікацією більшості внутрішньоклітинних ферментів, підвищенням проникності мембран, зменшенням детоксикаційної функції печінки, порушенням синтетичних процесів, роз'єднанням тканинного дихання та окиснювального фосфорилування, а отже, зниженням синтезу АТФ і, як крайній випадок, некрозу клітин.

Через 4-5 год після введення CCl_4 щури ставали в'ялими, малорухомими, відмічалась лихоманка. Ці симптоми зникали протягом 2-ї доби експерименту в усіх тварин. Токсичне ураження печінки супроводжувалося порушенням біохімічних показників сироватки крові, що проявлялося, зокрема, гіпертрансфераземією, зумовленою пошкодженням паренхіматозних клітин. Через добу після початку експерименту в сироватці крові щурів спостерігалось багатократне підвищення активності амінотрансфераз, що свідчило про значне пошкодження клітин печінки (табл. 1). Так, активність

АлАТ збільшувалась у 18 разів, а АсАТ – у 5,6 раза порівняно з нормою. Через 3 дні після отруєння активність амінотрансфераз у всіх групах зменшувалась порівняно з 1-ою добою і відмінності між групами були відсутні. На 5-ту добу активність обох амінотрансфераз у тварин, яким вводили ЕПП, хоча і перевищувала значення, характерні для інтактних щурів, але була достовірно нижчою, ніж у контрольних тварин у цей же строк спостереження. Отже, можна зробити висновок, що ЕПП стимулював репаративну регенерацію печінки. ЕПС такої дії не проявляв, і активність трансаміназ у щурів, яким вводили даний екстракт, не відрізнялася від активності цих ферментів у контрольних тварин.

Морфологічно ТГ характеризується розвитком центролобулярних некрозів клітин печінки та жировою дистрофією [4]. Однією з причин цього процесу є індукція процесів ПОЛ продуктами метаболізму CCl_4 (вільними радикалами). Вільнорадикальне окиснення практично на всіх етапах свого перебігу утворює ряд продуктів, що є результатом взаємодії вільних радикалів як між собою, так і з біологічними макромолекулами [2]. Так, при цьому процесі разом з активними формами кисню утворюються й інші активні радикали (пероксиди, епоксиди, альдегіди, кетони, спирти, діальдегіди тощо), які здатні ковалентно взаємодіяти з окремими функціональними групами білків, що призводить до їх полімеризації і руйнування амінокислотних залишків, особливо тих, які містять SH-, SCH_3 -групи цистеїну, метіоніну, NH-групи лізіну тощо. Усе це може викликати модифікацію білків, у тому числі ферментів, зміну їх активності, руйнування біоантиокиснювачів (вітамінів, убіхінону, стероїдних гормонів тощо), зміну фосфоліпідного складу, появу в гідрофобній частині мембран продуктів окиснення, які ініціюють процеси іонного транспорту, зміну конформації білків і ліпідного складу, а отже, структурних і функціональних властивостей мембран. Аналогічні явища спостерігаються і в структурі ДНК пошкоджених клітин. Вільні радикали можуть взаємодіяти як безпосередньо з азотистими основами ДНК, утворюючи їх модифіковані похідні, зокрема 8-азагуанін, так і опосередковано, через вторинні та кінцеві продукти ПОЛ (малоновий діальдегід та його похідні), які можуть зв'язуватися з ДНК та білками ядерного хроматину, призводячи до спотворення процесів зчитування генетичної інформації – реплікації та транскрипції [7]. Запобігти такому перебігу подій особливо важливо, якщо в органі відбуваються репаративні процеси.

Концентрація ТБКАП у печінці інтактних тварин становила $(4,4 \pm 0,3)$ нмоль/мг тканини (табл. 2). Введення CCl_4 достовірно підвищувало її у 2,1 раза порівняно з результатами, отриманими на інтактних тваринах, і вона залишалася незмінною у контрольних щурів протягом 5 днів. У тварин, яким вводили як ЕПП, так і ЕПС, цей показник був достовірно меншим, ніж у контрольних щурів, уже на 3-ю добу і ще більше знижувався на 5-ту. Відмінностей між вмістом ТБКАП у печінці тварин, яким вводили ЕПП і ЕПС, не спостерігалось.

Якщо концентрація ТБКАП характеризувала кількість проміжних продуктів перекисного окиснення (в основному малонового діальдегіду), то світлосума хемілюмінесценції (ХЛ), індукованої Fe^{2+} , характеризувала початковий етап ПОЛ і була пропорційна кількості вільних радикалів у біологічному об'єкті. На першу добу після введення тваринам CCl_4 світлосума ХЛ печінки, індукованої Fe^{2+} , перевищувала норму в 5,5 раза, на 3-тю добу це перевищення становило майже 11 разів і залишалось таким до п'ятої доби. Аналогічна тенденція спостерігалась також у світлосумі ХЛ, індукованої H_2O_2 , яка характеризувала стійкість біологічного об'єкта до перекисного окиснення. Але в цьому випадку перевищення

було менш вираженим. На 5-ту добу експерименту обидва показники були значно нижчими від контролю в обох групах тварин. Таким чином, обидва екстракти ефективно зменшують рівень ПОЛ у печінці.

На основі факту, що рівень ТБКАП ставав достовірно меншим від контролю на 3-тю добу, а інтенсивність ХЛ, індукованої як Fe^{2+} , так і H_2O_2 , – тільки на 5-ту, можна зробити висновок, що системи антиоксидантного захисту, які нейтралізують вільні радикали й, особливо, початкові продукти ПОЛ у клітинах, збільшували свою активність вже на 3-й день. А процеси ПОЛ у цей час можуть бути активовані як у пошкоджених клітинах, які перебувають у стадії репарації, так і в некротизованих клітинах або тих, що знаходяться в стадії некрозу. Можливо також, що в даний період зменшувалося навантаження на антиоксидні системи у зв'язку з тим, що весь CCl_4 метаболізувався і це джерело вільних радикалів вичерпалося.

Динаміка ПОЛ у сироватці крові характеризувалася відносно меншим, порівняно з печінкою, підвищенням концентрації ТБКАП і світлосуми ХЛ (табл. 3). Зниження рівня ХЛ починалося швидше, ніж у печінці, й було виражене більшою мірою. Це, очевидно, пов'язано з тим, що активація ПОЛ у крові при отруєнні

Таблиця 1 – Активність амінотрансфераз (мкмоль/мл-60 хв) у сироватці крові щурів при ТГ та при його лікуванні екстрактами печінки

Фермент	Норма	Час після інтоксикації, доба						
		1-ша		3-тя			5-та	
		ТГ	Контроль (ТГ)	ТГ+ЕПП	ТГ+ЕПС	Контроль (ТГ)	ТГ+ЕПП	ТГ+ЕПС
АлАТ	$0,31 \pm 0,02$	$5,57 \pm 0,11$	$3,52 \pm 0,12$	$3,12 \pm 0,10$	$3,45 \pm 0,13$	$2,28 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,09^*$	$2,12 \pm 0,12$
АсАТ	$0,94 \pm 0,07$	$5,24 \pm 0,12$	$3,65 \pm 0,13$	$3,08 \pm 0,14$	$3,57 \pm 0,14$	$2,75 \pm 0,16$	$1,75 \pm 0,07^*$	$2,51 \pm 0,18$

Примітка. Тут і далі: * – відмінності статистично достовірні порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Таблиця 2 – Показники ПОЛ у печінці щурів при ТГ та при його лікуванні екстрактами печінки

Фермент	Норма	Час після інтоксикації, доба						
		1-ша		3-тя			5-та	
		ТГ	Контроль (ТГ)	ТГ+ЕПП	ТГ+ЕПС	Контроль (ТГ)	ТГ+ЕПП	ТГ+ЕПС
ТБК АП, нмоль/мг тканини	$4,2 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,3^*$	$7,1 \pm 0,3^*$	$9,8 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,4^*$	$5,8 \pm 0,3^*$
Світлосума ХЛ, індукованої Fe^{2+} , ум. од.	67 ± 5	378 ± 31	721 ± 73	601 ± 57	668 ± 59	772 ± 72	$127 \pm 9^*$	$149 \pm 12^*$
Світлосума ХЛ, індукованої H_2O_2 , ум. од.	481 ± 42	2275 ± 213	3118 ± 289	2738 ± 253	2475 ± 225	3525 ± 324	$1109 \pm 103^*$	$1327 \pm 119^*$

Примітка: * – відмінності статистично достовірні порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Таблиця 3 – Показники ПОЛ у сироватці крові щурів при ТГ та при його лікуванні екстрактами печінки

Показники ПОЛ	Норма	Час після інтоксикації, доба						
		1-ша	3-тя			5-ша		
		ТГ	Контроль (ТГ)	ТГ+ЕПП	ТГ+ЕПС	Контроль (ТГ)	ТГ+ЕПП	ТГ+ЕПС
ТБК АП, нмоль/мг тканини	3,4±0,1	6,8±0,4	7,2±0,3	5,4±0,3*	5,4±0,2*	7,3±0,4	4,3±0,3*	4,4±0,3*
Світлосума ХЛ, індукованої Fe ²⁺ , ум. од.	135±11	692±59	997±89	423±37*	492±42*	548±51	241±19*	291±26*
Світлосума ХЛ, індукованої H ₂ O ₂ , ум. од.	609±54	3948±327	5638±526	2231±113*	2485±218*	3127±291	987±73*	1036±89*

Примітка. * – відмінності статистично достовірні порівняно з контролем, p<0,05.

CCl₄ є вторинним процесом відносно активності ПОЛ у печінці, де CCl₄ метаболізується з утворенням вільних радикалів на початковому етапі його метаболізму, які безпосередньо призводять до пероксидації фосфоліпідів у мембранах за механізмом вільнорадикального окиснення.

ВИСНОВКИ. 1. Досліджені екстракти стимулюють репаративні процеси в печінці при її

токсичному ураженні, що проявляється зниженням активності амінотрансфераз у сироватці крові тварин, а також інтенсивності ПОЛ як в ураженій печінці, так і в крові щурів.

2. Такий механізм дії може бути пов'язаний з тим, що в цих екстрактах містяться тканино-специфічні та видонеспецифічні пептиди, а також, можливо, біологічно активні речовини іншої природи, які стимулюють репаративні процеси в ураженому органі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.Н. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. Дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
 2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
 3. Гальченко С.Е., Мамонтова А.В., Сандомирский Б.П. Сохранность спленоцитов после криоконсервирования фрагментов селезенки // Пробл. криобиол. – 1998. – № 4. – С. 57-59.
 4. Петренко А.Ю., Оченашко О.В. Влияние препаратов эмбриональных тканей человека на интенсивность перекисного окисления липидов при остром токсическом гепатите у крыс // Пробл. криобиол. – 2001. – № 2. – С. 66-71.
 5. Сандомирський Б.П., Гальченко С.Є., Грищенко В.І. та ін. Заготівля, криоконсервування та

клінічне застосування фрагментів печінки свиней і поросят, підшулуноквої залози поросят та екстракту з них // Метод. рек. – Харків, 2002. – 8 с.

6. Li M.Y., Ryan P, Batey R.G. Traditional Chinese medicine prevents inflammation in CCl₄-related liver injury in mice // Am. J. Chin. Med. – 2003. – **31**, № 1. – P. 119-127.

7. Mansour M.A., Ginawi O.T., El-Hadiyah T et al. Effects of volatile oil constituents of Nigella sativa on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone // Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. – 2001. – **110**, № 3-4. – P. 239-251.

8. Nan J.X., Jiang Y.Z., Park E.J. Protective effect of Rhodiola sachalinensis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats // J. Ethnopharmacol. – 2003. – **84**, № 2-3. – P. 143-148.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ИЗ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ФРАГМЕНТОВ КСЕНОГЕННОЙ ПЕЧЕНИ НА АКТИВНОСТЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

С.Е. Гальченко, Л.Н. Тыныныка, Б.П. Сандомирский
ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРИОБИОЛОГИИ И КРИОМЕДИЦИНЫ НАН УКРАИНЫ, ХАРЬКОВ

Резюме

В работе было изучено влияние экстрактов из криоконсервированных фрагментов печени свиней и новорожденных поросят на репарационные процессы в печени при токсическом гепатите, индуцированном тетрахлорметаном. Установлено, что исследованные экстракты стимулируют репарационные процессы в печени при ее токсическом поражении, что проявляется снижением активности аминотрансфераз в сыворотке крови животных, а также интенсивности ПОЛ как в поврежденной печени, так и в крови крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсический гепатит, экстракты, перекисное окисление липидов, аминотрансферазы, тетрахлорметан.

THE INFLUENCE OF CRYOPRESERVED FRAGMENTS OF XENOGENOUS LIVER ON AMINOTRANSFERASES ACTIVITY AND LIPID PEROXIDATION AT THE EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

S.Ye. Halchenko, L.M. Tynynyka, B.P. Sandomyrsky
INSTITUTE FOR PROBLEMS OF CRYOBIOLOGY AND CRYOMEDICINE OF NAS OF UKRAINE, KHARKIV

Summary

The influence of extracts of cryopreserved fragments of pigs and new-born piglets liver on reparative processes in a liver at the toxic hepatitis induced by CCl_4 , has been studied in the work. It is established that the investigated extracts stimulate reparative processes in liver at its toxic damage. It is manifested in the decrease of aminotransferases activity in the blood serum of animals and also in the decrease of the LPO intensity both in the damaged liver and in the blood of rats.

KEY WORDS: toxic hepatitis, extracts, lipid peroxidation, aminotransferases, carbon tetrachloride.

Отримано 24.05.2004 р.

Адреса для листування: С.Е. Гальченко, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, 610015, Україна.

ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ХОЛІНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ

В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У статті на підставі узагальнення наукових даних і власного досвіду описано біологічний метод визначення активності холінацетилтрансферази в міокарді щурів. Він може бути використаний для оцінки інтенсивності синтезу ацетилхоліну в серці в нормі й при експериментальній патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **серце, парасимпатична нервова система.**

ВСТУП. Холінацетилтрансфераза (ХАТФ, КФ 2.3.1.6) – специфічний фермент холінергічних нейронів. Йому належить ключова роль у синтезі ацетилхоліну (АХ), тому дані про активність ХАТФ дозволяють об'єктивно оцінити інтенсивність синтезу АХ у різних органах. Зокрема, визначення активності ХАТФ дало цінний матеріал для формування наукових уявлень щодо пре- і постнатального розвитку головного мозку та периферичних органів з холінергічною іннервацією. Встановлено незаперечний зв'язок між ступенем дозрівання центральних нейронів, концентрацією ХАТФ у них і гормональним статусом. ХАТФ використовують, зокрема, як маркер постнатального дозрівання холінергічних нейронів різних відділів головного мозку (кори великих півкуль, мозочка, гіпокамп, переднього мозку, базального ядра, смугастого тіла) в умовах дефіциту гормонів щитоподібної залози [6-8, 11, 14], а також для оцінки холінергічних процесів у серці при експериментальному гіпер- і гіпотиреозі [2, 3, 4].

Активність ХАТФ визначають кількома методами: біологічним, радіохімічним і гістологічним. Мета даної публікації – подати опис біологічного методу з узагальненням даних літератури [13] і власного досвіду.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У декапітованих щурів видаляють серце й поміщають його в холодний 0,9 % розчин NaCl, де відокремлюють передсердя і шлуночки. Тканину розтирають у фарфорових ступках з надлишковою кількістю охолодженого до -10 °С ацетону (для передсердь – 30 мл, для шлуночків – 250 мл). Після

© В.В. Файфура – д.мед.н., проф., Л.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига, 2005.

цього вміст ступок переливають на паперові фільтри й повторно промивають холодним ацетоном (передсердя – 5 мл, шлуночки – 50 мл). Відфільтровану тканину висушують у барокамері насоса Комовського над P₂O₅ з парафіновими стружками.

Висушені проби зважують на торзійній вазі й переносять у центрифужні пробірки з попередньо налитим фізрозчином-цистеїном (на 1 мл 0,9 % NaCl – 6 мг l-цистеїну) з розрахунку 1 мл розчину на 20 мг сухого порошку. Пробірки з тканиною екстрагують у холодильнику 2 год, а після цього центрифугують при 5000 об./хв протягом 10 хв. Супернатанти відсмоктують і охолоджують до -20 °С. Їх можна зберігати до наступного дня.

Перед дослідом готують інкубаційне середовище такого складу: KCl – 67 ммоль, MgCl₂ – 5 ммоль, l-цистеїн солянокислий – 20 ммоль, коензим А – 0,1 ммоль, натрій лимоннокислий – 20 ммоль, натрій оцтовокислий – 13 ммоль, езерин саліциловокислий – 0,25 ммоль, АТФ (двонатрієва сіль) – 8 ммоль, холін солянокислий – 7,67 ммоль, буфер фосфатний (9 частин розчину Рінгера і 1 частина фосфатно-буферної суміші такого складу: NaH₂PO₄·2H₂O M/15:Na₂HPO₄·12H₂O M/15=1:4) – 8-14 ммоль, ацетокіназа – 10 мг на 1 мл середовища (спосіб отримання описано нижче). рН середовища – 6,9.

Пробірку з інкубаційним середовищем кладуть у термостат на 15 хв при температурі 38 °С і періодично струшують. Після інкубації середовище набирають у пробірки по 0,9 мл. В одну з пробірок доливають 0,1 мл фізрозчину-цистеїну, в інші – по 0,1 мл супернатанту, який отримують після центрифугування екс-

трактів. Усі пробірки інкубують 60 хв у термостаті при температурі 38 °С і періодичному струшуванні.

Після цього в усі пробірки додають 0,3 н НСІ, доводячи рН до 3,0, і кип'ятять протягом 5 хв. У кожену пробірку доливають 1 мл дистильованої води та 0,3 н NaOH, щоб довести рН до 6,9. До кінцевого об'єму 15 мл суміш доводять шляхом додавання розчину Рінгер-езерину (NaCl – 6,5 г; CaCl₂ 10 % – 1,2 мл; KCl 10 % – 1,4 мл; NaHCO₃ 5 % – 4 мл; езерин саліциловокислий – 10 мг; вода – до 1 л).

Перед тестуванням екстрактів на прямому м'язі живота жаби готують такі суміші. У першу пробірку наливають 1 мл контрольної суміші й 1 мл стандартного розчину АХ. Доводять об'єм до 10 мл безбікарбонатним розчином Рінгера і визначають чутливість м'язового препарату до АХ. Придатний для роботи препарат повинен реагувати на концентрацію 10⁻⁸ ммоль/л. В іншу пробірку наливають 1 мл дослідної суміші та доводять безбікарбонатним розчином Рінгера до 10 мл. Концентрацію АХ у дослідній суміші визначають так само, як чутливість м'яза до стандартних концентрацій АХ.

Про активність ХАТФ судять за кількістю АХ, синтезованого протягом 1 год в перерахунок на 1 кг ацетонового порошку передсердь або шлуночків.

Достатньо очищений і придатний для роботи препарат ацетокінази отримують з печінки голубів. Для цього у двох-трьох голубів забирають печінку, охолоджують її в холодильнику, подрібнюють ножицями і зважують. Потім тканину заливають 20-кратним об'ємом холодного ацетону й гомогенізують. Гомогенат профільтровують на воронці Бюхнера, підключають її до відсмоктувального насоса та в умовах легкого відсмоктування двічі промивають свіжим ацетоном і двічі – ефіром. Осад переносять на чашку Петрі й висушують у вакуум-ексикаторі, де знаходяться парафінові стружки і Р₂О₅. Щоб позбутися сполучнотканинних елементів, сухий порошок просіюють через дрібне сито. Активний препарат повинен мати рожевий колір. Його зберігають у морозильнику.

У таблиці 1 наведено середні результати дослідження ХАТФ у міокарді щурів, які було отримано в нашій лабораторії.

Таблиця 1 – Активність ХАТФ у міокарді щурів, ммоль/(кг·год), М±m

Серія дослідів	Передсердя	Шлуночки
Статевонезрілі щури (1,5-2,0 міс.): контроль (n=10) гіпотиреоз – 75 мг/кг мерказолілу, 14 діб (n=10)	2,02±0,22 7,05±0,80 p<0,001	1,78±0,21 2,82±0,52 p>0,05
Дорослі щури (6-7 міс.): контроль (n=8) гіпертиреоз – 0,5 мг/кг тироксин, 14 діб (n=10)	3,09±0,67 2,63±0,31 p>0,5	1,75±0,62 0,92±0,24 p>0,1

Виявлений нами розподіл ферменту між передсердцями і шлуночками відповідає даним літератури [5]. Висока активність ХАТФ у передсердцях пов'язана з дуже густим заляганням холінергічних нервових закінчень у цьому відділі серця, особливо в ділянці синоатріального вузла. Як показали наші дослідження, різке переважає ацетилхолінсинтезувальної здатності передсердь над шлуночками спостерігається в постнатальний період. Цей процес характерний тим, що холінацетилтрансферазна активність шлуночків проявляє відносну стабільність і мало змінюється після народження. Насправді вказаний градієнт

формується лише за рахунок зростання вмісту ферменту в передсердцях, що узгоджується з даними Н.С. Верхратського [1].

Помітне підвищення активності ХАТФ у передсердцях гіпотиреоїдних щурів (у 3,5 раза) можна розглядати як одну з причин розвитку синусної брадикардії, властивої пацієнтам і експериментальним тваринам з гіпофункцією щитоподібної залози [9, 10, 12, 15].

ВИСНОВОК. Біологічний метод визначення активності ХАТФ – інформативний і доступний метод оцінки інтенсивності синтезу АХ у холінергічних нейронах серця та інших органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верхратский Н.С. Возрастные особенности медиаторного обмена сердца // Экспериментальная и возрастная кардиология: Материалы II меж-

вузовской конференции. – Владимир, 1971. – Ч. 2. – С. 9-11.

2. Потіха Н.Я., Файфура В.В. Обмін ацетилхоліну

в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – **3**, № 2. – С. 35-36.

3. Самойленко Л.Е., Сергиенко Б.Д., Болотина М.Г. и др. Состояние перфузии миокарда у больных первичным гипотиреозом по данным скintiграфии миокарда с Тl // Кардиология. – 1993. – **33**, № 1. – С. 48-51.

4. Сас Л.М. Зміни холінергічної регуляції серця при експериментальному тироксिनному токсикозі та їх корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тернопіль, 2004. – 20 с.

5. Тучек С. Синтез ацетилхолина в нейронах. – М.: Мир, 1981. – 284 с.

6. Clos J., Ghandour S., Eberhart R. et al. The cholinergic system in developing cerebellum: comparative study of normal, hypothyroid and underfed rats // Dev. Neurosci. – 1989. – **11**, № 3. – P. 188-204.

7. Juarez de Ku L.M., Sharma-Stokkermans M., Meserve L.A. Thyroxine normalizes polychlorinated biphenyl (PCB) dose-related depression of choline acetyltransferase (ChAT) activity in hippocampus and basal forebrain of 15-day-old rats // Toxicology. – 1994. – **94**, № 1-3. – P. 19-30.

8. Kalaria R.N., Prince A.K. The effects of neonatal thyroid deficiency on acetylcholine synthesis and glu-

cose oxidation in rat corpus striatum // Brain Res. – 1985. – **352**, № 2. – P. 271-279.

9. Marti V., Guarinos J., Dominguez de Rozas J.M. Massive pericardial effusion and cardiac tamponade as the presentation form of hypothyroidism // Rev. Med. Chil. – 2001. – **129**, № 10. – P. 1191-1194.

10. Nyrop M., Bjornholm K.I., Nielsen F.E. et al. Cardiovascular manifestations of hypothyroidism // Ugeskr. Laeger. – 1991. – **153**, № 26. – P. 1849-1851.

11. Oh J.D., Butcher L.L., Woolf N.J. Thyroid hormone modulates the development of cholinergic terminal fields in the rat forebrain: relation to nerve growth factor receptor // Brain Res. Dev. Brain Res. – 1991. – **59**, № 2. – P. 133-142.

12. Siddiqui A.S., D'Costa D.F., Moore-Smith B. Covert hypothyroidism with weight loss and atrial fibrillation // Br. J. Clin. Pract. – 1993. – **47**, № 5. – P. 268.

13. Tucek S. The distribution of choline acetylase in the cardiac auricles of rats, rabbits, cats and guinea-pigs // Physiol. bohemoslov. – **13**, № 1. – P. 39-47.

14. Virgili M., Saverino O., Vaccari M. et al. Temporal, regional and cellular selectivity of neonatal alteration of the thyroid state on neurochemical maturation in the rat // Brain Res. – **83**, № 3. – P. 555-561.

15. Westphal S.A. Unusual presentations of hypothyroidism // Am. J. Med. Sci. – 1997. – **314**, № 5. – P. 333-337.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ХОЛИНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ В МИОКАРДЕ КРЫС

В.В. Файфура, Л.М. Сас, Н.Я. Потиха, С.В. Дзыга

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В статье на основании обобщения научных данных и собственного опыта описан биологический метод определения активности холинацетилтрансферазы в миокарде крыс. Он может быть использован для оценки интенсивности синтеза ацетилхолина в сердце в норме и при экспериментальной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердце, парасимпатическая нервная система.

DETERMINATION OF CHOLINE ACETYLTRANSFERASE ACTIVITY IN RAT MYOCARDIUM

V.V. Faifura, L.M. Sas, N.Ya. Potikha, S.V. Dzyga

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

On the basis of summarizing of scientific data and own experience describes the biological method of determination of choline acetyltransferase activity in rat myocardium. The method can be used for estimation of the intensivity of acetylcholine synthesis in normal heart and under the conditions of experimental pathology.

KEY WORDS: heart, parasympathetic nervous system.

Отримано 20.10.2004 р.

Адреса для листування: В.В. Файфура, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ГІПОТИРЕОЇДНОГО СТАНУ

О.М. Демченко, П.О. Неруш

ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Досліджено вплив гіпотиреоїдного стану на жирнокислотний склад структур головного мозку щурів різного віку (5 тижнів, статевозрілих і старих – 20-22 місяці).

Гіпофункцію щитоподібної залози моделювали шляхом щоденного введення з їжею мерказолілу (10 мг/кг маси) впродовж 2 тижнів і заключного контролю тироксину в плазмі крові.

Встановлено, що гіпотиреоз супроводжувався суттєвими змінами жирнокислотного складу ліпідів мозку (кора великих півкуль, гіпокамп) залежно від віку щурів. У статево незрілих тварин ступінь змін жирнокислотного складу був найменшим, а у старих – найбільшим. Зміни жирнокислотного складу порівнюються із станом про- й антиоксидантної систем у цих же утворах мозку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоїдизм, центральна нервова система, вільні жирні кислоти, вікові особливості.

ВСТУП. Лабільність ендокринного стану є одним із найважливіших факторів, які сприяють виникненню і розвитку мноестичних розладів. Ендокринна система реагує на будь-які впливи зовнішнього і внутрішнього середовища організму, первинно змінюючи функціональний стан нервової системи. Порушенню вищих функцій мозку сприяють також зміни функціональної активності ендокринної системи, які зумовлені процесом старіння [1, 6, 9, 10, 11].

Встановлено, що тиреопатичні стани супроводжуються змінами про- й антиоксидантної систем в структурах головного мозку [4, 5].

А ргіорі можна вважати, що порушення функцій щитоподібної залози супроводжуватиметься і змінами метаболізму жирних кислот фосфоліпідів біологічних мембран, фракції яких суттєво відрізняються за ступенем перекисного окиснення залежно від кількості та насиченості в них жирних кислот.

Метою нашої роботи було вивчення жирнокислотного складу ліпідів у головному мозку щурів різного віку за умов гіпотиреоїдизму.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 40 щурах обох статей лінії Вістар трьох вікових груп: статево незрілих (5 тижнів), репродуктивного віку (5-6 місяців) і старих (20-22 місяці). 1-ша група (статево незрілі) включала 16 тварин (8 дослідних і 8 контрольних), 2-га і 3-тя серії – по 12 щурів, з яких у дослідну групу входило 6 тварин.

© О.М. Демченко – к.біол.н., П.О. Неруш – д.мед.н., проф., 2005.

Гіпофункцію щитоподібної залози моделювали шляхом щоденного введення з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг маси тіла впродовж 2 тижнів [2] і визначення після цього вмісту тироксину в сироватці крові імуноферментним методом.

Гіпотиреоїдний стан формували за методом, описаним нами раніше [4]. Після завершення формування моделі тварин декапітували і брали мозок гіпокампу та кору великих півкуль. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча [8]. Тканини мозку гомогенізували в 3,5 мл суміші "хлороформ-етанол-вода".

Фосфоліпідну фракцію гідролізували, після чого жирні кислоти перетворювали у відповідні метилові ефіри. Естерифіковані жирні кислоти розчиняли в 1 мл хлороформу й аналізували методом газохроматографічного аналізу на хроматографі серії "Цвет-500" в ізотермічному режимі з полум'яно-іонізаційним детектором. Жирні кислоти виявляли в температурному діапазоні від 185 до 250 °С за хвилину. Кількісну оцінку спектра жирних кислот ліпідів проводили методом нормування площин і визначали частку кислот у відсотках.

Результати дослідів проаналізовано методом математичного аналізу програми "EXCEL".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У ході досліджень встановлено, що гіпертиреоїдний стан супроводжувався суттєвими змінами жирнокислотного складу ліпідів кори головного мозку і гіпокампа (табл. 1, 2). За ступенем вираження реакції зміни складу ліпідів у головному мозку

були більш виражені у старих і статевозрілих щурів менше – у статевонезрілих. У тварин 1-ої групи (5 тижнів) у корі великих півкуль виявлено зниження рівня лауринової (на 100 %, $p < 0,01$) і пентакозанової (на 40 %, $p < 0,05$) кислот.

У гіпокампі склад жирних кислот ліпідів суттєво не змінювався відносно показників контрольної групи щурів, за винятком бегенової кислоти, концентрація якої зростала в 6,8 раза.

У неокортексі старих тварин переважно знижувався рівень пентадецилової (на 30 %), маргаринової (на 37 %), лінолевої та ліноленової (на 74 %), бегенової (на 51 %), пентакозанової (на 30 %) кислот (у всіх випадках $p < 0,05$ відносно контрольної групи). Вміст пальмітинової і стеаринової кислот зростав, відповідно, на 42 і 58 % ($p < 0,05$).

Зміни жирних кислот були більш вираженими в гіпокампі. Характерним у даній ситуації було підвищення рівня пентадецилової (на 59 %), маргаринової (на 88 %), бегенової (на 71 %), трикозанової (на 160 %), пентакозанової (на 26 %) кислот ($p < 0,05$). Звертало увагу різке зростання в 4,6 раза вмісту лінолевої та ліноленової кислот. Поряд із цим, відмічено зниження рівня олеїнової (на 35 %), стеаринової (на 30 %), наонадеканової (на 26 %) і тетракозанової (на 78 %) кислот ($p < 0,05$).

У статевозрілих щурів у неокортексі виявлено більш рівномірні зміни жирнокислотного складу без явно вираженого накопичення або зменшення вмісту окремих кислот. При цьому встановлено зниження рівня пальмітинової (на 31 %), і генейкозанової (на 28 %) кислот ($p < 0,05$). Разом із тим, вміст лінолевої та ліноленової кислот зростав на 97 %, трикозанової – на 75 %, арахідової – на 141 % і бегенової – на 54 % ($p < 0,05$).

На цьому фоні показник загальних ліпідів був вищим за контрольний рівень на 57 % ($p < 0,05$). Про значні зміни ліпідного обміну свідчить також зменшення коефіцієнта співвідношення насичені/ненасичені кислоти з 10,1 до 6,6, що вказує на зростання відсотка ненасиченості й підвищення в'язкості ліпідів [3].

З іншого боку, в гіпокампі спостерігалось зниження вмісту ряду жирних кислот, насамперед пальмітолеїнової (на 46 %), пальмітинової (на 42 %), олеїнової (на 50 %), стеаринової (на 61 %), генейкозанової і трикозанової (на 46 і 75 %) кислот ($p < 0,05$). На цьому фоні показник загальних ліпідів також був на 24 % меншим, ніж контрольний рівень ($p < 0,05$), що, можливо, зумовлено послабленням процесів ліполізу.

Відомо, що дисфункція щитоподібної залози характеризується підвищенням у плазмі вмісту холестерину, тригліцеридів, вільних

жирних кислот, ліпопротеїдів низької щільності й фосфоліпідів [10].

Імовірно, за даних умов порушується механізм транспорту цих сполук у тканину мозку. Цьому може сприяти також зниження селективного синтезу й, особливо, гідролізу ліпідів внаслідок пригнічення активності ліпопротеїдліпаз, викликаного гіпотиреозом [7, 13].

По-друге, зменшення вмісту певних жирних кислот може бути пов'язане з їх використанням у процесах вільнорадикального окиснення. Особливо це стосується зниження рівня таких ненасичених кислот, як лінолева та ліноленова, які перш за все піддаються впливу активних форм кисню. Підтверджує це положення підвищення вмісту дієнових кон'югат у корі головного мозку старих щурів за умов дисфункції щитоподібної залози. Динаміка їх утворення контролюється мембранозв'язаною системою біоантиоксидантів, яка представлена в основному глутатіонутримувальними ферментами [4].

Компенсаторні процеси перш за все пов'язані зі змінами жирнокислотного стану ліпідів мембран. Молекулярна будова складних ліпідів, зокрема фосфоліпідів, добре пристосована до досягнення компенсаторних ефектів, оскільки дозволяє змінювати фізико-хімічні властивості лише через заміну одних жирних кислот іншими, що призводить, таким чином, до порушень умов функціонування мембранних білків. Від фазового стану ліпідів залежить також активність аденілатциклази [12]. Фосфоліпідний склад клітинних мембран і фазові властивості фосфоліпідів впливають на процеси виділення катехоламінів та інших медіаторів у мозку, що може свідчити про тісний взаємозв'язок між фазовим станом ліпідів, мікров'язкістю та активністю адренорецепторів [14].

Однією з причин підвищення концентрації окремих ненасичених кислот у ліпідах гіпокампа старих та корі статевозрілих щурів, можливо, є зростання антиокиснювальної активності або послаблення процесу окиснення ненасичених жирних кислот, що також супроводжується збільшенням їх вмісту в ліпідах мозку. Таким чином, можна зробити висновок, що гіпотиреодний стан суттєво впливає на процеси адаптивних змін властивостей ліпідів структур головного мозку в процесі старіння організму.

ВИСНОВКИ. 1. Гіпотиреодний стан супроводжувався вираженими змінами спектра вільних жирних кислот у корі великих півкуль і гіпокампі. Ступінь змін концентрації жирних кислот з віком тварин збільшувався.

2. У статевозрілих щурів за умов гіпертиреозу встановлено зниження коефіцієнта співвідношення насичені/ненасичені кислоти.

Таблиця 1 – Жирнокислотний склад (%) ліпідів у корі великих півкуль щурів різного віку (M±m)

Жирні кислоти	Статевонезрілі		Статевозрілі		Старі	
	Контроль (n=8)	Гіпотиреоз (n=8)	Контроль (n=6)	Гіпотиреоз (n=6)	Контроль (n=6)	Гіпотиреоз (n=6)
Лауринова C _{12:0}	0,03±0,01	Слiди*	0,08±0,02	0,09±0,04	0,02±0,01	0,02±0,006
Міристинова C _{14:0}	0,11±0,03	0,11±0,09	0,04±0,01	0,03±0,01	0,13±0,03	0,15±0,03
Пентадецилова C _{15:0}	0,90±0,14	1,23±0,19	2,19±0,08	2,83±0,16	1,29±0,04	0,90±0,04
Пальмітолеїнова C _{16:1}	0,35±0,03	0,30±0,08	0,12±0,03	0,06±0,01	0,40±0,03	0,45±0,06
Пальмітинова C _{16:0}	17,50±1,18	21,52±2,01	10,46±1,22	7,19±0,99	11,70±0,84	16,57±1,69
Маргарина C _{17:0}	2,11±0,36	2,18±0,41	5,29±0,023	5,19±1,03	2,83±0,38	1,79±0,19
Олеїнова C _{18:1}	8,09±0,27	10,23±1,11	7,0±0,81	9,43±1,65	9,88±0,52	12,07±1,15
Стеаринова C _{18:0}	15,29±0,40	17,40±1,42	4,89±0,29	5,64±1,27	8,65±0,70	13,64±1,89
Ліолева+ліноленова C _{18:2,3}	0,47±0,08	0,56±0,10	1,86±0,13	3,66±0,58	1,36±0,29	0,35±0,11
Нонадеканова C _{19:0}	6,34±0,87	8,29±1,41	5,61±0,74	5,22±1,26	6,40±0,86	7,38±0,76
Арахідова C _{20:0}	0,29±0,03	0,34±0,13	0,37±0,02	0,89±0,03	0,17±0,05	0,23±0,11
Генейкозанова C _{21:0}	10,78±1,44	13,81±1,56	7,72±0,80	5,59±0,63	9,95±0,90	12,25±1,63
Бегенова C _{22:0}	0,50±0,05	0,59±0,36	1,30±0,01	2,00±0,03	0,67±0,13	0,33±0,02
Трикозанова C _{23:0}	0,10±0,03	0,12±0,03	0,16±0,02	0,28±0,02	0,09±0,03	0,07±0,03
Тетракозанова C _{24:0}	2,38±0,20	2,71±0,45	1,45±0,28	1,97±0,85	2,50±0,65	3,00±0,83
Пентакозанова C _{25:0}	34,13±4,49	20,55±3,23	51,46±4,41	49,93±5,16	43,96±5,44	30,80±2,19
Загальні ліпіди	6,98±0,62	7,61±1,62	7,35±1,11	11,55±1,06	11,07±1,63	9,87±1,73
Σ ненасичених	8,91±1,02	11,09±0,96	8,98±0,85	13,15±1,01	11,64±1,20	12,87±0,83
Σ насичених	91,09±1,02	89,91±0,96	91,02±0,87	86,85±1,01	88,36±1,22	87,13±0,84

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2 – Жирнокислотний склад (%) ліпідів у гіпокампі щурів різного віку (M±m)

Жирні кислоти	Статевонезрілі		Статевозрілі		Старі	
	Контроль (n=8)	Гіпотиреоз (n=8)	Контроль (n=6)	Гіпотиреоз (n=6)	Контроль (n=6)	Гіпотиреоз (n=6)
Лауринова C _{12:0}	0,02±0,005	Слiди*	0,04±0,01	0,05±0,01	0,06±0,04	0,07±0,05
Міристинова C _{14:0}	0,19±0,01	0,19±0,02	0,04±0,01	0,05±0,02	0,04±0,03	0,05±0,03
Пентадецилова C _{15:0}	2,06±0,08	1,90±0,29	2,03±0,31	1,89±0,05	2,02±0,32	3,21±0,39
Пальмітолеїнова C _{16:1}	0,58±0,04	0,48±0,06	0,13±0,02	0,07±0,01	0,30±0,02	0,24±0,05
Пальмітинова C _{16:0}	17,18±0,88	14,80±1,29	6,90±0,71	4,02±0,73	10,86±0,67	7,75±1,73
Маргарина C _{17:0}	2,95±0,19	3,38±0,50	4,43±0,68	3,68±0,24	2,57±0,51	4,82±0,62
Олеїнова C _{18:1}	11,62±1,00	10,93±1,04	6,22±1,05	3,11±1,00	11,42±0,44	7,47±1,25
Стеаринова C _{18:0}	14,42±1,38	12,11±1,43	6,13±1,00	2,41±0,77	8,46±0,76	5,91±0,61
Ліолева+ліноленова C _{18:2,3}	0,17±0,08	0,23±0,10	5,51±0,74	5,81±1,41	0,36±0,07	1,65±0,33
Нонадеканова C _{19:0}	8,54±0,21	6,96±0,77	7,02±0,10	7,32±0,10	6,43±0,64	4,75±0,31
Арахідова C _{20:0}	0,05±0,01	0,06±0,04	0,46±0,06	0,43±0,15	0,28±0,03	0,29±0,12
Генейкозанова C _{21:0}	11,89±0,37	10,57±1,10	6,40±0,96	3,43±1,00	8,58±1,30	7,04±1,23
Бегенова C _{22:0}	0,39±0,07	2,67±0,67	0,70±0,10	0,67±0,16	0,84±0,20	1,44±0,03
Трикозанова C _{23:0}	0,35±0,07	0,39±0,10	0,08±0,02	0,02±0,005	0,15±0,05	0,39±0,05
Тетракозанова C _{24:0}	2,04±0,31	2,40±0,87	3,43±0,05	6,59±0,27	3,95±0,26	0,88±0,15
Пентакозанова C _{25:0}	28,31±2,12	33,54±2,95	50,48±5,68	60,45±2,22	43,31±2,86	54,41±3,45
Загальні ліпіди	6,82±0,61	12,16±2,42	8,50±0,28	6,50±0,12	13,74±1,37	13,56±1,04
Σ ненасичених	12,37±2,20	11,64±1,18	11,86±1,10	8,99±0,86	12,06±1,07	9,36±0,84
Σ насичених	87,63±2,20	88,36±1,18	88,14±1,10	91,01±0,86	87,94±1,07	90,74±0,84

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбань Е.Н., Валуева Г.В. Влияние тиреоидного гормона на мембранный потенциал клеток щитовидной железы и секрецию тиреотропных гормонов при старении // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1980. – 89, № 6. – С. 645-648.

2. Горбань Е.Н., Небожина М.В., Иванова О.Н. Реакция щитовидной железы и системы свободнорадикального окисления у взрослых и старых крыс с гипотиреозом на действие ионизирующего

облучения // Архив клинич. и эксперимент. медицины. – 1998. – 7, № 2. – С. 123-126.

3. Гурин В.Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке. – Мн.: Беларусь, 1986. – 190 с.

4. Демченко О.М., Неруш П.О. Особливості адаптації ЦНС у старих щурів з гіпотиреозом за умов емоційно-больового стану // Четверта міжнародна науково-практична конференція "Культура здоро-

в'я". – Херсон, 2004. – С. 79-82.

5. Демченко О.М., Неруш П.О. Особливості больової реакції у старих щурів за умов тиреопатичного стану // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – 7, № 1. – С. 55-59.

6. Држевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Высшая школа, 1994. – 256 с.

7. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз (обзор литературы) // Пробл. эндокринолог. – 2002. – № 2. – С. 3-10.

8. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – 250 с.

9. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – 3-е изд. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 384 с.

10. Строев Е.А., Касаткина Э.П., Дмитриева Н.В.

и др. Состояние липидного обмена и гормонального статуса у больных сахарным диабетом I типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом // Пробл. эндокринолог. – 1996. – № 4. – С. 9-11.

11. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. – К.: Наукова думка, 1981. – 320 с.

12. Counis R., Futisz M. Temperature dependence of adenylate cyclase activity from rat adipocytes // Mol. Cell. Endocrinol. – 1977. – 7. – P. 313-324.

13. Pop V.J. Maartens L.H., Leusink G. et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? // J. Clin. Endocrinol. Method. – 1998. – 83. – P. 3194-3197.

14. Toffano G., Leon A., Benvegna D. et al. Effect of brain cortex phospholipids on catecholamine content of mouse brain // Pharm. Res. Commun. – 1976. – 8, № 6. – P. 581-590.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ГИПОТИРЕОИДНОГО СОСТОЯНИЯ

Е.М. Демченко, П.А. Неруш

ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

Исследовано влияние гипотиреоидного состояния на жирнокислотный состав структур коры головного мозга крыс разного возраста (5 недель, половозрелых и старых – 20-22 месяца).

Гипофункцию щитовидной железы моделировали путем ежедневного введения с пищей мерказолила (10 мг/кг массы) в течение двух недель и заключительного контроля тироксина в плазме крови.

Установлено, что гипотиреоз сопровождался существенными изменениями жирнокислотного состава липидов мозга (кора больших полушарий, гиппокамп) в зависимости от возраста крыс. У неполовозрелых животных степень изменений жирнокислотного состава была наименьшей, а у старых – наибольшей. Изменения жирнокислотного состава сопоставляются с состоянием про- и антиоксидантной систем в этих же образованиях мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреозидизм, центральная нервная система, свободные жирные кислоты, возрастные особенности.

AGE PECULIARITIES OF FATTY-ACID CONTENT OF LIPIDS IN CEREBRUM STRUCTURES UNDER HYPOTHYROID CONDITIONS

O.M. Demchenko, P.A. Nerush

DNIEPROPETROVSK STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

The study of hypothyroidism influence on fatty-acid content of cerebrum structures in rats of different age (5 weeks, puberal and old – 20-22 months) was conducted.

Hypothyroidism was achieved by prior two-week daily prandial supplement of mercasolil (10 mg/kg) and final monitoring of thyroxin levels in blood serum.

It was determined that hypothyroidism was followed by essential changes of fatty-acid content of lipids in cerebrum (cerebral cortex and hippocampus) depending on rat age. In premature animals the level of changes of fatty-acid content was the lowest and in old animals – the highest. The changes were compared to the pro- and antioxidant system state in these cerebral structures.

KEY WORDS: hypothyroidism, central nervous system, free fatty acids, age peculiarities.

Отримано 08.11.2004 р.

Адреса для листування: П.О. Неруш, Кафедра нормальної фізіології, Дніпропетровська державна медична академія, вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАЗИ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ У ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИХ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ СТАНДАРТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

М.М. Кузьмін

БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень як в ексудативно-некротичній, так і в продуктивно-некротичній фазі процесу відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У динаміці стандартного лікування показники РААС наростають в ексудативно-некротичній фазі (за рахунок прогіпоксичного впливу хіміотерапії) та знижуються в продуктивно-некротичній фазі (за рахунок виснаження захисного механізму).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз легень, фаза процесу, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

ВСТУП. Відомо, що у хворих на деструктивний туберкульоз легень відзначаються підвищені плазмові рівні ангіотензин-конвертуючого ферменту, активності реніну плазми, ангіотензину II та альдостерону, тобто відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [1]. Окрім того, є дані про наявність ексудативно-некротичної та продуктивно-некротичної фаз перебігу туберкульозного процесу [6]. Можливі відмінності у продукції вищевказаних гормонів за різних фаз перебігу туберкульозного процесу на даний час залишаються невідомими. Таким чином, актуальним є вивчення динаміки активності ангіотензин-конвертуючого ферменту, реніну плазми, концентрацій ангіотензину II, альдостерону у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень за умов зазначених фаз процесу.

Метою роботи було з'ясувати динаміку концентрацій ангіотензину II, альдостерону, активності реніну плазми та ангіотензин-конвертуючого ферменту у крові вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень за умов стандартної хіміо- та патогенетичної терапії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У динаміці (на початку лікування, після 2 місячного курсу терапії та при виписуванні) обстежено 51 впер-

© М.М. Кузьмін, 2005.

ше діагностованого хворого на інфільтративний та дисемінований туберкульоз легень у фазі розпаду. До групи контролю залучено 35 здорових волонтерів. У 70 % хворих діагностовано інфільтративний туберкульоз. Усіх хворих поділений на 2 групи. 1-шу склали пацієнти (21 особа), в яких було встановлено ексудативно-некротичну фазу процесу, до 2-ої ввійшли 30 хворих із верифікованою продуктивно-некротичною фазою запалення. Вік пацієнтів коливався від 17 до 59 років. Серед них чоловіки становили 70 %. У всіх хворих виявлено бактеріовиділення (у 60 % – масивне). Мікобактерії туберкульозу були чутливими до всіх антимікобактеріальних препаратів у 48 хворих.

Оцінку стану РААС проводили на підставі радіоімунологічного визначення активності реніну плазми (SB-REN-2, CIS International, Франція), ангіотензин-конвертуючого ферменту (Buhlmann Lab. AG, Швейцарія), концентрацій ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), альдостерону (SB-ALDO-2, CIS International, Франція).

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу за допомогою комп'ютерних програм "STATISTICA 6.0" та "MS Excel XP".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За результатами нашого дослідження (табл. 1), легень у

хворих на деструктивний туберкульоз у ексудативно-некротичній фазі на початку лікування концентрація ангіотензину II, альдостерону, активність реніну та ангіотензин-конвертуючого ферменту суттєво (майже вдвічі) перевищували аналогічні показники у контролі. Під впливом стандартного хіміо- та патогенетичного лікування концентрація вищезгаданих речовин достовірно зростали. У продуктивно-некротичній фазі (табл. 2) концентрації ангіотензину II, альдостерону, активність реніну та ангіотензин-конвертуючого ферменту плазми на початку лікування значно перевищували такі як у контролі, так і в ексудативно-некротичній фазі. У подальшому, під впливом лікування, вміст вказаних гормонів достовірно знижувався але при виписуванні не досягав рівня контролю.

Кореляційний аналіз виявив характерні взаємозв'язки між рівнями цитокінів у всіх групах порівняння. Вірогідні кореляційні залежності груп хворих на туберкульоз легень відображено у вигляді графіків регресійного аналізу (рис. 1).

У контрольній групі активність реніну плазми позитивно корелювала з активністю аль-

достерону (рис. 1а). У групі хворих з ексудативно-некротичною фазою процесу ангіотензин-конвертуючий фермент виявляв додатний кореляційний зв'язок з ангіотензином II та альдостероном (рис. 1б, в). Продуктивно-некротична фаза туберкульозного процесу характеризувалася наявністю позитивного кореляційного зв'язку між ангіотензин-конвертуючим ферментом та альдостероном (рис. 1г).

Отримані дані пояснюють тим, що у хворих на деструктивний туберкульоз органів дихання розвивається гіпоксія внаслідок хронічного запального процесу і, внаслідок цього, зменшення площі ефективного газообміну [5, 10]. У відповідь на гіпоксію розвивається спазм судин малого кола (рефлекс Ейлера-Ліллєштрандта) [3] за рахунок активації РААС [5, 8, 9], що й показано у нашому дослідженні. На гіпоксію реагує також нирка [4], продукуючи ренін, що запускає відомий каскад реакцій із утворенням у кінцевому рахунку ангіотензину II та альдостерону [2]. За умов ексудативно та продуктивно-некротичної фаз перебігу туберкульозного процесу, як видно з експеримен-

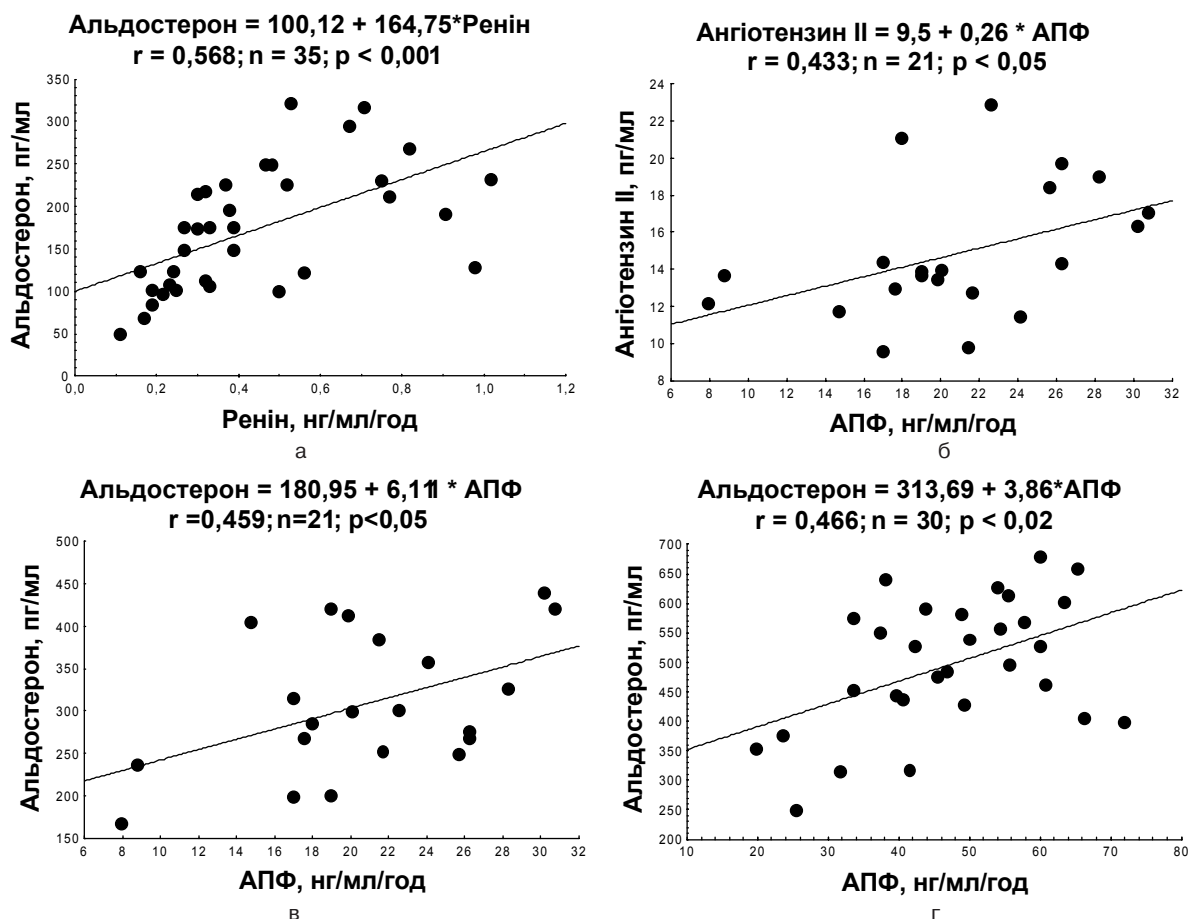


Рис. 1. Регресійний аналіз взаємозв'язків між концентраціями показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у плазмі крові здорових добровольців (а), хворих на деструктивний туберкульоз легень у ексудативній (б, в) та продуктивній фазах процесу (г). АПФ – ангіотензин-перетворювальний фермент; r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність кореляційного зв'язку; n – число спостережень.

Таблиця 1 – Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у хворих на деструктивний туберкульоз легень у динаміці лікування (ексудативно-некротична фаза) ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль (здорові добровольці), n=35	Вперше діагностовані хворі на туберкульоз легень		
		Ексудативна фаза, n=21		
		На початку лікування	Після 2-місячного лікування	При виписуванні
Активність ангіотензин-конвертуючого ферменту, нг/мл/год	10,100±0,478	20,800±1,330 $p_1 < 0,001$	21,130±2,075 $p_1 < 0,001$	25,710±1,828 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Активність реніну плазми, нг/мл/год	0,440±0,042	0,84±0,056 $p_1 < 0,001$	1,040±0,053 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	1,160±0,050 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ангіотензин II, пг/мл	9,470±0,664	14,840±0,787 $p_1 < 0,001$	17,550±0,925 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	18,920±1,351 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Альдостерон, пг/мл	172,700±12,114	308,020±17,725 $p_1 < 0,001$	345,790±18,742 $p_1 < 0,001$	370,190±24,703 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примітка. Тут і в наступній таблиці: Вірогідність відмінностей відзначено: p_1 – порівняно з контролем; p_2 – порівняно з показниками на початку лікування; p_3 – між показниками після 2-місячного лікування та при виписуванні; n – число спостережень.

Таблиця 2 – Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у хворих на деструктивний туберкульоз легень у динаміці лікування (продуктивно-некротична фаза) ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль (здорові добровольці), n=35	Вперше діагностовані хворі на туберкульоз легень		
		Продуктивна фаза, n=30		
		На початку лікування	Після 2-місячного лікування	При виписуванні
Активність ангіотензин-конвертуючого ферменту, нг/мл/год	10,10±0,478	47,320±2,437 $p_1 < 0,001$	37,950±2,325 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	35,270±2,275 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Активність реніну плазми, нг/мл/год	0,440±0,042	1,430±0,034 $p_1 < 0,001$	1,340±0,023 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	1,220±0,013 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Ангіотензин II, пг/мл	9,470±0,664	29,830±0,999 $p_1 < 0,001$	29,200±1,064 $p_1 < 0,001$	27,880±1,018 $p_1 < 0,001$
Альдостерон, пг/мл	172,700±12,114	512,450±19,806 $p_1 < 0,001$	505,500±17,038 $p_1 < 0,001$	481,250±16,375 $p_1 < 0,001$

тальних даних, у динаміці рівнів компонентів РААС спостерігаються протилежні тенденції. Стимулювальний вплив стандартної поліхіміотерапії в ексудативно-некротичній фазі пояснюється посиленням гіпоксії під її дією [7]. У хворих з продуктивно-некротичною фазою, ймовірно, відбувається виснаження захисного механізму, тому рівні біологічно активних речовин поступово знижуються.

Перспектива подальших розробок у даному напрямку. Враховуючи профібротичний вплив тривалої активації РААС, доцільним є

вивчення її впливу на параметри функції зовнішнього дихання та нирок у хворих на деструктивний туберкульоз легень.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на деструктивний туберкульоз легень за умов ексудативно- та продуктивно-некротичної фази процесу відбувається активація РААС.

2. Стандартна хіміо- та патогенетична терапія погіршує показники РААС у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Винник Л.А., Герович Л.М., Балыбин Е.С. Ангіотензинпревращающий фермент в сыворотке крови больных туберкулезом и лепрой // Пробл.

туб. – 1990. – № 5. – С. 54-56.

2. Голиков П.П. Глюкокортикоидный механизм регуляции ренин-ангиотензиновой системы // Патол.

физиол. и эксперим. терапия. – 1999. – № 5. – С. 3-5.

3. Роговий Ю.Є., Ходоровський Г.І., Кузьмін М.М. та ін. Фізіологічний аналіз використання резервних можливостей життєвої ємності легень // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. – 2003. – 21. – С. 31-33.

4. Роговий Ю.Є. Функционально-биохимические особенности формирования тубуло-интерстициального компонента при сулемовой нефропатии // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 15-17.

5. Франгулян Р.Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Клини. мед. – 2000. – № 10. – С. 18-20.

6. Шаповалов В.П., Роговий Ю.Є., Кузьмін М.М. та ін. Локальний профіль цитокінів залежно від фази специфічного запалення у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Кліні.

та эксперим. патол. – 2003. – № 4. – С. 29-33.

7. Шаповалов В.П., Кухарчук О.Л., Квасницький Б.І., Кузьмін М.М. Синдром пульмо-ренальної дисфункції у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Бук. мед. вісник. – 2002. – 6, № 3. – С. 133-137.

8. Chassagne C., Eddahibi S., Adamy C. et al. Modulation of angiotensin II expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2000. – 22, № 3. – P. 323-332.

9. Marshall R.P. The pulmonary renin-angiotensin system // Curr. Pharm. Des. – 2003. – 9, № 9. – P. 715-722.

10. Michel J.B. Renin-angiotensin system and vascular remodelling // Med. Sci. (Paris). – 2004. – 20, № 4. – P. 409-413.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЁГКИХ В УСЛОВИЯХ СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Н.М. Кузьмин

БУКОВИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

У впервые диагностированных больных деструктивным туберкулезом легких как в экссудативно-некротической, так и в продуктивно-некротической фазе процесса происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В динамике стандартного лечения показатели РААС нарастают в экссудативно-некротической фазе (за счет прогипоксического влияния химиотерапии) и снижаются в продуктивно-некротической фазе (за счет истощения защитного механизма).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез лёгких, фаза процесса, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

DYNAMICS OF INDICES OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM COMPONENTS DEPENDING ON THE PHASE OF THE PATHOLOGICAL PROCESS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS DURING THE COURSE OF STANDARD CHEMOTHERAPY

М.М. Kuzmin

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

In patients with newly diagnosed destructive lung tuberculosis both in exudative-necrotic and productive-necrotic phases of the process the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation occurs. The standard treatment results in increase of the RAAS indices during the exudative-necrotic phase (due to the prohypoxic influence of chemotherapy) and decrease during the productive-necrotic phase (due to the exhaustion of the protective mechanism).

KEY WORDS: lung tuberculosis, phase of the process, renin-angiotensin-aldosterone system.

Отримано 05.11.2004 р.

Адреса для листування: М.М. Кузьмін, вул. Комарова, 14, кв. 25, Чернівці, 58018, Україна.