

Академія медичних наук України

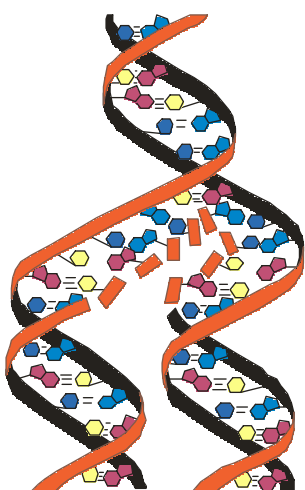
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

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

2 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

- Петровська Г.П., Пентюк О.О. (Вінниця) ГАЛЬМУВАННЯ ПРОЦЕСІВ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ. ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ОКСИДАТИВНИМ І НІТРОЗАКТИВНИМ СТРЕСАМИ 5
- Попова Л.Д. (Харків) ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕБІГУ КІНУРЕНІНОВОГО ШЛЯХУ ОБМІНУ ТРИПТОФАНУ В ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ 10
- Сівко Г.І., Овчаренко Н.В., Кравченко І.А. (Одеса) ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛАУРАТУ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ 14
- Господарський І.Я. (Тернопіль) ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЙ РІЗНИХ ТИПІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С 18
- 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 21
- Хара М.Р. (Тернопіль) ВПЛИВ АТРОПІНУ НА МЕТАБОЛІЗМ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ РІЗНОСТАТЕВИХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ 24
- Алі Чабі, Брюзгіна Т.С., Вретік Г.М. (Київ) ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ СЛИНИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ 28
- Шевченко О.С. (Харків) ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА БІЛКІВ МЕМБРАН КЛІТИН У ФОРМУВАННІ КАЛЬЦІЄЗАЛЕЖНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА НА ЕТАПАХ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ 31
- Тищенко М.В., Мхітарян Л.С., Поливода С.М., Черепок О.О. (Запоріжжя) ВПЛИВ КУРСОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРВЕДИЛОЛУ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ 36
- Борисюк І.Ю. (Одеса) ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРОЦЕСІВ НАДХОДЖЕННЯ ТА РОЗПОДІЛУ АМІКСИНУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО ОДНОРАЗОВОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ 41
- Дроздова О.О., Георгіянц В.А. (Харків) КІЛЬКІСНІ СПІВВІДНОШЕННЯ "СТРУКТУРА-ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ" У РЯДУ ПОХІДНИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-МЕТИЛАЦИЛГІДРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНУ 45
- Дмитрієва К.Ю. (Вінниця) ВПЛИВ ОПІКОВОГО УРАЖЕННЯ ШКІРИ НА ФЕРМЕНТНІ СИСТЕМИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ. КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ АНТИОКСИДАНТАМИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ ТА МЕКСИДОЛОМ 49
- Гоженко А.І., Долوماتов С.І., Пшевлотська В.Г., Свірський О.О. (Одеса) ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ 54
- Дмитренко Л.В., Кізуб І.В., Павлова О.О. (Київ) РОЛЬ МІОЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ЕЛЕКТРИЧНИХ ЗВ'ЯЗКІВ У РОЗВИТКУ АЦЕТИЛХОЛІНІНДУКОВАНОЇ ДИЛАТАЦІЇ АОРТИ ЩУРІВ 58

Contents

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Petrovska H.P., Pentyuk O.O. (Vinnytsia) INHIBITION OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION PROCESSES AT ADJUVANT ARTHRITIS. ASSOCIATION WITH INFLAMMATORY PROCESS ACTIVITY AND OXIDATION AND NITROSACTIVE STRESS
- Popova L.D. (Kharkiv) THE INTENSITY OF KYNURENINE PATHWAY OF TRYPTOPHAN METABOLISM IN RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF SEIZURE SUSCEPTIBILITY
- Sivko A.I., Ovcharenko N.V., Kravchenko I.A. (Odessa) PHARMACOLOGIC PROPERTIES OF LAURATE OF 3-HYDROXYPHENAZEPAM AT PERORAL ADMINISTRATION
- Hospodarsky I.Ya. (Ternopil) HEMATOLOGICAL SIGNS OF DIFFERENT TYPE CRYOGLOBULINAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
- Kaplaushenko A.G., Knysh Ye.H., Panasenko O.I. (Zaporizhzhia) 5-NITROPHENYL-2H-1,2,4-TRIAZOLYL-3-THIOACETIC ACIDS AND THEIR AETHERS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS
- Khara M.R. (Ternopil) ATROPINE INFLUENCE ON ACETYLCHOLINE METABOLISM IN THE MYOCARDIUM OF DIFFERENT-SEX RATS AT CARDIOTOXICAL ADRENALIN DOSE ACTION
- Ali Chabi, Bryuzgina T.S., Vretik G.M. (Kyiv) DISTURBANCE OF SALIVA LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PARODONTITIS
- Shevchenko O.S. (Kharkiv) LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION IN MEMBRANES OF CELLS IN FORMATION OF CALCIUM-DEPENDENT MYOCARDIAL DAMAGE AT STAGES OF CHRONIC HEART FAILURE DECOMPENSATION
- Tyschenko M.V., Mhytarian L.S., Polyvoda S.N., Cherepok A.A. (Zaporizhzhia) INFLUENCE OF CARVEDILOL COURSE APPLICATION ON PARAMETERS OF NITRIC OXIDE METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION
- Borysyuk I.Yu. (Odessa) THE PHARMACOKINETICS OF AMIXIN ENTERING AND DISTRIBUTION PROCESSES IN THE ORGANISM OF MICE AT ITS OCASSIONAL PERORAL INJECTION
- Drozdova O.O., Georgiyants V.A. (Kharkiv) QUANTITATIVE RELATIONSHIPS "STRUCTURE-DIURETIC ACTIVITY" AMONG 7-SUBSTITUTED-8-METHYL-ACYLHIDRAZINE-3-METHYLYXANTHINE DERIVATIVES
- Dmytrieva K.Y. (Vinnytsia) INFLUENCE OF SKIN BURN INJURY ON FERMENT SYSTEMS OF XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION IN RAT LIVER. CORRECTION OF DISTURBANCES BY ANTIOXIDANTS TRIMETAZIDINE AND MEXIDOL
- Hozhenko A.I., Dolomatov S.I., Pshevlotska V.G., Svirsky O.O. (Odessa) PECULIARITIES OF ANAEMIA COURSE AT PREGNANT WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THYROID GLAND
- Dmytrenko L.V., Kizub I.V., Pavlova O.O. (Kyiv) ROLE OF MYOENDOTHELIAL GAP JUNCTIONS IN ACETYLCHOLINE-INDUCED DILATATION DEVELOPMENT OF RAT AORTA

Шанайда М.І., Фіра Л.С., Вовчук О.О., Швидків О.С. (Тернопіль) ЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ЛОФАНТУ АНІСОВОГО ТА ЗМІЄГОЛОВНИКА МОЛДАВСЬКОГО	62	Shanayda M.I., Fira L.S., Vovchuk O.O., Shvydkiv O.S. (Ternopil) ELEMENT COMPOSITION OF THE ABOVE-GROUND ORGANS OF LOPHANTHUS ANISATUS AND DRACOCEPHALUM MOLDAVICA	62
Головчак І.С. (Івано-Франківськ) ВМІСТ МІКРО-ЕЛЕМЕНТІВ – ЗАЛІЗА, ЦИНКУ, МІДІ, МАРГАНЦЮ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ПІЗНІМ ГЕСТОЗОМ ПРИ ЛІКУВАННІ ЇХ ПРЕПАРАТОМ "COENZYME COMPOSITUM"	66	Holovchak I.S. (Ivano-Frankivsk) CONTENT OF MICROELEMENTS – FERRUM, ZINC, COPPER, MANGANESE IN PREGNANT WOMEN WITH LATE GESTOSIS AT THEIR TREATMENT BY PREPARATION "COENZYME COMPOSITUM"	66
Веретеннікова А.І., Гуреєва І.М., Король В.В., Кисличенко В.С., Тимошенко О.П. (Харків) ОТРИМАННЯ, ФІТОХІМІЧНЕ ТА ФАРМАКО-ЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЧИЩЕНОГО РІДКОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БУЗКУ ВОЛЬФА	70	Veretennikova A.I., Hureyeva I.M., Korol V.V., Kyslychenko V.S., Tymoshenko O.P. (Kharkiv) OBTAINING, PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF THE PURIFIED LIQUID EXTRACT FROM LEAVES OF THE WOLF LILAC (SYRINGA WOLFII C.K. SCHNEID)	70
Петрановська А.Л., Федоренко О.М., Сторожук Л.П., Горбик П.П., Чуйко А.А., Чехун В.Ф. (Київ) ДИНАМІКА ВИХОДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ДІЇ "ПЛАТИДІАМ" З ПОВЕРХНІ МАГНІТОКЕРОВАНОГО НАНОКОМПОЗИТУ	75	Petranovska A.L., Fedorenko O.M., Storozhuk L.P., Gorbik P.P., Chuiko A.A., Chehun V.F. (Kyiv) THE DYNAMICS OF OUTCOME OF MEDICAL PREPARATION OF CYTOSTATIC ACTION "PLATIDIAM" FROM THE SURFACE OF MAGNETO-MANAGED NANOCOMPOSITE	75
Гонський Я.І., Дмухальська Є.Б., Ястремська С.О. (Тернопіль) ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МІКРОСОМ ПЕЧІНКИ ТА СТАН МЕМБРАН ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ ГІДРАЗИН ХЛОРИДОМ, КАДМІЙ ХЛОРИДОМ ТА ЗА ЇХ ПОЄДНАННЯ	79	Honsky Ya.I., Dmukhalska Ye.B., Yestremska S.O. (Ternopil) FUNCTIONAL ACTIVITY OF DETOXICATION SYSTEM OF LIVER MICROSOMES AND STATE OF MEMBRANES UNDER THE CONDITIONS OF INTOXICATION BY HYDRAZINE CHLORIDE, CADMIUM CHLORIDE AND BY THEIR COMBINATION	79
Кернична І.З., Фіра Л.С. (Тернопіль) МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД РІЗНИХ ОРГАНІВ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ	82	Kernychna I.Z., Fira L.S. (Ternopil) MACRO- AND MICROELEMENT COMPOSITION OF DIFFERENT ORGANS OF VIBURNUM OPULUS	82
Яременко О.Б., Брюзгіна Т.С., Камиш О.Ю., Вретік Г.М. (Київ) ОЦІНКА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	86	Yaremenko O.B., Bryuzgina T.S., Kamysh O.Yu., Vretik G.M. (Kyiv) THE ASSESSMENT OF FATTY-ACID STRUCTURE OF BLOOD LIPIDS OF THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	86
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ		BRIEF REPORTS	
Вороніна Л.М., Файзуллін О.В., Кузнєцова В.Ю., Загайко А.Л., Стрельченко К.В. (Харків) ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ФЕНОЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО IN VITRO	89	Voronina L.M., Phaysullin A.V., Kuznetsova V.Yu., Zagayko A.L., Strelchenko K.V. (Kharkiv) INVESTIGATION OF ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF PHENOLIC COMPLEXES FROM GRAPE CULTURAL IN VITRO	89
Омельченко З.І., Кисличенко В.С. (Харків) ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ З ЛИСТЯ, ЗЕРНОВОК ТА ОЛІЇ SETARIA ITALICA	92	Omelchenko Z.I., Kyslychenko V.S. (Kharkiv) PHYTOCHEMICAL STUDY OF LIPOPHILIC FRACTIONS FROM SETARIA ITALICA LEAVES, GRAINS, FATTY OIL	92
Федченкова Ю.А., Хворост О.П. (Харків) ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ РІЗНИХ ГРУП БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК У КЛЕНІ ЯСЕНЕЛИСТОМУ ТА ГУСТИХ ЕКСТРАКТАХ ЙОГО КОРИ ТА ЛИСТЯ	95	Fedchenkova Yu.A., Hvorost O.P. (Kharkiv) DETERMINATION OF CONTENT OF DIFFERENT GROUPS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN ACER NEGUNDO AND DENSE EXTRACTS FROM ITS BARK AND LEAVES	95
Леуш С.С., Мехедко В.В., Темченко О.І., Кліщ І.М., Ходаківський С.Б. (Київ) СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ПРОЛАПСОМ МАТКИ ТА СТІНОК ПІХВИ	98	Leush S.S., Mekhedko V.V., Temchenko O.I., Klisch I.M., Khodakivsky S.B. (Kyiv) STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN WOMEN WITH PROLAPSE OF UTERUS AND VAGINAL WALLS	98
Швець В.І. (Чернівці) РЕАКЦІЯ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ НА ВОДНУ ДЕПРИВАЦІЮ У БІЛИХ ЩУРІВ	101	Shvets V.I. (Chernivtsi) REACTION OF HORMONAL SYSTEMS REGULATING THE WATER-SALT METABOLISM ONTO THE WATER DEPRIVATION IN ALBINO RATS	101
Чень І.Б. (Тернопіль) ЧАСТОТНИЙ РОЗПОДІЛ ГРУП КРОВІ СИСТЕМ АВ0 І Rh У ЛЮДЕЙ ІЗ ЗЛОЯКНИМИ НОВОУТВОРАМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ	103	Chen I.B. (Ternopil) FREQUENCY DIVISION OF THE BLOOD GROUPS OF THE SYSTEMS AB0 AND Rh OF THE PEOPLE WITH MALIGNANT TUMOURS OF DIFFERENT LOCALIZATION	103
ОГЛЯДИ		REVIEWS	
Лихацький П.Г., Фіра Л.С. (Тернопіль) ВИКОРИСТАННЯ КОНЮШИНИ ЛУГОВОЇ ЯК ПЕРСПЕКТИВНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ	108	Lykhatsky P.H., Fira L.S. (Ternopil) APPLICATION OF TRIFOLIUM PRATENSE AS A PERSPECTIVE MEDICAL MEANS	108

УДК 616-002-02:615.015:615.065

ГАЛЬМУВАННЯ ПРОЦЕСІВ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ ПРИ АД'ЮВАНТНОМУ АРТРИТІ. ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ОКСИДАТИВНИМ І НІТРОЗАКТИВНИМ СТРЕСАМИ**Г.П. Петровська, О.О. Пентюк****ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

На щурах з ад'ювантним артритом вивчено вплив автоімунного запального процесу на стан ферментних систем метаболізму ксенобіотиків. У мікросомній фракції печінки знижувався рівень цитохрому P450 і залежних від нього монооксигеназних активностей, зменшувався вміст фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну та сфінгомієліну, але зростали активність гемоксигенази, ксантиноксидази й оксидази D-амінокислот та вміст малонового діальдегіду і лізофосфатидилхоліну. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між зменшенням активності цитохрому P450, з одного боку, та збільшенням вмісту метаболітів оксиду азоту в крові, підвищенням рівня малонового діальдегіду й активності ферментів продуцентів активних форм кисню (гемоксигенази, ксантиноксидази та оксидази D-амінокислот) в печінці – з іншого. Максимальні зміни реєструють між 17 та 27 днями ад'ювантної хвороби, і частково вони нормалізуються на 45 день.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: запалення, ад'ювантний артрит, метаболізуючі ферменти.

ВСТУП. Запальний процес викликає системні зміни в метаболічних процесах. Не є винятком і метаболізм ксенобіотиків, внаслідок якого відбуваються суттєві зміни у фармакокінетиці та токсичності лікарських засобів [5]. Механізми модуляції системи біотрансформації ксенобіотиків при запаленні недостатньо досліджено. Відомо, що медіатори запалення гальмують експресію деяких ізоформ цитохрому P450 [4, 6]. Раніше нами було показано, що пригнічення біотрансформації ксенобіотиків при запальному процесі, ініційованому в щурів ендотоксином Sh.Boydii, корелює з продукцією оксиду азоту та активацією процесів пероксидації ліпідів, і вплив цих чинників, можливо, є одним з механізмів пошкодження метаболізуючих систем при запаленні [1]. Однак залишається невідомим, чи цей механізм гальмування притаманний лише запаленню, індукованому ендотоксинами грамнегативних бактерій, чи він є універсальним. У своєму дослідженні на моделі автоімунного запального процесу – ад'ювантного артриту – ми оцінили вплив запального процесу на активність мікросомальних монооксигеназ, а також зв'язок змін з активністю ферментів продуцентів активних

форм кисню, рівнем метаболітів оксиду азоту, інтенсивністю процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та станом мікросомальних мембран печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 59 щурах самцях масою 140-190 г. Ад'ювантний артрит моделювали шляхом введення під підошовний апоневроз задньої лапи щура 0,1 мл ад'юванту Фрейнда (2 частини вазеліну, одна частина ланоліну та вбита вакцина БЦЖ із розрахунку 5 мг/мл). Дослідження проводили на 9, 18, 27, 45 дні розвитку ад'ювантної хвороби. Оцінювали набряк та поріг больової чутливості ураженої кінцівки. У мікросомальній фракції печінки визначали загальний вміст цитохрому P450, активність монооксигеназ, залежних від P450E1, 1A2, 2D, 2C і 3A, гемоксигенази, аскорбатзалежної пероксидації ліпідів, вміст малонового діальдегіду та спектр фосфоліпідів. У постядерному гомогенаті – активність ксантиноксидази та оксидази D-амінокислот. Посилання на застосовані аналітичні методи наведено в одній з наших робіт [1]. Активність оксидази D-амінокислот (КФ 1.4.3.3) оцінювали за перетворенням D-аланіну в піруват [3].

© Г.П. Петровська, О.О. Пентюк – д.мед.н., проф., 2005.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Введення шурам ад'юванту Фрейнда викликало набряк та зниження порога больової чутливості кінцівки тварин, уже починаючи з 9 дня досліджу. Максимальні зміни реєстрували на 27 день. Так, на цей день об'єм ураженої лапки збільшився майже в 1,4 раза (з $(10,3 \pm 0,34)$ до введення ад'юванту до $(14,1 \pm 0,44)$ ум. од.), а поріг больової чутливості зменшився більш ніж вдвічі (з $(12,8 \pm 0,75)$ до $(7,33 \pm 0,46)$ ум. од.). На 9 день досліджу рівень гаптоглобіну був вищим, ніж у контролі, на 35 % ((276 ± 28) в контролі до (372 ± 16) мг/л), на 27 день – на 85 %. Показники наближались до норми на 45 добу.

У міру розвитку ад'ювантної хвороби в печінці щурів наростали зміни в концентрації цитохрому P450 та гему й активності монооксигеназ, залежних від P450, максимумом між 18 та 27 днями та тенденцією до нормалізації на 45 день (табл. 1). Найбільше знижувалась активність маркерів P4502E1-анілінгідроксилази і паранітрофенолгідроксилази, маркерів активності P4503A-еритроміцин-N- і амідопірин-N-деметилаз, маркерів активності P4502C-напроксен-O-деметилази і гексобарбіталгідроксилази, на 27 добу рівень їх активності виявився нижчим за контроль більш ніж вдвічі. Ацетанлідгідроксилазна та метопролол-O-деметилазна активності, які асоційовані з цитохромами P4501A2 та P4502D, відповідно, змінювались меншою мірою. Ці дані можуть свідчити про певну вибірковість впливу аутоімунного запалення на ізоферментний спектр

цитохрому P450. Паралельно в печінці щурів з ад'ювантним артритом значно зростає активність гемоксигенази, ксантиноксидази та оксидази D-амінокислот. Відомо, що каталітичний цикл цих ферментів пов'язаний з утворенням супероксидного радикала, тому їх активація може ініціювати процеси пероксидації мембранних ліпідів. У процесі розвитку ад'ювантного артриту реєструють суттєве зростання вмісту метаболітів оксиду азоту в сироватці крові щурів, рівня малонового діальдегіду й активності аскорбатзалежного ПОЛ у мікросомах печінки (табл. 2). При цьому має місце перерозподіл між окремими фракціями фосфоліпідів мембран мікрсом. Суттєво зростає частка лізофосфатидилхоліну при зменшенні вмісту фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну та сфінгомієліну. Ці зміни деякою мірою відображають мобілізацію полієнових жирних кислот для синтезу простагландинів і перекисну деструкцію ліпідного бішару мембран.

Кореляційний аналіз виявив наявність досить тісного зв'язку між змінами досліджуваних нами монооксигеназних активностей та гемоксигенази, з одного боку, та набряком кінцівок, рівнями гаптоглобіну, нітратів і нітритів, малонового діальдегіду, ферментів продуцентів активних форм кисню – з іншого (табл. 3). При цьому зниження активності монооксигеназ, як і зростання активності гемоксигенази, найбільшою мірою асоціюється з рівнем нітратів і нітритів та активністю ксантиноксидази

Таблиця 1 – **Вміст цитохрому P450, гему, активність монооксигеназ, залежних від P4502E1, 1A2, 2D, 3A та 2C, гемоксигенази в мікрсомній фракції, та активність ксантиноксидази й оксидази D-амінокислот у пост'ядерній фракції печінки щурів у різні терміни часу після введення ад'юванту Фрейнда ($M \pm m$; $n=8-10$)**

Показники	Контроль	Строк після введення ад'юванту Фрейнда			
		9 день	18 день	27 день	45 день
Цитохром P450	$0,90 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,04^*$	$0,55 \pm 0,03^*$	$0,52 \pm 0,03^*$	$0,68 \pm 0,03^*$
Загальний вміст гему	$1,89 \pm 0,15$	$1,38 \pm 0,11^*$	$1,17 \pm 0,09^*$	$1,09 \pm 0,08^*$	$1,46 \pm 0,08^*$
Монооксигеназні активності, асоційовані з ізоформами цитохрому P450					
Анілін	$0,97 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,04^*$	$0,55 \pm 0,04^*$	$0,46 \pm 0,04^*$	$0,72 \pm 0,04^*$
Паранітрофенол	$0,24 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01^*$
Ацетанлід	$2,09 \pm 0,10$	$1,63 \pm 0,10^*$	$1,48 \pm 0,09^*$	$1,33 \pm 0,10^*$	$1,67 \pm 0,10^*$
Метопролол	$1,12 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,04^*$	$0,78 \pm 0,04^*$	$0,74 \pm 0,05^*$	$0,93 \pm 0,03^*$
Амідопірин	$5,76 \pm 0,46$	$4,05 \pm 0,19^*$	$3,51 \pm 0,18$	$2,61 \pm 0,18^*$	$4,10 \pm 0,16^*$
Еритроміцин	$1,02 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,04^*$	$0,61 \pm 0,03^*$	$0,45 \pm 0,04^*$	$0,71 \pm 0,04^*$
Гексобарбітал	$3,60 \pm 0,28$	$2,49 \pm 0,18^*$	$2,09 \pm 0,14^*$	$1,63 \pm 0,15^*$	$2,64 \pm 0,16^*$
Напроксен	$1,18 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,05^*$	$0,67 \pm 0,04^*$	$0,53 \pm 0,04^*$	$0,86 \pm 0,06^*$
Активність ферментів продуцентів активних форм кисню					
Гемоксигеназа	$0,120 \pm 0,010$	$0,20 \pm 0,01^*$	$0,24 \pm 0,01^*$	$0,29 \pm 0,01^*$	$0,160 \pm 0,012^*$
Ксантиноксидаза	$0,170 \pm 0,008$	$0,25 \pm 0,02^*$	$0,31 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,03^*$	$0,220 \pm 0,012^*$
Оксидаза D-амінокислот	$1,69 \pm 0,17$	$2,35 \pm 0,17^*$	$3,12 \pm 0,25^*$	$3,82 \pm 0,25^*$	$2,28 \pm 0,15^*$

Примітка. * – вірогідні відмінності щодо контролю. Вміст цитохрому P450 та гему виражений у нмоль/мг білка, активність ксантиноксидази – в од. оп. щільності на хв/мг білка, інші ферменти – в нмоль/хв/мг білка.

Таблиця 2 – Вплив ад'ювантного артриту на рівень метаболітів оксиду азоту в крові, процеси пероксидації ліпідів та фосфоліпідний спектр у мікросомальній фракції печінки щурів ($M \pm m$; $n=8-10$)

Показники	Контроль	Строк після введення ад'юванту Фрейнда			
		9 день	18 день	27 день	45 день
Нітрати та нітрити, мкмоль/л	32,60±3,90	53,50±5,21*	70,80±5,22*	78,0±7,54*	52,50±5,08*
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	11,40±0,46	16,9±0,94*	21,50±1,36*	24,80±1,55*	17,70±1,58*
Аскорбатзалежне ПОЛ, нмоль/мг білка/30 хв	18,10±0,87	26,30±1,4*	33,80±1,11*	38,50±1,43*	23,70±1,80*
Фракції фосфоліпідів, мкг/мг білка					
Фосфоліпіди	336,0±15,6	316,0±15,7	294,0±14,2	293,0±13,4	297,0±14,1
Фосфатидилсерин	33,5±3,0	32,8±3,2	31,1±1,9	30,2±2,2	30,6±2,5
Лізофосфатидилхолін	12,9±1,7	24,7±1,7*	28,2±1,5*	32,7±1,6*	22,0±2,2*
Сфінгомелін	34,7±1,9	33,2±2,1	27,8±2,0*	28,7±2,8*	29,2±2,7
Фосфатидилхолін	147,3±6,5	128,5±7,6	117,4±6,7*	113,2±6,8*	124,5±5,6*
Фосфатидилетаноламін	107,4±5,4	97,0±6,7	87,6±6,3*	87,7±2,7*	91,2±3,7*

Примітка: * – вірогідні відмінності щодо контролю.

Таблиця 3 – Кореляційні зв'язки між монооксигеназними активностями та показниками активності запального процесу, оксидативного і нітрозативного стресів у щурів з ад'ювантним артритом ($n=40$)

Показники	Набряк кінцівки	Гапто-глобін	Нітрати та нітрити	Малоновий діальдегід	Ксантино-оксидаза	Оксидаза D-амінокислот
Гемоксигеназа	0,55*	0,49*	0,47*	0,58*	0,62*	0,59*
Анілінгідроксилаза	-0,48*	-0,57*	-0,55*	-0,51*	-0,55*	-0,46*
Паранітрофенолгідроксилаза	-0,44*	-0,54*	-0,48*	-0,56*	-0,58*	-0,59*
Ацетанілдігідроксилаза	-0,39*	-0,43*	-0,49*	-0,42*	-0,54*	-0,54*
Амідопірин-N-деметилаза	-0,53*	-0,53*	-0,48*	-0,51*	-0,58*	-0,56*
Еритроміцин-N-деметилаза	-0,52*	-0,54*	-0,54*	-0,53*	-0,56*	-0,58*
Метопрол-О-деметилаза	-0,50*	-0,51*	-0,44*	-0,43*	-0,56*	-0,59*
Гексобарбіталгідроксилаза	-0,51*	-0,57*	-0,49*	-0,47*	-0,55*	-0,54*
Напроксен-О-деметилаза	-0,56*	-0,53*	-0,47*	-0,44*	-0,51*	-0,54*

Примітка. * – вірогідні коефіцієнти кореляції.

й оксидази D-амінокислот. Відомою причиною гальмування активності цитохром P450-залежних монооксигеназ є здатність прозапальних цитокінів гальмувати експресію ізоформ цитохрому P450 [4, 6]. Можливо, що цей фактор має суттєве значення і при ад'ювантному артриті, оскільки, як відомо, перебіг ревматоїдного артриту супроводжується значним посиленням продукції інтерлейкіну-1, 6, фактора некрозу пухлини-альфа та інших медіаторів запалення. На нашу думку, існують і інші причини зниження активності монооксигеназ. Такими причинами, зокрема, можуть бути посилення деградації гемової частини цитохрому P450 внаслідок активації гемоксигенази; пряме інгібування оксидом азоту цитохрому через комплексування оксиду азоту з гемовою частиною цитохрому P450 та модифікацію залишків тирозину в його білковій частині [7]. Ймовірно, притаманна запальному процесу активація пероксидації ліпідів також здатна змінити

активність мембранозв'язаних ферментів, оскільки приводить до модифікації ліпідного бішару мембран і зміни мікрооточення ферментів.

Таким чином, автоімунний запальний процес супроводжується відповідним його активності пригніченням окиснювальних ферментів метаболізму ксенобіотиків. Це може привести до послаблення елімінації лікарських засобів і зростання їх токсичності. Можливість сповільнення елімінації диклофенаку натрію та зростання його гастро- і нефротоксичності на фоні активного запального процесу була нами експериментально продемонстрована [2]. Мабуть, певна частина ідеосинкратичних і токсичних реакцій у пацієнтів із запальним синдромом зумовлена саме порушенням процесів метаболічної елімінації лікарських засобів.

ВИСНОВКИ. Експериментальний автоімунний запальний процес у щурів викликає зни-

ження рівня цитохрому P450 в мікросомній фракції печінки тварин та залежних від нього монооксигеназних активностей. Максимальні зміни показників реєструють між 18 та 27 днями ад'ювантної хвороби, поступово вони нормалізуються до 45 доби.

1. Перебіг ад'ювантного артриту супроводжується значним зростанням активності прооксидантних ферментів – гемоксигенази, ксантиноксидази та оксидази D-амінокислот,

рівня метаболітів оксиду азоту та малонового діальдегіду і змінами співвідношення між фракціями фосфоліпідів мікросомальних мембран.

2. Причинами зниження активності залежних від цитохрому P450 монооксигеназ можуть бути посилення деградації гемової частини цитохрому P450 внаслідок активації гемоксигенази та індуковані оксидативним і нітрозативним стресами зміни в мікросомальних мембранах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пентюк А.А., Петровская А.П., Дмитриев Д.В. и др. Некоторые механизмы депримирующего влияния бактериального эндотоксина на метаболизм лекарственных веществ // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – № 5. – С. 56-59.
2. Петровська Г.П. Фармакокінетика, анальгетичний ефект та токсичність диклофенаку натрію у щурів з експериментальним запальним процесом // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 3. – С. 87-91.
3. D'Aniello A., D'Onofrio G., Pischetola M. et al. Biological role of D-amino acid oxidase and D-aspartate oxidase. Effects of D-amino acids // J. Biol. Chem. – 1993. – **268**, № 36. – P. 26941-26949.
4. Morgan E.T. Regulation of cytochromes P450

during inflammation and infection // Drug Metab. Rev. – 1997. – **29**, № 4. – P. 1129-1188.

5. Robert A. Roth, James P. Luyendyk, Jane F. Maddox, Patricia E. Ganey. Inflammation and Drug Idiosyncrasy – Is There a Connection? // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – **307**, № 1. – P. 1-8.

6. Shedlofsky S.I., Israel B.C., Tosheva R., Blouin R.A. Endotoxin depresses hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism in women. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1997. – **43**, № 66. – P. 27-32.

7. Zou M.H., Daiber A., Peterson J.A. et al. Rapid reactions of peroxynitrite with heme-thiolate proteins as the basis for protection of prostacyclin synthase from inactivation by nitration // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – **376**, № 1. – P. 149-155.

ТОРМОЖЕНИЕ ПРОЦЕССОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРИ АДЬЮВАНТНОМ АРТРИТЕ. СВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, ОКСИДАТИВНЫМ И НИТРОЗАКТИВНЫМ СТРЕССАМИ

А.П. Петровская, А.А. Пентюк

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА.

Резюме

На крысах с адьювантным артритом изучено влияние аутоиммунного воспалительного процесса на состояние ферментных систем метаболизма ксенобиотиков. В микросомальной фракции печени снижался уровень цитохрома P450 и зависимых от него монооксигеназных активностей, уменьшалось содержание фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина, но возрастали активность гемоксигеназы, ксантиноксидазы и оксидазы D-аминокислот и содержание малонового диальдегида и лизофосфатидилхолина. Выявлена тесная корреляционная связь между уменьшением активности цитохрома P450,

с одной стороны, и увеличением содержания метаболитов оксида азота в крови, повышением уровня малонового диальдегида и активности ферментов продуцентов активных форм кислорода (гемоксигеназы, ксантинооксидазы и оксидазы D-аминокислот) в печени с другой. Максимальные изменения регистрируют между 17 и 27 днями адьювантной болезни, частично они нормализуются на 45 день.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление, адьювантный артрит, метаболизирующие ферменты.

INHIBITION OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION PROCESSES AT ADJUVANT ARTHRITIS. ASSOCIATION WITH INFLAMMATORY PROCESS ACTIVITY AND OXIDATION AND NITROSACTIVE STRESS

H.P. Petrovska, O.O. Pentyuk

VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY M.I. PYROHOV

Summary

The influence of autoimmune inflammatory process on the state of fermentative systems of xenobiotic metabolism in rats with adjuvant arthritis was investigated. In hepatic microsomal fraction cytochrome P450 level and dependent on it monooxygenic activities decreased, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and sphingomyeline content lowered, but activity of hemoxygenase, xantinoxydase and oxydase of D-aminoacid, increased as well as malonic dialdehyde and lisophosphatidylcholine content. Close correlation was found between decrease of cytochrome P450 activity on one hand and increase of oxygenic nitrogen metabolite content in blood and rise of malonic dialdehyde level and enzyme activity which produce active oxygen forms (hemoxygenase, xantinoxydase and oxydase of D-aminoacids) in the liver on the other hand. Maximum changes are noticed between the 17th and 28th days of adjuvant disease and they partially become normal on the 45th day.

KEY WORDS: inflammation, adjuvant arthritis, metabolizing enzymes.

Отримано 04.03.2005 р.

Адреса для листування: Г.П. Петровська, вул. М.-Сибіряка, 35, кв. 140, Маріуполь, Донецька обл., Україна.

ВИДАВНИЦТВО “УКРМЕДКНИГА”

Передплатні видання Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського



“Медична хімія” – 22869;

“Шпитальна хірургія” – 22810;

“Вісник наукових досліджень” – 22866;

“Вісник соціальної гігієни та організації охорони
здоров’я України” – 22867;

“Інфекційні хвороби” – 22868.

Наша адреса:

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

— Медична хімія — т. 7, № 2, 2005 —

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРЕБІГУ КІНУРЕНІНОВОГО ШЛЯХУ ОБМІНУ ТРИПТОФАНУ В ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ

Л.Д. Попова

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Досліджено активність індоламін-2,3-діоксигенази (ключового ферменту кінуренінового шляху обміну триптофану), вміст кінуренової та хінолінової кислот у головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності. У головному мозку тварин з високою судомною готовністю виявлено зростання активності індоламін-2,3-діоксигенази, зменшення вмісту кінуренової кислоти та накопичення хінолінової кислоти.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: індоламін-2,3-діоксигеназа, кінуренова і хінолінова кислоти, судомна готовність.

ВСТУП. Вивчення механізмів збудливості головного мозку та судомної готовності тривалий час залишається актуальною проблемою у дослідженні функціональної активності головного мозку. Потенційна судомна готовність лежить в основі таких серйозних та поширених захворювань, як епілепсія, маніакально-депресивний психоз, мігрень.

При вивченні різних типів клінічної та експериментальної епілепсії виявляють переважані зміни в тих чи інших медіаторних системах, хоча, ймовірно, незважаючи на різні причини виникнення судомного стану, в процес його формування залучаються подібні механізми. Врешті-решт, епілептичний напад є результатом переважання збуджувальних процесів над гальмівними, тобто вирішальне значення має співвідношення між цими процесами. Як підвищення механізмів збудження, так і недостатність механізмів гальмування порушують рівновагу в комунікації між нейронами [10].

Одним із механізмів інтегративної діяльності нейрона є сумація збуджувальних та гальмівних впливів, що надходять до нього. Інший механізм інтеграції – модуляція ефективності синапсів. Як пре-, так і постсинаптична модуляція – наслідок тих молекулярних змін, які виникають за умов впливу модуляторів у синаптичних мембранах та нейроплазмі [2].

Роль модуляторів ефективності синапсів можуть відігравати ендogenous біорегулятори як нейронального, так і позанейронального

походження. Серед ендogenous метаболітів, що можуть впливати на функціональну активність головного мозку, особливу увагу привертають інтермедіати кінуренінового шляху обміну триптофану. Кінуреніновий шлях тісно пов'язаний з різними медіаторними системами головного мозку, зокрема глутаматергічною, моноамінергічною, ГАМК-ергічною. Інтерес до кінуренінового шляху обміну триптофану значно виріс після відкриття ферментів синтезу та перетворення кінуренінів у головному мозку [8], а також виявлення нейротропних ефектів у цих метаболітів [9].

Метою нашого дослідження було вивчення активності індоламін-2,3-діоксигенази (ІДО), вмісту кінуренової (КК) та хінолінової (ХК) кислот у головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Роботу виконано на 100 щурах лінії Вістар, тестованих за чутливістю до аудіогенного подразника [1]. Використовували звуковий подразник (дзвінок) силою 96 дБ. Тривалість дії звуку – 120 с. Із загальної популяції щурів було відібрано 2 групи: з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. Тварин використовували в експерименті через 2 тижні після тестування.

Активність ІДО було вивчено в 10 ділянках головного мозку, що мають важливе значення у виникненні, розповсюдженні або ж припиненні судом (у темпоральній корі, мигдалепо-

дібному комплексі, гіпокампі вентральному, гіпокампі дорсальному, ділянках вентромедіального ядра гіпоталамуса, латерального ядра гіпоталамуса, мезенцефальної ретикулярної формації, чорної субстанції, блакитної плями, ядер шва). Активність ІДО визначали за методом [7]. Інкубаційне середовище містило 20 mM Na-фосфатний буфер (pH = 6,5), 25 мкМ метиленовий синій, 10 mM аскорбінової кислоти, 50 мкг пероксидази, 0,4 mM D,L-триптофану, 100 мкл супернатанту. Формілазу до інкубаційної суміші не додавали, тому що формілінуренін швидко гідролізувався у кислому середовищі до кінуреніну та мурашиної кислоти. Кількість утвореного кінуреніну вимірювали спектрофотометрично при $\lambda=365$ нм. Вміст білка визначали за допомогою модифікованого методу за Lowry [3].

Визначення вмісту кінуренової та хінолінової кислот проводили в темпоральній корі, гіпокампі, стовбурі та мозочку. Вміст ХК визначали методом високоефективної рідинної хроматографії. Для попереднього очищення ХК використовували метод, запропонований F. Moroni et al. [11]. Розділення проводили на колонці Сепарон С18 у режимі ізократичної елюції зі швидкістю 100 мкл/хв. Як елюент використовували 4 % розчин тетрабутиламонію азотнокислого у 0,2 M Na-фосфатному буфері, що містив 7 % ацетонітрил. Завдяки цьому елюенту збільшувався час утримання ХК на сорбенті. Детекцію проводили при $\lambda=260$ нм. Вміст ХК визначали методом високоефективної рідинної хроматографії у режимі градієнтної елюції. Попереднє очищення здійснювали за методом [13]. Як елюент використовували водну суміш ацетонітрилу (в концентрації 1,2 та 6 %), 1 % трифтороцтової кислоти та 2,5 % LiClO₄. Детекцію проводили при $\lambda=254$ нм.

Статистичну обробку експериментальних даних здійснювали за допомогою критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У тварин з низькою судомною готовністю активність ферменту знаходилась за межами чутливості методу і виявлялась тільки у 2 досліджених ділянках: ділянці блакитної плями та ділянці чорної субстанції (табл. 1). У щурів з високою судомною готовністю активність ферменту було виявлено в усіх досліджених ділянках, за винятком блакитної плями. Одержані дані свідчать про нерівномірний розподіл ферменту в різних відділах головного мозку цих тварин. Найвищу активність ензиму було виявлено у чорній субстанції, що більш ніж у 4 рази перевищує активність ІДО в інших досліджених ділянках мозку.

Вміст ХК у щурів з високою судомною готовністю був зменшеним у гіпокампі й стовбурі та мав тенденцію до зниження у темпоральній корі та мозочку (табл. 2). Спостерігалася значна індивідуальна варіабельність рівня ХК, на що є вказівки в інших експериментальних роботах [10]. Найменший вміст ХК у щурів як з низькою, так і високою судомною готовністю виявлено у мозочку. Рівень ХК у щурів з високою судомною готовністю підвищений у всіх досліджених структурах, але через значну варіабельність ці зміни вірогідні лише у мозочку та стовбурі.

Синтез ХК каталізується оксигеназою 3-гідроксіантранілової кислоти. При створенні оптимальних умов *in vitro* швидкість синтезу цієї кислоти більш ніж у 80 разів перевищує її розпад [5]. Видалення ХК з мозку є недостатнім, щоб уникнути її швидкого накопичення [12]. До того ж, немає доказів, що є інші

Таблиця 1 – Активність індоламін-2,3-діоксигенази (пмоль кінуреніну/мг білка/год) у різних ділянках головного мозку щурів з високою (В) та низькою (Н) судомною готовністю ($M \pm m$, $n=6$)

Ділянки мозку	Група Н	Група В
Темпоральна кора	0	430,33 \pm 15,99
Мигдалеподібний комплекс	0	380,29 \pm 18,99
Гіпокамп вентральний	0	328,40 \pm 16,71
Гіпокамп дорсальний	0	425,60 \pm 15,41
Ділянка вентромедіального ядра гіпоталамуса	0	403,46 \pm 1,79
Ділянка латерального ядра гіпоталамуса	0	395,86 \pm 25,88
Ділянка мезенцефальної ретикулярної формації	0	304,15 \pm 19,03
Ділянка чорної субстанції	1345,03 \pm 20,94	1658,0 \pm 99,57***
Ділянка блакитної плями	192,5 \pm 20,1	0
Ділянка ядер шва	0	481,99 \pm 10,78

Примітка. Достовірність різниці порівняно з групою Н: *** – $p<0,001$.

Таблиця 2 – Вміст хінолінової та кінуренової кислот у структурах головного мозку щурів з низькою (Н) та високою (В) збудливістю ($M \pm m$, $n=6$)

Структури мозку	Хінолінова кислота, нмоль/г тканини		Кінуренова кислота, пмоль/г тканини	
	Група Н	Група В	Група Н	Група В
Темпоральна кора	4,37±0,83	5,75±1,91	74,28±9,14	56,18±6,34
Гіпокамп	9,94±3,29	21,26±5,51	41,39±3,80	22,52±2,17**
Стовбур	1,05±0,30	8,14±1,44*	45,48±5,12	28,40±2,63*
Мозочок	0,41±0,15	2,68±0,54**	32,96±6,50	23,29±2,80

Примітка. Достовірність різниці порівняно з групою Н: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

ферменти, крім фосфорибозилтрансферази ХК, які беруть участь у її перетворюванні [6]. Таким чином, вміст ХК у мозку залежить від інтенсивності її синтезу, який або лімітується доступністю 3-гідроксіантранілової кислоти, або пригнічується ендogenousними модуляторними механізмами. У зв'язку з цим, підвищений рівень ХК у стовбурі та мозочку, очевидно, можна пояснити більш інтенсивним перетворенням кінуреніну до ХК.

Високий рівень ХК у стовбурі, очевидно, є причиною підвищеного апоптозу дофамінергічних нейронів в області чорної субстанції. На це вказують дані літератури про зниження кількості низькоафінного пулу D2 рецепторів у чорній субстанції високозбудливих щурів [4].

ВИСНОВКИ. Таким чином, у тварин з високою судомною готовністю спостерігається активація кінуренінового шляху обміну триптофану, що виявляється зростанням активності ІДО та накопиченням ХК. Вміст КК при цьому зменшується. Генетично детерміновані зміни в інтенсивності перебігу кінуренінового шляху можуть позначатися на процесах нейротрансмісії, що, зважаючи на дані літератури стосовно прооксидантних властивостей ХК та нейротропних ефектів деяких кінуренінів [9], можуть реалізуватися або шляхом тотальних змін у процесах нейрорегуляції за рахунок структурно-функціональних перебудов у мембранах, або шляхом змін у певних ланках окремих медіаторних систем.

ЛІТЕРАТУРА

- Захария Б.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. – К.: Здоров'я, 1974. – 200 с.
- Комиссаров И.Б., Абрамцев И.И. Модуляция эффективности межнейронных связей биорегуляторами и фармакологическими средствами. – Донецк: ДМУ, 1994. – 160 с.
- Марцишаускас Р.П., Тарасевичекс Н.Э., Конопкайте С.И. Определение белка по методу Лоури в разных модификациях // Методы биохимии. – 1981. – 2. – С. 134-136.
- М'ясоєдов В.В., Жуков В.І., Гопкалов В.Г. та ін. Моноамінергічні механізми потенційної судомної готовності головного мозку. – Харків: ХДМУ, 2000. – 222 с.
- Foster A.C., White R.J., Schwarcz P. Synthesis of quinolinic acid by 3-hydroxyanthranilic acid oxygenase in rat brain tissue in vitro // J. Neurochem. – 1986. – 47. – P. 23-30.
- Foster A.C., Zinkand W.C., Schwarcz R. Quinolinic acid phosphoribosyltransferase in rat brain // J. Neurochem. – 1985. – 44. – P. 446-454.
- Fujiwara M., Shibata M., Watanabe Y. Indolamine-2,3-dioxygenase. Formation of L-kynurenine from L-tryptophan in cultured rabbit pineal glands // J. Biol. Chem. – 1978. – 253, № 17. – P. 6081-6085.
- Hayaishi D., Yoshida R., Takikawa O., Yasui H. Indolamine dioxygenase – a possible biological function // Prog. Trypt. Serot. Res. – 1984. – P. 33-42.
- Lapin I.P. Kynurenines and seizures // Epilepsia. – N.-Y.: Raven Press, 1981. – 22. – P. 257-265.
- Lerche H., Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy // Amer. J. Med. Gen. – 2001. – 106. – P. 146-159.

11. Moroni F., Lombardi G., Carla V. Studies on the content, synthesis of quinolinic acid in the rat brain // Soc. Neurosci. Abstr. – 1984. – **10**. – P. 277-285.

12. Moroni F., Lombardi G., Carla V. The excitotoxin quinolinic acid is present and unevenly distributed in the rat brain // Brain Res. – 1984. – **295**. – P. 352-355.

13. Turski W.A., Nakamura M., Todd W.P. et al. Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue // Brain Res. – 1988. – 454. – P. 164-169.

14. Wolfenberger M., Amsler U., Cuenod M. Identification of quinolinic acid in rat and human brain tissue // Neurochem. Lett. – 1983. – **41**. – P. 247-252.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОТЕКАНИЯ КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА У КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

Л.Д. Попова

ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Исследованы активность индоламин-2,3-диоксигеназы (ключевого фермента кинуренинового пути обмена триптофана), содержание кинуреновой и хинолиновой кислот в головном мозге крыс с разным уровнем судорожной готовности. В головном мозге животных с высокой судорожной готовностью обнаружено возрастание активности индоламин-2,3-диоксигеназы, уменьшение содержания кинуреновой кислоты и накопление хинолиновой кислоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: индоламин-2,3-диоксигеназа, кинуреновая и хинолиновая кислоты, судорожная готовность.

THE INTENSITY OF KYNURENINE PATHWAY OF TRYPTOPHAN METABOLISM IN RATS WITH DIFFERENT LEVEL OF SEIZURE SUSCEPTIBILITY

L.D. Popova

KHARKIV STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The activity of indolamine-2,3-dioxygenase (rate limiting enzyme of kynurenine pathway of tryptophan metabolism), kynurenic and quinolinic acid contents in brain of rats with different level of seizure susceptibility were investigated. The increase of indolamine-2,3-dioxygenase, the decrease of kynurenic acid content and the accumulation of quinolinic acid were found in brain of rats with high seizure susceptibility.

KEY WORDS: indolamine-2,3-dioxygenase, kynurenic and quinolinic acids, seizure susceptibility.

Отримано 28.02.2005 р.

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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛАУРАТУ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ**Г.І. Сівко, Н.В. Овчаренко, І.А. Кравченко***ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАН УКРАЇНИ*

Проведено експериментальне дослідження фармакологічних властивостей нової похідної 1,4-бенздіазепіну лаурату 3-гідроксифеназепаму. Показано, що ця біологічноактивна сполука має виражену протисудомну, седативну та анксиолітичну активність при повній відсутності міорелаксації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: похідні 1,4-бенздіазепіну, лаурат 3-гідроксифеназепаму, протисудомна дія, фармакологічні властивості.

ВСТУП. Серед актуальних проблем сучасної фармакології особливу увагу приділяють розробці нових лікарських засобів для лікування неврологічних та психічних розладів, зокрема нових похідних 1,4-бенздіазепіну. Основна проблема при пошуку нових антидепресантів – це відсутність моделей на тваринах, що нагадують прояви депресії у людини, і які є селективно чутливими до здійснення ефективного антидепресивного лікування [8].

Дія стресу на організм має цілісний характер і впливає відразу на багато його фізіологічних систем, включаючи поведінку [7]. Тому особливу увагу слід приділити вивченню емоційної поведінки тварин на різних експериментальних моделях стресу [1].

Саме тривожність – емоційний стан, найчастіша реакція ЦНС, яка виникає як відповідь на стрес. Значення тривожності полягає в мобілізації резервів організму для боротьби з чинниками загрози [2]. Вивчення поведінкових реакцій на мишах дає можливість досліджувати коректування страху та тривожності у тварин шляхом введення анксиолітиків [10].

Нами було розглянуто лаурат 3-гідроксифеназепаму – похідну феназепаму, який має виражену протисудомну дію при пероральному введенні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на безпородних білих мишах-самцях

© Г.І. Сівко, Н.В. Овчаренко, І.А. Кравченко – к.хім.н., 2005.

масою 18-20 г. В кожній групі було по 5 експериментальних тварин. Лаурат 3-гідроксифеназепаму вводили перорально в дозі 1 мг/кг. Як контроль використовували групу щурів, які не одержували препарат.

Седативну дію даної речовини оцінювали за методикою відкритого поля, де реєстрували число перетнутих експериментальними тваринами квадратів (рухова активність), число стійок щурів на задніх лапах (вертикальна активність) і число заглядань до отворів (дослідницька активність).

Міорелаксантну дію препарату вивчали методом обертового стрижня. Наявність ефекту міорелаксації оцінювали порушеннями координації рухів і рівноваги експериментальних мишей на обертовому стрижні (8 об/хв).

Відомо, що похідні 1,4-бенздіазепіну мають протисудомну дію, що дозволяє застосовувати їх при лікуванні різних форм судомних нападів [4].

Протисудомну дію даного препарату оцінювали за методом максимального електрошоку [3]. Судоми, що виникають у експериментальних тварин під впливом електричного струму, є моделлю великих судомних нападів.

Анксиолітичну дію лаурату 3-гідроксифеназепаму на орієнтовно-дослідницькі реакції експериментальних тварин в умовах стресу вивчали за допомогою тесту чорно-білої камери [5]. Реєстрували час перебування щурів у темному відсіку (рефлекс нори) та кількість виходів і заглядань в освітлений відсік. Відомо,

що анксиолітики збільшують кількість виходів і час перебування у світлому відсіку камери, контрольні ж тварини вважають за краще знаходитись у темному відсіку [6].

Прояв "відчаю" у піддослідних тварин вивчали за тестом вимушеного плавання Порсолта [9]. Реєстрували час іммобільності "зависання", що інтерпретують як прояв "відчаю", латентність і сумарна тривалість якого можуть змінюватися під дією введеного препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Визначення рухової активності експериментальних тварин після перорального введення лаурату 3-гідроксифеназепаму в інтервалі 0,5-48 год показало, що в цьому інтервалі спостерігалось зниження рухової активності порівнянно з контролем (рис. 1). Це дозволяє зробити висновок про пролонговану седативну дію препарату, який вивчали.

Вивчення вертикальної активності тварин (рис. 2) показало практично повну відсутність цього виду активності в перші 3 години після введення препарату, що свідчить про надання ним седативного ефекту. Незначне збільшення активності щурів спостерігалось в діапазоні 6-48 год після введення, але ці значення не досягали рівня значень для тварин контрольної групи.

Аналогічні результати було одержано і при вивченні дослідницької активності. (рис. 3) Проте в інтервалі часу 0,5-8 год після введення препарату спостерігалась практично повна відсутність вказаної активності. З 24 до 48 год нами встановлено незначне підвищення дослідницької активності, рівень якої не досягав контрольних значень.

В інтервалі 0,5-48 год після перорального введення лаурату 3-гідроксифеназепаму спостерігалась 100 % відсутність ефекту міорелаксації в експериментальних тварин.

Таким чином, приймання лаурату 3-гідроксифеназепаму перорально в дозі 1 мг/кг забезпечує прояв седативних властивостей пре-

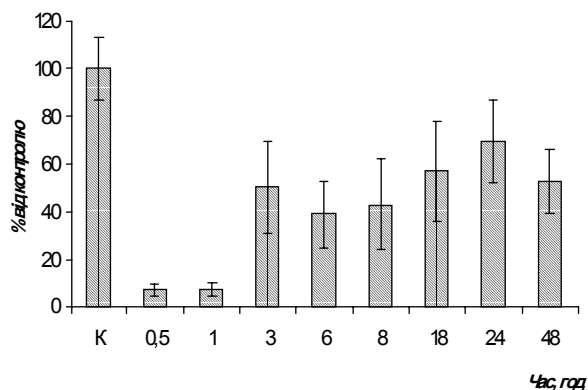


Рис. 1. Спонтанна рухова активність тварин (горизонтальні переміщення) при пероральному введенні лаурату 3-гідроксифеназепаму.

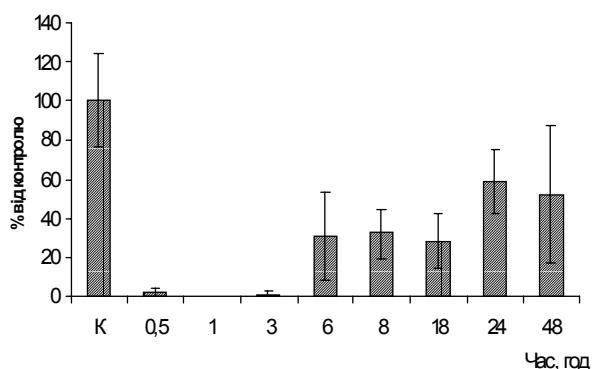


Рис. 2. Спонтанна рухова активність тварин (вертикальні переміщення) при пероральному введенні лаурату 3-гідроксифеназепаму.

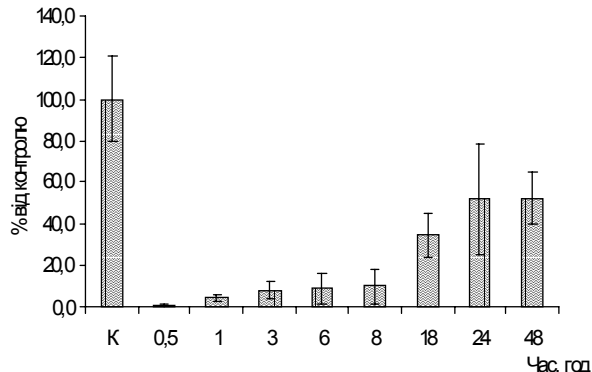


Рис. 3. Дослідницька активність тварин при пероральному введенні лаурату 3-гідроксифеназепаму.

Таблиця 1 – Протисудомна активність лаурату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні за тестом максимального електрошоку

Час, год	Кількість тварин, які вижили, %
Контроль	0
0,5	100
1	100
3	100
6	100
8	80
18	80
24	80
48	50

парату на фоні повної відсутності міорелаксантичного ефекту в експериментальних щурів.

Оцінивши дію даного препарату методом максимального електрошоку (табл. 1), ми показали, що захисні властивості лаурату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні виявляються з 0,5 год після введення і тримаються на високому рівні (80 %) до 24 год. Зниження захисту до 50 % спостерігалось до 48 год після введення препарату. Максимальний захист від електрошоку 100 % мав місце в період від 0,5 год до 6 год після введення. Одержані нами дані свідчать про високу протисудомну активність препарату при перораль-

ному введенні.

Дані, отримані за допомогою тесту чорно-білої камери (табл. 2), вказують на те, що більш виражений анксиолітичний ефект препарату виявлявся в інтервалі часу від 0 до 8 год після введення. З 3 до 6 год рефлекс нори був відсутній. Після того спостерігалось збільшення виходів у світлий відсік, що свідчило про зменшення ефекту дії препарату, це може бути пов'язано з його елімінацією.

За даними тесту Порсолта було встановлено, що антистресова активність лаурату 3-гідроксифеназепаму в досліджуваних дозах не реєструвалася.

Таблиця 2 – Анксиолітична активність лаурату 3-гідроксифеназепаму при пероральному введенні за тестом чорно-білої камери

Час, год	Сидіння у норі, с	Кількість виходів у світлий відсік
Контроль	129,4±12,6	4,2±1,5
0,5	6,0±6,0	0,6±0,6
1	22,2±13,8	1,4±0,9
3	0	0
6	34,0±20,9	0,8±0,6
8	84,2±28,2	3,0±0,9
18	65,80±19,30	3,8±0,9
24	31,2±9,8	3,0±1,3
48	50,4±28,3	4,6±1,1

ВИСНОВОК. У результаті проведеного дослідження було показано, що для лаурату 3-гідроксифеназепаму при пероральному

введенні в досліджуваній дозі спостерігаються протисудомна, седативна й анксиолітична дії при повній відсутності міорелаксації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
2. Каплан Г.И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. – М.: Медицина, 1994. – 672 с.
3. Кравченко І.А., Головенко М.Я., Александрова О.І. Вивчення фармакологічних властивостей трансдермальної терапевтичної системи, яка містить феназепам // Вісник фармації. – 2001. – № 4 (28). – С. 74-76.
4. Кравченко І.А., Головенко Н.Я., Александрова А.И. и др. Фармакологические свойства трансдермальной терапевтической системы, содержащей 3-окси феназепам // Фармация. – 2003. – № 6. – С. 28-30.
5. Лапин И.Г. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики // Экспер. клин.

фармакол. – 2000. – **63**, № 3. – С. 58-62.

6. Лапин И.Г. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека – единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере "свет-темнота" // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. – 1999. – **49**, № 3. – С. 521-526.
7. Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс, 1982. – 128 с.
8. Стефанов А.В. Лекарственные средства. Биоскрининг. – К.: Авицена, 1998. – 249 с.
9. Porsolt R.D., Le Pinchon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. – 1977. – **266**. – P. 730-732.
10. Stanford S.C. Stress. A major variable in the psychopharmacologic response // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1996. – **54**, № 1. – P. 211-217.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛАУРАТА 3-ГИДРОКСИФЕНАЗЕПАМА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

А.И. Сивко, Н.В. Овчаренко, И.А. Кравченко
ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А.В. БОГАТСКОГО НАН УКРАИНЫ

Резюме

Проведено експериментальне дослідження фармакологічних властивостей нового похідного 1,4-бенздіазепіна – лаурата 3-гідроксифеназепаму. Показано, що це біологічно активне сполучення має виражену противосудорожну, седативну і анксиолітичну активність при повному відсутстві міорелаксації.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: производные 1,4-бенздиазепина, лаурат 3-гидроксифеназепам, противосудорожное действие, фармакологические свойства.

PHARMACOLOGIC PROPERTIES OF LAURATE OF 3-HYDROXIPHENAZEPAM AT PERORAL ADMINISTRATION

A.I. Sivko, N.V. Ovcharenko, I.A. Kravchenko
ODESSA NATIONAL UNIVERSITY BY I.I. MECHNYKOV
PHYSICS-CHEMICAL INSTITUTE BY O.V. BOHATSKY, NAS OF UKRAINE

Summary

Experimental study of pharmacologic properties of new derivative of 1,4-benzdiazepine – laurate of 3-hydroxiphenazepam was conducted. It was shown, that this biologically active compound has clear anticonvulsant, sedative and anxiolytic activity at absolute absence of myorelaxation.

KEY WORDS: derivatives of 1,4-benzdiazepine, laurate of 3-hydroxiphenazepam, anticonvulsant action, pharmacologic properties.

Отримано 14.03.2005 р.

Адреса для листування: Г.І. Сівко, вул І. Рабіна 6, кв. 65, Одеса, 65076, Україна.

Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
www.tdmu.edu.te.ua

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЙ РІЗНИХ ТИПІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

І.Я. Господарський

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчено зв'язок між наявністю кріопатій та їх типами і формуванням цитопеній у хворих на хронічний гепатит С. Встановлено вплив кріоглобулінемії 3-го типу на розвиток анемії і лейкопенії, не пов'язаних з безпосередньою лімфотропною дією вірусу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кріоглобулінемія, хронічний гепатит С, гематологічні прояви.

ВСТУП. В останні роки ставлення до хронічних гепатитів В і С як до системних імунopatологічних захворювань стало загальноприйнятим [5, 6]. Спектр позапечінкових проявів HBV- і HCV-інфекцій надзвичайно широкий та зачіпає практично всі органи і системи. На сьогодні вважається доведеною роль цих вірусів як тригерних факторів у формуванні лімфопроліферативних, автоімунних, імунотоксичних та онкозахворювань [2]. Достатньо вивчено вплив HBV- і HCV-інфекцій на формування патології нирок, суглобів, судин. Одним із недостатньо вивчених аспектів залишається їх зв'язок із захворюваннями крові [4].

Якщо при гепатиті В основна роль у розвитку позапечінкових проявів належить циркулюючим імунним комплексам, то у випадку HCV-інфекцій цю функцію виконують кріоглобуліни. Але коли вірус В є виключно гепатотропним і не спроможний самостійно уражати клітини крові, то лімфотропність HCV сприяє такому впливу [1]. А тому наявність гемопатій при хронічному гепатиті С (ХГС) може бути зумовлена як безпосереднім впливом вірусу на клітини крові, так і опосередкованими ефектами, пов'язаними з кріоглобулінемією чи дисбалансом цитокінів.

Обидві версії заслуговують на увагу однаковою мірою. Так, за аналогією, лімфотропний вірус Епштейна-Барр може безпосередньо індукувати розвиток як апластичного синдрому, так і лімфопроліферативних хвороб. Разом із тим, гепатотропний збудник гепатиту В запускає гемопатії опосередковано, через імунні комплекси і цитокіновий дисбаланс [7]. Враховуючи наявність у HCV одночасно гепатотропності, механізми формування гема-

тологічних розладів при ХГС потребують глибших досліджень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З цією метою обстежили 139 хворих на ХГС. Тривалість гепатиту в них була від 1 до 8 років. У дослідження не включали пацієнтів із супровідною HBV-інфекцією, ураженням печінки алкогольної етіології, а також із симптомами цирозу печінки. Маркери HCV визначали імунотермічним методом, HCV-RНК – у полімеразній ланцюговій реакції. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовували методіку [3], принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності. У 41 обстежуваного не було супровідної кріопатії, у 43 пацієнтів виявлено кріопатію 2-го типу, в 55 – 3-го.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі гемограми у хворих на ХГС виявлено досить високу частоту захворюваності на цитопенії (табл. 1).

Найчастіше у пацієнтів виявляли зниження вмісту лейкоцитів і відносний лімфоцитоз. Ці зміни відбувались у 1,5 раза частіше, ніж тромбоцитопенія. Разом із тим, досить рідко зустрічалася 1-росткова цитопенія (табл. 2).

Здебільшого в обстежуваних пацієнтів виявляли 1-росткову цитопенію (панцитопенію) – вдвічі частіше, ніж 2-росткову, й утричі, ніж 3-росткову. Виражена схильність до ураження системи кровотворення і часті комбіновані розлади свідчать на користь участі імунних механізмів, а не безпосереднього впливу вірусу

Таблиця 1 – Частота гематологічних проявів у хворих на ХГС

Показник гемограми	Число хворих	
	абсолютне	відносне, %
Анемія (<3,5 Т/л)	68	48,9
Лейкопенія (<4 Г/л)	83	59,7
Лімфоцитоз (>40 %)	89	64,0
Тромбоцитопенія (<100 Г/л)	56	40,3

Таблиця 2 – Розподіл частоти простих і комбінованих цитопеній у хворих на ХГС

Цитопенія	Число хворих	
	абсолютне	відносне, %
1-росткова	52	37,4
2-росткова	25	18,0
3-росткова	17	12,2

гепатиту С на певний тип клітин крові чи росток кровотворення.

З метою виявлення впливу криоглобулінемії (КГЕ) на формування цитопеній при ХГС нами була вивчена залежність між наявністю в організмі термолабільних білків, їх типом і розвитком гематологічних розладів (табл. 3).

Виявлено, що у хворих на ХГС із супровідною КГЕ суттєво зростає частота лейкопеній, порівняно з пацієнтами без криопатії ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію відзначено також для обстежуваних з низьким вмістом еритроцитів і тромбоцитів ($P > 0,05$). Проте в усіх випадках цитопенія була асоційована з криоглобулінами 2-го, але не 3-го типу ($P < 0,05$). Крім того, виявлено достовірну різницю щодо частоти розвитку анемії та лейкопенії у хворих із супровідною КГЕ 2-го і 3-го типів.

Встановлено тісний зв'язок між наявністю криопатії 3-го типу і розвитком анемії та лейкопенії (індекси кореляції становлять, відповідно, 0,68 і 0,84). Проаналізовано також вплив криопатій на формування простих і комбінованих цитопеній (табл. 4).

Враховуючи наявність лімфотропності вірусу гепатиту С, доцільно було перевірити зв'язок HCV-інфекції і криопатій з наявністю відносного чи абсолютного лімфоцитозу (табл. 5).

Таким чином, у пацієнтів з КГЕ спостерігали лише відносний лімфоцитоз, зумовлений лейкопенією і зміною співвідношення лімфоцити/нейтрофіли. Натомість не виявлено достовірних змін абсолютного числа лімфоцитів за наявності криопатії і зв'язку цього показника з типами криопатії ($p > 0,05$).

На підставі цього, а також схильності до комбінованого ураження різних ростків кровотворення, можна стверджувати, що лімфотропність вірусу гепатиту С у даному випадку не відіграє суттєвої ролі. Вплив на гематологічну картину, очевидно, забезпечується іншими чинниками, перш за все – опосередкованими ефектами, пов'язаними з криоглобулінами. Іншими дослідниками була встановлена роль цитокінового дисбалансу та імунних комплексів у розвитку цитопеній при хронічних вірусних гепатитах [2, 4]. З метою вивчення впливу цих та інших вірусіндукованих факторів

Таблиця 3 – Частота цитопеній у хворих на ХГС залежно від наявності КГЕ

Показник гемограми	Без КГЕ	З КГЕ	З КГЕ 2-го типу	З КГЕ 3-го типу
Анемія (<3,5 Т/л)	44,4±5,6	51,2±4,8	45,6±2,2	57,5±2,4**
Лейкопенія (<4 Г/л)	47,8±2,3	66,7±3,1*	51,2±3,3	79,8±2,1**
Тромбоцитопенія (<100 Г/л)	36,1±3,3	42,4±5,6	37,6±5,5	45,3±4,1

Примітки: Тут і в наступних таблицях: 1. * – різниця достовірна порівняно з хворими без КГЕ ($p < 0,05$);

2. * – різниця достовірна порівняно з хворими з КГЕ 2-го типу ($P < 0,05$).

Таблиця 4 – Розподіл частоти простих і комбінованих цитопеній у хворих на ХГС залежно від наявності й типу криопатії, %

Цитопенія	Без КГЕ	З КГЕ	З КГЕ 2-го типу	З КГЕ 3-го типу
1-росткова	28,9±5,3	45,4±8,2	36,1±6,3	55,6±7,1*
2-росткова	12,4±2,2	20,0±3,7*	15,6±3,1	24,1±4,2**
3-росткова	4,4±0,7	11,1±2,2*	6,7±1,2	15,8±2,8**

Таблиця 5 – Зв'язок HCV-інфекції і криопатій з наявністю лімфоцитозу

Лімфоцитоз	Без КГЕ	З КГЕ	З КГЕ 2-го типу	З КГЕ 3-го типу
Відносний (>40 %)	48,3±7,5	71,1±4,8*	51,2±7,9	85,6±5,1**
Абсолютний (>3 Г/л)	18,9±2,2	22,2±1,8	20,0±2,7	23,1±2,8

на формування гемопатій необхідно проводити подальші дослідження.

ВИСНОВКИ. 1. У двох третин хворих на ХГС виявлено гематологічні розлади – прості чи комбіновані цитопенії.

2. Гематологічні розлади у хворих із супровідною КГЕ зустрічаються у 1,5-3 рази частіше, ніж без неї ($p < 0,05$).

3. Встановлено тісний зв'язок між наявністю кріопатії 3-го типу і розвитком анемії та лейкопенії (індекси кореляції склали, відповідно, 0,68 і 0,84).

4. Наявність кріопатії 2-го типу не асоціюється зі збільшенням частоти розвитку цитопеній.

5. Не виявлено даних, які свідчили б на користь безпосереднього впливу вірусу гепатиту С на розвиток гематологічних розладів за рахунок його лімфотропності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического гепатита С // Тер. архив. – 1998. – № 11. – С. 9-16.
2. Ильянкова А.А., Крель П.Е. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. и колопрокт. – 2001. – № 3. – С. 11-18.
3. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.
4. Шульпекова Ю.О., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоцииро-

ванным с 1-3-ростковой цитопенией в крови // Рос. журн. гастроэнт., гепатол. и колопрокт. – 2001. – № 6. – С. 58-64.

5. Hadziyannis S.J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // J. Viral Hepat. – 1997. – 4. – P. 9-28.

6. McMurray R.W. Hepatitis C-associated autoimmune disorders // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 1998. – 24. – P. 353-374.

7. Nityanand S., Holm G., Lefvert A.K. Immune complex mediated vasculitis in hepatitis B and C infections and the effect of antiviral therapy // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1997. – 82. – P. 250-257.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

И.Я. Господарский

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучена связь между наличием криопатий и их типами и формированием цитопений у больных хроническим гепатитом С. Установлено влияние криоглобулинемии 3-го типа на развитие анемии и лейкопении, не связанных с непосредственным лимфотропным действием вируса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: криоглобулинемия, хронический гепатит С, гематологические проявления.

HEMATOLOGICAL SIGNS OF DIFFERENT TYPE CRYOGLOBULINAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

I.Ya. Hospodarsky

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The association between cryopathies, their types and cytopeny forming in patients with chronic hepatitis C was studied. It was established the influence of type 3 cryoglobulinaemia on anemia and leucopenia development without direct viral lymphotrope action.

KEY WORDS: cryoglobulinaemia, chronic hepatitis C, hematological signs.

Отримано 24.12.2004 р.

Адреса для листування: І.Я. Господарський, Тернопільський державний медичний університет імені 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, протигрибкову, діуретичну, нейролептичну та аналептичну активність синтезованих сполук.

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

ВСТУП. Останнім часом серед похідних 1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот (солі, естери, аміді) виявлено речовини, які проявляють діуретичну, протимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, 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 луку було отримано відповідні тіоацетатні кислоти (I а-в) (табл. 1).

Естери кислот (II а-і) одержано двома методами: естерифікацією сполук (I а,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 галогеноацетатної кислоти при наявності еквімо-

лярної кількості луку. 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)

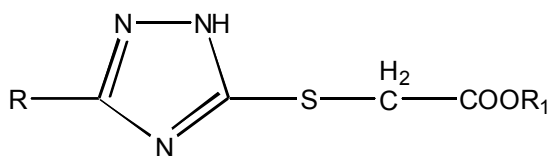
До розчину 0,02 М NaOH у 25 мл води додають 0,01 М відповідного тіону (III-V) і 0,01 М монохлороцтової кислоти (VI). Розчин кип'ятять до нейтрального середовища, додають 0,01 М оцтової кислоти, сполуки I а-в відфільтровують.

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

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, °C	Бруто- 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

етанолу і 0,01М етилового естеру монобром-оцтової кислоти, кип'ятять 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).

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-спектроскопії. 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-тіоуксусных 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,-ТРИАЗОЛИН-3-ТИОЦЕТАТНЫЕ 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 AETHERS AS BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

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

Summary

The synthesis of new 5-nytropheny l-2H-1,2,4-triazolyl-3-thioacetic acids and their aethers 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, aethers, biological activity.

Отримано 13.09.2004 р.

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

ВИДАВНИЦТВО “УКРМЕДКНИГА”

Передплатні видання Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського



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

Наша адреса:

Видавництво “Укрмедкнига”, майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

— Медична хімія — т. 7, № 2, 2005 —

ВПЛИВ АТРОПІНУ НА МЕТАБОЛІЗМ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ РІЗНОСТАТЕВИХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ

М.Р. Хара

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчали вплив атропіну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів при пошкодженні серця адреналіном. Блокада холінорецепторів та наступний розвиток некротичного процесу в міокарді викликають більше зниження рівня ацетилхоліну та інтенсивності його гідролізу в міокарді самок. Попереднє введення атропіну кастрованим щурам спричиняє менш інтенсивні зміни вмісту ацетилхоліну та холінестеразної активності міокарда при пошкодженні адреналіном. Такі зміни можуть бути результатом зменшення чутливості холінореактивних структур міокарда до блокуючих впливів при зниженні рівня статевих гормонів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ацетилхолін, адреналін, міокард, стать, кастрація.

ВСТУП. Проблема статевих відмінностей реагування серцево-судинної системи на дію стресорних чинників набуває все більшої актуальності з огляду на дані ВООЗ про значне збільшення кількості чоловіків, які страждають і гинуть від гострої ішемічної патології серця. Попередніми дослідженнями [2] доведено домінування холінергічних механізмів у регуляції діяльності серця самок в умовах розвитку некротичних змін, а також [3] значне зменшення вмісту ацетилхоліну в пошкодженному адреналіном міокарді, спровоковане зниженням рівня статевих гормонів, особливо у кастрованих самок. Але невивченим залишається вплив холіноблокаторів на метаболізм киснезберігаючого медіатора. Метою досліджень стало вивчення впливу атропіну та кастрації на метаболізм ацетилхоліну в пошкодженному міокарді тварин різної статі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 170 статевозрілих некастрованих (НК) і кастрованих (К) щурах самцях (♂) і самках (♀) лінії. Вістар. У міокарді передсердь (ПС) і шлуночків (ШЛ) визначали рівень ацетилхоліну (АХ) та холінестеразну активність (ХЕА) [1, 5]. Тваринам вводили холіноблокатор (ХБ) атропін (1 мг/кг) за 20 хв до введення некрозогенної дози адреналіну (1 мг/кг), моделюючи адреналінову міокардіодистрофію (АМД).

© М.Р. Хара – к.мед.н., 2005.

Статистичну обробку даних проводили за оцінкою t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Блокада холінорецепторів зменшила рівень АХ у ПС та а у 2,0 рази (табл. 1). Прогресування АМД у ♂ викликало значне його зростання на 1 та 24 год – у 2,3 та 2,8 рази відповідно. Дані показники були більшими, ніж у групі неатропінізованих тварин, відповідно, в 1,6 та 2,2 рази. У ПС а на 1 год рівень АХ зріс у 2,1 рази, на 24 год відновився і був менший в 1,7 рази ніж при відсутності дії ХБ. За розвитку АМД концентрація медіатора в ПС ♂ у 3,1 рази переважала показник а. Рівень АХ залежав від активності гідролізу. В ♂ спостерігали постійне зниження ХЕА тканини ПС, у а – зменшення на 1 год та відновлення на 24 год дослідів (табл. 2). Загалом ХЕА в а на 24 год АМД була на 43,7 % більшою, ніж у ♂. Очевидно, така відмінність може пояснити переважання рівня АХ у ♂. У міокарді ШЛ, як і в ПС тварин обох статей, атропін викликав зменшення вмісту АХ у ♂ та а, відповідно, у 2,2 і 3,1 рази. Розвиток АМД при застосуванні ХБ супроводжувався поступовим нагромадженням АХ у ♂ та а – в 3,0 та 2,8 рази, відповідно, відмінність між групами становила 71,1 %. ХЕА міокарда ШЛ контрольних тварин, яким ввели ХБ, була меншою, ніж у групі неатропінізованих, а розвиток АМД викликав подальше пригнічення цього показ-

ника особливо у а, внаслідок чого активність гідролізу була на 40,7 % нижчою, ніж у ` . Враховуючи морфо-функціональну особливість міокарда ПС, можна передбачити, що зміни рівня АХ у них відбувалися перш за все за рахунок медіаторної фракції. Пригнічення ХЕА у ` сприяло збільшенню вмісту АХ. Зростання ХЕА в ПС а на 24 год АМД можна розцінити як захисну реакцію, спрямовану на відновлення функціонального стану синапсів, чутливість яких до холінергічних впливів більша, ніж у ` [вагус. реак]. Підвищення концентрації АХ у міокарді ШЛ тварин обох статей, очевидно, було наслідком пригнічення ХЕА, зокрема у а,

але рівень АХ у них був нижчий, ніж у ` , що відображає зменшення синтезу або через пригнічення ферментативної активності, або через недостатню кількість вихідних метаболітів. Загальна оцінка динаміки показників дозволяє стверджувати, що атропін активніше змінює метаболізм АХ у а. Для з'ясування ролі статевих гормонів у регуляції обміну АХ за модельованих умов далі досліджували кастрованих тварин. ХБ викликав зниження рівня АХ у ПС К` та Ка, аналогічне до груп некастрованих особин. При розвитку АМД вміст АХ зменшився у К` та Ка в 1,5 і 2,3 раза відповідно за відсутності різниці між групами. Атропін

Таблиця 1 – Вплив атропіну на вміст ацетилхоліну (мкмоль/кг:а·10³) в серці щурів різної статі з адреналіновою міокардіодистрофією

		Контроль		1 год АМД		24 год АМД	
		–	Атропін	–	Атропін	–	Атропін
ПС	—	35,7±1,5 ₁	18,1±1,0 ₂	26,6±1,3 ₃	42,3±1,1 ₄	22,3±0,9 ₅	50,0±2,8 ₆
	α	32,5±4,3 ₇	16,7±0,9 ₈	37,0±1,1 ₉	35,4±2,7 ₁₀	27,8±2,0 ₁₁	16,4±1,0 ₁₂
	К	51,3±3,2 ₁₃	17,5±1,6 ₁₄	61,3±3,9 ₁₅	11,9±0,5 ₁₆	11,1±1,6 ₁₇	11,8±0,4 ₁₈
	κΑ	50,2±3,2 ₁₉	26,9±1,8 ₂₀	29,1±4,0 ₂₁	28,5±2,0 ₂₂	36,1±3,3 ₂₃	11,5±1,3 ₂₄
ШЛ	—	5,4±0,4 ₂₅	2,5±0,1 ₂₆	4,1±0,2 ₂₇	4,6±0,2 ₂₈	3,2±0,1 ₂₉	7,6±0,3 ₃₀
	α	5,9±0,3 ₃₁	1,9±0,1 ₃₂	5,1±0,2 ₃₃	5,8±0,3 ₃₄	4,8±0,2 ₃₅	5,4±0,4 ₃₆
	К	4,5±0,5 ₃₇	6,4±0,3 ₃₈	6,7±0,5 ₃₉	3,1±0,2 ₄₀	2,6±0,2 ₄₁	5,0±0,5 ₄₂
	κΑ	5,1±0,7 ₄₃	2,9±0,2 ₄₄	2,1±0,3 ₄₅	2,3±0,3 ₄₆	9,3±0,3 ₄₇	2,4±0,2 ₄₈

Примітка. $p < 0,05$: p_{1-3} ; p_{1-5} ; p_{2-4} ; p_{2-6} ; p_{1-2} ; p_{3-4} ; p_{5-6} ; p_{8-10} ; p_{7-8} ; p_{11-12} ; p_{3-9} ; p_{4-10} ; p_{6-12} ; p_{13-17} ; p_{14-16} ; p_{14-18} ; p_{13-14} ; p_{15-16} ; p_{19-21} ; p_{19-23} ; p_{20-24} ; p_{19-20} ; p_{23-24} ; p_{14-20} ; p_{15-21} ; p_{16-22} ; p_{17-23} ; p_{25-27} ; p_{25-29} ; p_{26-28} ; p_{26-30} ; p_{25-26} ; p_{29-30} ; p_{31-35} ; p_{32-34} ; p_{32-36} ; p_{31-32} ; p_{26-32} ; p_{27-33} ; p_{28-34} ; p_{29-35} ; p_{30-36} ; p_{37-39} ; p_{37-41} ; p_{38-40} ; p_{37-38} ; p_{39-40} ; p_{41-42} ; p_{43-45} ; p_{43-47} ; p_{43-44} ; p_{47-48} ; p_{38-44} ; p_{39-45} ; p_{41-47} ; p_{42-48} ; p_{26-38} ; p_{27-38} ; p_{28-40} ; p_{29-41} ; p_{30-42} ; p_{32-44} ; p_{33-45} ; p_{34-46} ; p_{35-47} ; p_{36-48} .

Таблиця 2 – Холінестеразна активність (ммоль/кг·год) міокарда тварин різної статі в умовах адреналінової міокардіодистрофії, що розвивається на тлі атропіну

		Контроль		1 год АМД		24 год АМД	
		–	Атропін	–	Атропін	–	Атропін
ПС	—	136,6±1,9 ₁	81,4±4,7 ₂	129,5±2,5 ₃	72,9±2,7 ₄	120,0±2,6 ₅	61,6±4,9 ₆
	α	150,6±3,2 ₇	84,6±5,8 ₈	130,1±3,3 ₉	65,5±5,7 ₁₀	121,9±3,6 ₁₁	88,5±3,1 ₁₂
	К	120,5±7,1 ₁₃	113,1±4,1 ₁₄	111,9±8,8 ₁₅	95,2±4,4 ₁₆	90,6±3,7 ₁₇	84,7±2,9 ₁₈
	κΑ	136,6±3,5 ₁₉	105,7±3,8 ₂₀	100,6±5,9 ₂₁	90,8±5,2 ₂₂	87,5±2,7 ₂₃	81,4±4,4 ₂₄
ШЛ	—	106,2±1,9 ₂₅	94,1±2,8 ₂₆	90,5±5,6 ₂₇	76,8±3,6 ₂₈	73,6±2,6 ₂₉	65,2±3,4 ₃₀
	α	95,6±2,4 ₃₁	81,4±3,1 ₃₂	78,1±3,0 ₃₃	61,8±3,2 ₃₄	62,2±2,8 ₃₅	50,9±4,2 ₃₆
	К	109,8±3,4 ₃₇	98,1±4,6 ₃₈	92,7±1,1 ₃₉	81,7±3,2 ₄₀	78,9±4,2 ₄₁	76,4±4,0 ₄₂
	κΑ	100,7±3,2 ₄₃	105,5±4,3 ₄₄	85,2±3,3 ₄₅	76,6±4,0 ₄₆	58,6±2,9 ₄₇	65,1±3,3 ₄₈

Примітка. $p < 0,05$ p_{1-3} ; p_{1-5} ; p_{2-6} ; p_{1-2} ; p_{3-4} ; p_{5-6} ; p_{7-9} ; p_{7-11} ; p_{8-10} ; p_{7-8} ; p_{9-10} ; p_{11-12} ; p_{1-7} ; p_{7-12} ; p_{13-17} ; p_{14-16} ; p_{14-18} ; p_{19-21} ; p_{19-23} ; p_{20-24} ; p_{19-20} ; p_{13-119} ; p_{1-13} ; p_{2-14} ; p_{4-16} ; p_{5-17} ; p_{6-18} ; p_{7-19} ; p_{8-20} ; p_{9-21} ; p_{10-22} ; p_{11-23} ; p_{25-27} ; p_{25-29} ; p_{26-28} ; p_{26-30} ; p_{25-26} ; p_{31-33} ; p_{31-35} ; p_{32-34} ; p_{32-36} ; p_{31-32} ; p_{33-34} ; p_{25-31} ; p_{26-32} ; p_{28-34} ; p_{29-35} ; p_{30-36} ; p_{37-39} ; p_{37-41} ; p_{38-40} ; p_{38-42} ; p_{39-40} ; p_{43-45} ; p_{43-47} ; p_{44-46} ; p_{44-48} ; p_{39-45} ; p_{41-47} ; p_{32-44} ; p_{34-46} ; p_{36-48} .

знизив рівень АХ в шлуночках Ка, проте менш інтенсивно, ніж у некастрованих, при незмінних показниках ХЕА. На 24 год АМД вміст АХ у К` та Ка не відрізнявся від контролю, відмінність між групами збереглася. Гідроліз АХ не так активно, як у некастрованих особин, знизився. На 24 год АМД (пік некрозоутворення) ХЕА шлуночків Ка була на 17,4 % меншою, ніж у К`. Порівняння кастрованих особин з некастрованими показало, що ХЕА у К` та Ка на 24 год АМД на тлі атропіну була вищою, відповідно, на 17,2 та 27,9 %. Активніший гідроліз АХ у ШЛ кастрованих тварин вказує на активніший його синтез. Порівняння показників кастрованих і некастрованих щурів показало, що кастрація сприяла послабленню змін рівня АХ та ХЕА міокарда при моделюванні некротичного процесу на тлі блокади холінорецепторів. Такі зміни можуть свідчити про зниження чутливості холінореактивних структур у кастрованих тварин, що особливо помітні в організмі Ка, і узгоджуються з даними [4].

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи зміни метаболізму АХ за умов розвитку адреналінового некротичного процесу в серці на тлі блокади холінорецепторів, відмінність досліджуваних показників у некастрованих та кастрованих щурів, доцільним вважаємо вивчення процесу обміну медіатора при корекції стану тварин статевими гормонами.

ВИСНОВКИ. 1. Блокада холінорецепторів та наступний розвиток некротичного процесу в міокарді викликають більш посилене зниження інтенсивніше зменшення рівня ацетилхоліну та інтенсивності його гідролізу в міокарді самок.

2. Попереднє введення атропіну кастрованим тваринам спричиняє менші зміни вмісту ацетилхоліну та холіностеразної активності міокарда при пошкодженні адреналіном. Це доводить зменшення чутливості холінореактивних структур до блокуючих впливів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Файфура В.В., Хара М.Р., Сас Л.М. та ін. Вагусні реакції серця різностатевих тварин з міокардіодистрофіями різного генезу // Вісн. наук. Дослідж. – 2001. – № 3. – С. 75-76.
2. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. – М.: Наука, 1963. – 223 с.
3. Хара М.Р. Модулюючий вплив карбахоліну та кастрації на холінергічну регуляцію серцевого ритму щурів різної статі в умовах пошкодження міокарда

адреналіном // Вісник Української медичної стоматолог. академії. – 2003. – **3**, вип. 2. – С. 13-15.

4. Хара М.Р. Вплив кастрації на вміст та ферментативний гідроліз ацетилхоліну при адреналіновій міокардіодистрофії у щурів різної статі // Мед. хімія. – 2004. – **6**, № 2. – С. 65-67.

5. Rothschild K.E. Das herzmuskeleigene Acetylcholin // Pflug. Arch. – 1954. – № 258. – P. 406-414.

ВЛИЯНИЕ АТРОПИНА НА МЕТАБОЛИЗМ АЦЕТИЛХОЛИНА В МИОКАРДЕ РАЗНОПОЛЫХ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЫ АДРЕНАЛИНА

М.Р. Хара

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучали влияние атропина на метаболизм ацетилхолина в миокарде разнополых крыс при повреждении сердца адреналином. Блокада холинорецепторов и последующее развитие некротического процесса в миокарде вызывают более усиленное снижение уровня ацетилхолина и интенсивности его гидролиза в миокарде самок. Предварительное введение атропина кастрированным

крысам приводит к менее интенсивным изменениям содержания ацетилхолина и холинэстеразной активности миокарда при повреждении адреналином. Такие изменения могут быть результатом уменьшения чувствительности холинореактивных структур миокарда к блокирующим влияниям при снижении уровня половых гормонов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилхолин, адреналин, миокард, пол, кастрация

ATROPINE INFLUENCE ON ACETYLCHOLINE METABOLISM IN THE MYOCARDIUM OF DIFFERENT-SEX RATS AT CARDIOTOXICAL ADRENALIN DOSE ACTION

M.R. Khara

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Atropine influence on acetylcholine metabolism in myocardium of different-sex rats at heart injury by adrenalin has been studied. Blockade of choline receptors and the further necrotic process development in myocardium causes more decrease of acetylcholine level and its hydrolysis in females' myocardium. Precursory atropine injection to castrated animals causes less intensive changes of acetylcholine level and choline esterase myocardium activity at its injury by adrenalin. Such changes can be the result of choline reactive myocardial structures sensitivity decrease to blockade influences at lowering of level of sexual hormones.

KEY WORDS: **acetylcholine, adrenalin, myocardium, sex, castration.**

Отримано 27.09.2004 р.

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

ВИДАВНИЦТВО “УКРМЕДКНИГА”

Передплатні видання Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського



“Медична хімія” – 22869;

“Шпитальна хірургія” – 22810;

“Вісник наукових досліджень” – 22866;

**“Вісник соціальної гігієни та організації охорони
здоров’я України” – 22867;**

“Інфекційні хвороби” – 22868.

Наша адреса:

Видавництво “Укрмедкнига”, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ СЛИНИ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ

Алі Чабі, Т.С. Брюзгіна, Г.М. Вретік

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Пропонується газохроматографічне визначення порушень метаболізму ліпідів слини у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом.

Встановлено 3 ступені порушень жирнокислотного спектра слини хворих, що дозволяє рекомендувати обґрунтований терапевтичний вплив.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпіди, жирні кислоти, метаболізм, пародонтит, слина.

ВСТУП. Склад слини змінюється при загальних захворюваннях і нерідко може мати діагностичне значення. Зміни складу слини як при системних захворюваннях, так і при старінні організму призводять до відкладення зубного каміння, яке спричиняє або підтримує розвиток хвороб пародонта [4].

Серед великої кількості функцій слини, маючи важливе значення фізіологічного стану тканин порожнини рота, треба виділити захисну. Вона зумовлена різноманітними властивостями слини [4].

Для стоматологів особливу зацікавленість викликає вивчення ротової рідини, яка в подальшому буде називатися слиною, оскільки вона являє собою рідину, в якій протягом усього життя знаходяться органи ротової порожнини і яка, природно, є найважливішим фактором підтримання гомеостазу в ній [2].

Оскільки слина виконує різноманітні функції, вона має складний біохімічний вміст, у формуванні якого беруть участь різні білки, ліпіди, стероїдні сполучення, вуглеводи, іони, вітаміни та інші сполуки [3].

Метою наших досліджень було вивчення порушень метаболізму ліпідів слини у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом методом газорідинної хроматографії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 21 пацієнта віком від 25 до 60 років. Усіх їх було поділено на 3 групи залежно від віку: 1-ша - 25 років (n=9), 2-га - 45 років (n=7), 3-тя - 60 років

© Алі Чабі, Т.С. Брюзгіна – к.техн.н., Г.М. Вретік, 2005.

(n = 5). Контрольну групу склали 19 практично здорових людей того ж віку.

Об'єктом дослідження був новий неінвазивний об'єкт – слина. Збір матеріалу проводили вранці натщесерце. Оцінку жирнокислотного складу ліпідів слини виконували за методикою [5].

У жирнокислотному складі ліпідів слини було ідентифіковано 8 найбільш інформативних жирних кислот (ЖК) : $C_{14:0}$ – міристинова, $C_{16:0}$ – пальмітинова, $C_{18:0}$ – стеаринова, $C_{18:1}$ – олеїнова, $C_{18:2}$ – лінолева, $C_{18:3}$ – ліноленова, $C_{20:3}$ – ейкозатрієнова, $C_{20:4}$ – арахідонова.

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів слини проводили методом нормування площ піків метилірованих похідних ЖК і визначали їх вміст у відсотках. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t-Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу ліпідів слини наведено у таблиці 1.

На підставі результатів газохроматографічного аналізу ліпідів слини 1-3 груп хворих можна відмітити достовірну різницю у насиченості вищих ЖК і вмісті арахідонової ЖК порівняно з контролем.

Так, 1-ша група хворих відрізнялась від контролю наявністю міристинової ЖК, що може свідчити про зміни в ендокринній системі організму пацієнтів. Достовірне зниження рівня

ненасичених ЖК було зумовлене в цілому зміною вмісту олеїнової, лінолевої та лінолено-вої ЖК. Проте вміст арахідонової ЖК вірогідно не змінився. При цьому рівень поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) достовірно зменшився у 2 рази порівняно з контролем. Такий стан жирнокислотного спектра ліпідів слини у хворих 1-ї групи свідчить про активацію процесу ліпідної пероксидації, який призводить до дефіциту есенціальних ЖК у ліпідах слини.

У 2-й групі хворих на фоні вірогідного зростання насиченості ліпідного комплексу слини зміни жирнокислотного складу проявилися достовірним зростанням рівня пальмітинової та стеаринової ЖК, а також зниженням рівня ПНЖК за рахунок зміни вмісту есенціальних ЖК. Причому, різко зменшився рівень лінолевої і ліноленої ЖК, однак вміст арахі-

донової ЖК достовірно не змінився. Такий стан жирнокислотного спектра ліпідів слини у хворих 2-ї групи є результатом активації процесу ліпідної пероксидації, який призводить до дефіциту есенціальних ЖК у ліпідах слини.

У 3-ї групи хворих на фоні вірогідно підвищеної насиченості ліпідних показників слини зміни жирнокислотного складу спостерігалися за рахунок олеїнової ЖК і есенціальних кислот переважно в результаті різкого збільшення рівня арахідонової ЖК. Однак, сума ПНЖК не мала достовірної відмінності від контролю. Така зміна жирнокислотного складу ліпідів слини у хворих 3-ї групи може свідчити про порушення метаболізму есенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів як результат активації процесу ліпідної пероксидації та узгоджується з літературними джерелами [1].

Таблиця 1 – Жирнокислотний склад ліпідів слини (%)

Назва ЖК	1-ша група (n=9)	2-га група (n=7)	3-тя група (n=5)	Контроль
C _{14:0}	24,3±2,0	0,4±0,05	7,2 ±0,5	–
C _{16:0}	31,0±2,5*	40,7±2,8*	35,4±2,0	35,2±1,0
C _{18:0}	14,8±1,0	20,7±1,5*	14,9±1,0	12,6±0,8
C _{18:1}	15,3±1,1	26,0±1,7	13,2±0,8	25,4±1,5
C _{18:2}	9,7±0,9*	4,1±0,5*	6,0±0,7*	17,9±1,1
C _{18:3}	1,0±0,1*	1,6±0,3*	1,5±0,3*	5,0±0,5
C _{20:3}	0,3±0,05	1,2±0,2	2,9±0,3	–
C _{20:4}	3,6±0,4	5,4±0,6	18,9±1,3*	3,9±0,4
Сума нас. ЖК	70,4±2,1*	61,8±2,5*	57,5±2,3*	47,8±1,5
Сума ненас. ЖК	29,9±2,1*	38,2±2,5*	42,5±2,3*	52,2±1,5
Сума ПНЖК	14,6± 2,0*	12,3± 2,3*	29,3±2,1	26,7±1,3

Примітка. * – p<0,05 порівняно з контролем.

Проведені дослідження порушень метаболізму ліпідів слини у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом дозволяють оцінити тяжкість патологічного стану пацієнтів і рекомендувати належний терапевтичний вплив.

ВИСНОВОК. Оцінка порушень ліпідного метаболізму слини у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом може бути інформативним тестом при виборі обґрунтованого терапевтичного впливу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: НМУ 2000. – 285 с.
2. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М.: Мед. 1991. – 302 с.
3. Григорьев И.В., Чиркин А.А. Роль биохими-

ческого исследования слюны в диагностике заболеваний // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 6. – С.18-20.

4. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 43-44.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Али Чаби, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретик
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.А. БОГОМОЛЬЦА

Резюме

Предлагается газохроматографическое определение нарушений метаболизма липидов слюны у больных с хроническим генерализованным пародонтитом.

Установлено 3 степени нарушений жирнокислотного спектра слюны больных, что позволяет рекомендовать обоснованное терапевтическое влияние.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **липиды, жирные кислоты, метаболизм, пародонтит, слюна.**

DISTURBANCE OF SALIVA LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALISED PARODONTITIS

Ali Chabi, T.S. Bryuzgina, G.M. Vretik
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLET'S

Summary

Gas-chromatograph determination of saliva lipid metabolism in patients with chronic generalized parodontitis is suggested.

3 stages of disturbances of saliva fatty-acid spectrum in patients have been established, which allows to recommend substantiated therapeutic action.

KEY WORDS: **lipids, fatty acids, metabolism, parodontitis, saliva.**

Отримано 2.11.2004 р.

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

ВИДАВНИЦТВО "УКРМЕДКНИГА"

Передплатні видання Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського



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

Наша адреса:

Видавництво "Укрмедкнига", майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА БІЛКІВ МЕМБРАН КЛІТИН У ФОРМУВАННІ КАЛЬЦІЄЗАЛЕЖНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА НА ЕТАПАХ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

О.С. Шевченко

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Достепенні механізми, які ініціюють розвиток ХСН, переважно залишаються невідомими або, щонайменше, гіпотетичними. Питання розвитку та динаміки окислювально-відновних процесів у хворих на ХСН різного ступеня тяжкості не набуло розвитку і мало вивчене. Опрацьований, з позицій доказової медицини, підхід до оцінки механізмів вільнорадикального окислення мембран клітин на етапах декомпенсації захворювання дозволить обґрунтувати удосконалену лікувальну тактику з реалізацією принципу мембранопротекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, перекисне окислення ліпідів і білків, молекули середньої маси, внутрішньоклітинний кальцій.

ВСТУП. Хронічна серцева недостатність (ХСН) сприймається як системне захворювання, яке втягує в патологічний процес багато органів і систем: ендотелій судин, міокард, нирки, кишечник, поперечносмугасту мускулатуру. Разом із цим, підвищені значення деяких лабораторних показників (ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, СРБ) свідчать про розвиток хронічного асептичного запалення при ХСН [2, 18]. Слушність цього факту підтверджується збільшенням активності цитокінів, таких, як ІЛ-6, ІЛ-1, ФНП-α [15]. Крім невинного токсичного впливу продуктів асептичного запалення, гіпоксія кишечника, яка призводить до мальабсорбції, порушення тканинного метаболізму, зниження детоксикаційної функції печінки сприяють появі в кровотоці речовин середньомолекулярної маси, фенолу, сечовини і т. д., тобто відбувається потенціювання ендотоксикозу. Збільшення рівня молекул середньої маси (МСМ) у крові обумовлене порушенням їх елімінації з організму, посиленням утворення в тканинах або поєднанням обох механізмів.

МСМ, які є продуктами розпаду білків та їх комплексів, діють як вторинні ендотоксини, спричиняють розлади різних фізіологічних процесів [4]. За своєю будовою вони близькі до регуляторних пептидів, тому здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини. Порушуючи фізико-хімічні властивості мембран, роблять їх більш доступними для

різних пошкоджувальних впливів, включаючи процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [20]. Ендотоксемія різного генезу супроводжується збільшенням концентрації МСМ, при цьому рівень МСМ корелює з тяжкістю стану хворих і може бути показником ступеня токсикозу [16].

Надмірна генерація вільних радикалів (ВР) відповідальна за розвиток дисфункції ендотелію, модифікації ліпопротеїнів, гіперв'язкості й гіперкоагуляції [13]. На рівні клітин руйнівна дія ВР спрямована на ліпіди, нуклеїнові кислоти і білки [8].

Окиснені білки часто функціонально неактивні, вони легше піддаються протеолізу [8]; частина модифікованих у ході вільнорадикального окиснення (ВРО) білків може накопичуватись у різних тканинах. При цьому окиснені білки можуть бути джерелом ВР, виснажуючи запаси клітинних антиоксидантів, таких, як аскорбінова кислота і глутатіон. In vitro показано, що продукти ВРО білків опосередковують окиснювальне пошкодження ДНК [12]. Таким чином, окиснені протеїни є не тільки "свідками", але й активними учасниками процесу вільнорадикального пошкодження.

Дослідженнями [5] доведено, що інтенсифікація процесів ПОЛ може впливати на структуру і бар'єрні властивості клітинних мембран, що відповідають за транспорт Ca^{2+} . Це пов'язано з інактивацією іонотранспортних ферментів, в активний центр яких входять

тіолові групи, перш за все Ca^{2+} -АТФази. Інактивація цього ферменту призводить до уповільнення "відкачки" іонів кальцію з клітин, тобто до збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та її пошкодження. У виникненні таких ушкоджень суттєву роль відіграють не тільки первинні, але і вторинні продукти ВРО.

Питання розвитку та динаміки цих процесів у хворих із ХСН різного ступеня тяжкості мало вивчено, що не дає змоги зробити однозначні висновки про механізми розвитку цієї патології.

Виходячи з викладеного, метою дослідження було вивчення стану окиснення ліпідів та білків (ПОЛ і ПОБ) мембран клітин та ролі змін цих показників у кальцієзалежному пошкодженні міокарда у хворих із ХСН III-IV ФК на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 68 хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруження II-IV ФК ускладнену ХСН. Їх поділили на 2 групи (за NYHA): 1-ша – хворі з ХСН III ФК (36 осіб), 2-га – із ХСН IV ФК (32 особи). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Клінічну характеристику обстежених хворих указано в таблиці 1.

Визначаючи варіанти серцевої недостатності, встановили, що у хворих 1-ї групи систолічний варіант був у 48 % хворих, діастолічний – у 13 % і змішаний – у 39 %; у хворих 2-ї групи розподіл дещо змінився: систолічний варіант був у 79 %, діастолічний – у 2 % і змішаний – у 19 %.

Діагностику і визначення ступеня тяжкості ХСН проводили на підставі типових скарг, даних анамнезу, об'єктивного огляду, оцінки результатів клінічного й інструментального обстеження хворих. Для підтвердження діагнозу ІХС визначали наявність інфаркту міокарда в анамнезі, ішемічних змін на ЕКГ та при Холтеровському моніторингу ЕКГ, ВЕМ, ЕхоКГ.

Виходячи з того, що дисліпідемія потенціює вільнорадикальні реакції окиснення ліпідів, було проведено дослідження рівнів: загального холестерину (ЗХ) сироватки крові ензиматичним методом за допомогою наборів реактивів "Cholesterol liquicolor" фірми "Human", Німеччина, виражали в ммоль/л; тригліцеридів (ТГ)

сироватки крові ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів "Triglycerides GPO" фірми "Human", Німеччина, для визначення концентрації ТГ з антиліпідним фактором, значення виражали в ммоль/л; ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), використовуючи приципітувальний реагент, стандарт фірми "Human" та набір для визначення вмісту ЗХ "Cholesterol liquicolor" пероксидазним методом фірми "Human", Німеччина.

Рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) холестерину розраховували за формулою: $\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$ ммоль/л. Концентрацію ЛПНЩ холестерину розраховували з набутих значень ЗХ, ЛПВЩ і ТГ відповідно до Friedewald exel: $\text{ЛПНЩ} = (\text{ОЗ} - \text{ЛПВЩ} - \text{ТГ}) / 2,2$ ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності – $\text{КА} = (\text{ЗХ} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$. Типування гіперліпідемії проводили за D. Fredrickson. Ліпідний спектр вивчали на імуноферментном у мікроспектрофотометрі "StatFax 303 Plus" [9,11].

У сироватці крові спектрофотометричним методом [3,10] визначали концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) як проміжних продуктів ПОЛ, й одного з вторинних продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [19]. Отримані результати виражали в нмоль/мл. Одним із методів оцінки ступеня окиснювальної модифікації білкових молекул є дослідження кількості карбонільних груп, що входять до їх складу, таких як 2,4-динітрофенілкетогідрозони, 2,4-динітрофеніальдогідрозони [7]. Вміст даних груп у циркулюючих і тканинних білках вважають раннім, чутливим і доволі стабільним маркером вільнорадикального пошкодження. Маркер ендотоксикозу – МСМ – визначали скринінговим методом [16]. Дослідження рецепторозалежного транспорту кальцію в цитоплазмі тромбоцитів проводили флуориметричним методом [1].

До антиоксидантної системи, яка діє поза клітинно і направлена проти продуктів ПОЛ і ПОБ, належать низькомолекулярні біоантиоксиданти: вітаміни А, Е, вміст яких досліджували в плазмі крові спектрофотометричним методом, та вітамін С, концентрацію якого визначали титриметричним методом [6,22].

Таблиця 1 – Клінічна характеристика хворих із ХСН III-IV ФК

Анамнез хворих	ХСН III ФК	ХСН IV ФК
Середній вік пацієнтів	60,7±3,8	64,2±2,2
Стать: чоловіки	76 %	24 %
жінки	46 %	54 %
Артеріальна гіпертензія	78 %	75 %
Інфаркт міокарда	59 %	25 %
Фібриляція передсердь	45 %	68 %

Таблиця 2 – Показники системоутворення функціонального стану мембран клітин у хворих з різним ступенем хронічної серцевої недостатності

Індикатори функціонального стану мембран клітин	Показник системоутворення ($KCr_{xy} \pm m$)	Внутрішньосистемний ранг показників
ХСН III ФК		
2,4-динітрофенілальдогідрозони	0,351	3
Загальний холестерин (ммоль/л)	0,361	2
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,310	6
ЛПНЩ (ммоль/л)	0,313	5
БР Ca^{2+} тромбоцитів (нМ)	0,385	1
СР Ca^{2+} тромбоцитів (нМ)	0,314	4
ХСН IV ФК		
Загальний холестерин	0,391	5
Тригліцериди	0,392	4
ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,393	3
ЛПНЩ (ммоль/л)	0,377	6
БР Ca^{2+} тромбоцитів (нМ)	0,396	2
СР Ca^{2+} тромбоцитів (нМ)	0,423	1

Результати клініко-лабораторних досліджень оброблено статистично, в процесі їх аналізу застосовано принципи і методи параметричної та непараметричної статистики [17], кореляційний [14] аналіз та кількісне моделювання стану функціональних систем [21], алгоритми яких містяться у стандартному наборі статистичного інструментарію ліцензованого програмного середовища "EXEL".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження механізмів формування кальцієзалежних пошкоджень мембран клітин виконано у взаємозв'язку з аналізом стану ПОГЛ та ПОБ.

У хворих із ХСН III ФК аналіз кореляційних взаємозв'язків показав, що при наростанні тяжкості серцевої недостатності вміст продуктів ПОЛ найбільшою мірою був пов'язаний з рівнем вітамінів А (-0,52) та Е (-0,48), а також із вмістом ЛПВЩ (-0,42) та коефіцієнтом атерогенності (+0,32). Наведене вказує на патогенетичну роль низькомолекулярних антиоксидантів та ліпідного спектра крові у процесах прогресування ХСН. Тобто накопичення продуктів ПОЛ – найбільш рання, прогностично несприятлива ознака розвитку ХСН у хворих на ІХС, яка свідчить про наявність компенсаторного виснаження антиоксидантної системи, що проявляється зменшенням вмісту основних вітамінів та супроводжується характерними змінами в структурі ліпідного профілю хворих. Саме тому корекція патогенетичних механізмів ХСН повинна базуватися на контролі ліпідного профілю, рівня антиоксидантів (вітаміни А, Е) та ДК.

Системоутворюючим показником, який характеризує функціональний стан мембран клітин при ХСН III ФК, є базальний рівень кальцію тромбоцитів (1 ранг), рівень ЗХ (2 ранг), вміст карбонільних груп (3 ранг) (табл. 2), що

демонструє провідну роль внутрішньоклітинного кальцію та патогенетичну роль ЗХ, як субстрату для компенсаторного синтезу клітинних мембран. Зростання ж вмісту продуктів ПОБ у цих хворих свідчить на користь активного залучення цього механізму, що може бути діагностичним критерієм та прогностичною ознакою в системі клінічної діагностики і поясненням клінічних феноменів толерантності до лікувальних засобів у даної категорії пацієнтів (переважно рецепторної дії, наприклад антагоністів рецепторів до ангіотензину II). У цих хворих базальний та стимульований рівні кальцію достовірно ($p < 0,001$) перевищували референтні значення та становили, відповідно, $(125,33 \pm 1,3)$ та $(416,63 \pm 11,1)$ нМ при значеннях індексу стимуляції у межах 3,1-3,3.

Процеси ендотоксикозу у хворих із ХСН III ФК достовірно ($p < 0,001$) були більш виражені, що свідчить на користь патогенетичної зумовленості розвитку механізмів кахексії за рахунок ПОБ.

У хворих із ХСН IV ФК компенсаторні механізми серцевої недостатності характеризували одночасним накопиченням МДА, а також наростанням дефіциту вітаміну А (-0,46) та метаболітів розпаду білка – креатиніну (-0,40), сечовини (-0,44). Однак системоутворююча роль ПОЛ була досить низька та зводила до фонові участі.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків у хворих із ХСН IV ФК показує, що при подальшому наростанні тяжкості серцевої недостатності вміст продуктів ПОЛ найбільшою мірою пов'язаний з базальним та стимульованим рівнем кальцію ЛПНЩ та ЛПДНЩ, ТГ і ЗХ. Нами виявлено, що системоутворююча роль стимульованого рівня кальцію тромбоцитів значно зростала (в 1,5 раза), тоді як на 3-6 рангові місця виходили показники стану ліпідного

обміну, що пояснюється компенсаторними реакціями з блокування дифузії катіонів та забезпечення активності АТФаз. Накопичення ліпідів, вбудованих у мембрану клітин, призводило до інгібіції активності АТФаз та накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Саме тому збільшувався індекс стимуляції цитоплазматичного кальцію тромбоцитів до рівня понад 4,0, а абсолютні значення базального рівня досягали показника ($130,92 \pm 1,67$) нМ, тоді як стимульованого – ($525,02 \pm 10,11$) нМ.

У хворих із ХСН ІV ФК був високий рівень показників ПОБ та ендогенної інтоксикації, що відображає поглиблення механізмів порушення білково-енергетичного, ліпідного, катіонного та інших видів обміну. Вказане слід розглядати як метаболічну передумову прогресування гемодинамічних розладів, оскільки функціональна декомпенсація клітин призводить до ремоделювання міокарда з відповідними геодинамічними ефектами.

ВИСНОВКИ. 1. Встановлено патогенетичну роль низькомолекулярних антиоксидантів та показників ліпідного спектра крові у процесах

прогресування ХСН. Саме тому корекція патогенетичних механізмів у хворих із ХСН ІІІ-ІV ФК повинна базуватися на контролі ліпідного профілю, рівня біоантиоксидантів – вітамінів А, Е.

2. Системоутворюючим показником, який характеризує функціональний стан мембран клітин при ХСН ІІІ ФК, є показник базального рівня кальцію тромбоцитів (1 ранг), рівень загального холестерину (2 ранг), вміст карбонільних груп (3 ранг), що демонструє провідну роль внутрішньоклітинного кальцію та патогенетичну роль загального холестерину як субстрату для компенсаторного синтезу клітинних мембран.

3. Кальцієзалежні метаболічні механізми є передумовою та чинником прогресування гемодинамічних розладів, оскільки функціональна декомпенсація клітин призводить до ремоделювання міокарда з відповідними геодинамічними ефектами.

4. Одержані результати дозволяють опрацювати підходи до діагностики, прогнозування тяжкості перебігу та диференційованої патогенетичної корекції порушень на різних етапах формування і перебігу ХСН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? // Сердечная недостаточность. – 2001. – **2**, № 3. – С. 4-9.
2. Покровский Ю.А., Грызунов Ю.А. Эндотоксикоз у больных с хронической сердечной недостаточностью с и без синдрома сердечной кахексии // Сердечная недостаточность. – 2001. – **2**, № 3 – С. 34-38.
3. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2001. – **2**, № 3. – С. 16-21.
4. Галактионов С.Г., Цейтин М.М., Леонова В.И. и др. Пептиды группы "средних молекул". // Биорганическая химия. – 1984. – **10**, № 1. – С. 5-7.
5. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии // Пат. физиология. – 1991. – № 4. – С.13-14.
6. Парфенова Г.А., Чернядыва И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации // Врач. дело. – 1987. – № 7. – С. 8-9.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48-61.
8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б.

- Окислительный стресс. – М.: Наука, 2001. – 342 с.
9. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М., 2001. – 78 с.
10. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 4-19.
11. Ланкин В.З. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. – М.: Наука, 1981. – С. 75-95.
12. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер, 1999. – С. 291-360.
13. Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. Дело. 1983. – № 3. – С. 33-36.
14. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов // Лаб. дело. – 1987. – № 5. – С. 335-337.
15. Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флуориметрии // Лаб. дело. 1983. – № 3. – С. 25-28.
16. Дубинина Е.Е., Бурмистрова Р.О., Хадив Д.А.,

Поротов И.Г. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека и методы ее определения // Вопросы мед. химии. – 1996. – **41**, № 61. – С. 24-26.

17. Авдонин П.В., Меньшиков М.Ю., Орлов С.Н. и др. Механизм увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов при действии факторов агрегации // Биохим. – 1985. – **50**, № 8. – С. 1241-1248.

18. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Укр. биохим. журнал. – 1990. – **64**, № 2. – С. 3-15.

19. Marchioli R., Schweiger C., Levantesi G. et al. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: epidemiological and clinical trial data // Lipids. –

2001. – 36 Suppl – P. 53-63.

20. Петрович М.Л., Данилович М.И. Статистическое оценивание и проверка гипотез на ЭВМ: математическое обеспечение прикладной статистики. – М.: Наука, 1988. – 410 с.

21. Лысенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. – М.: Медицина, 1979. – 343 с.

22. Шкляр С.П. Принципы и опыт информационного моделирования этиопатогенетических звеньев хронических заболеваний // В кн.: Подготовка специалистов к работе в условиях открытых и компьютерных интегрированных технологий – Х.: ХГАКУ, 1996. – С. 169-176.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И БЕЛОКОВ МЕМБРАН КЛЕТОК В ФОРМИРОВАНИИ КАЛЬЦИЙЗАВИСИМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА НА ЭТАПАХ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.С. Шевченко

ХАРЬКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Доподлинные механизмы, которые инициируют развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), преимущественно остаются неизвестными или, по меньшей мере, гипотетическими. Вопрос развития и динамики окислительно-восстановительных процессов у больных с ХСН разной степени тяжести малоизучен. Обработанный, с позиций доказательной медицины, подход к оценке механизмов свободнорадикального окисления мембран клеток на этапах декомпенсации заболевания позволит обосновать усовершенствованную лечебную тактику с реализацией принципа мембранопротекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, перекисное липидное окисление липидов и белков, молекулы средней массы, внутриклеточный кальций.

LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION IN MEMBRANES OF CELLS IN FORMATION OF CALCIUM- DEPENDENT MYOCARDIAL DAMAGE AT STAGES OF CHRONIC HEART FAILURE DECOMPENSATION

O.S. Shevchenko

KHARKIV STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The exact mechanisms initiating the summary development of chronic heart failure (CHF), in overwhelming majority of cases remain unknown or at least hypothetical. Proceeding of oxidation-reduction reaction, the aim of research was to study the parameters of a functional condition of oxidative system at the patients with decompensation of chronic heart failure. The approach to an estimation of free-radical mechanisms of lipid and protein peroxidation in membranes of cells will allow to substantiate the improved medical tactics with realization of a membrane protection principle.

KEY WORDS: chronic heart failure, lipid and protein peroxidation, medium-mass molecules, intracellular calcium.

Отримано 29.03.2005 р.

Адреса для листування: О.С. Шевченко, кафедра госпітальної терапії, Харківський державний медичний університет, пр. Леніна, 4, Харків, 61022, Україна.

ВПЛИВ КУРСОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРВЕДИЛОЛУ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

М.В. Тищенко, Л.С. Мхітарян¹, С.М. Поливода, О.О. Черепок
 ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
 ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМ. АКАД. М.Д. СТРАЖЕСКА АМН УКРАЇНИ¹

Метою нашої роботи було вивчення метаболізму оксиду азоту, а також можливості його корекції карведилолом у хворих на гіпертонічну хворобу. В дослідження було включено 82 хворих з гіпертонічною хворобою й 30 практично здорових осіб. В обстежуваних осіб визначали показники, що характеризують метаболізм оксиду азоту. Досліджували рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту (нітрати та нітрити), вміст 3-нітротирозину, а також оцінювали активність NO-синтази. Згідно з отриманими результатами, у хворих на гіпертонічну хворобу відбувається порушення основних показників, що характеризують метаболізм оксиду азоту. Терапія карведилолом протягом 3-х місяців призвела до підвищення вмісту кінцевих метаболітів оксиду азоту та зниження рівня 3-нітротирозину у хворих на гіпертонічну хворобу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту, гіпертонічна хвороба, карведилол.

ВСТУП. Широке розповсюдження гіпертонічної хвороби (ГХ) серед населення України зумовлює актуальність проведення пошуку та розробки патогенетично обґрунтованих підходів до підвищення ефективності антигіпертензивної терапії. Не викликає сумніву положення про те, що в механізмах підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ГХ важливу роль можуть відігравати зміни функціонального стану судинного ендотелію [11]. Дисбаланс між рівнями вазоактивних і вазоконстрикторних біологічно активних систем лежить в основі патогенезу ініціації та прогресування ендотеліальної дисфункції (ЕД) та в цілому при ГХ [10, 11].

Доведено, що при розвитку ЕД відбувається зниження утворення одного з основних ендогенних вазодилаторів – оксиду азоту (NO). Ці дані були підтверджені в експериментальних дослідженнях на тваринах з різними моделями артеріальної гіпертензії (АГ) [10].

У цей час у кардіологічній практиці широко й успішно застосовуються різні групи антигіпертензивних лікарських засобів кожен з яких, окрім зниження АТ, спроможний впливати на ту або іншу ланку патогенезу ГХ. Разом із тим характер можливого впливу на стан NO-синтазних систем організму та функцію ендотелію судин при ГХ остаточно не вивчено. З огляду на це не є винятком препарати, які здатні

блокувати ефекти надмірної активації симпатoadреналової системи. Яскравим представником β -адреноблокаторів, яким притаманні вазорелаксуючі властивості (шляхом одночасної блокади α_1 -рецепторів), є карведилол. Характерною особливістю цього препарату є його хімічна структура, що включає карбозольну групу, це обумовлює виражені антиоксидантні властивості (ефект "пастки вільних радикалів", насамперед супероксидного аніона) [9, 13].

Показано, що карведилол підвищує чутливість тканин до інсуліну, знижує рівень норадреналіну в міокарді [15], гальмує біосинтез ендотеліну [12], пригнічує активність системної запальної реакції [16]. Однак і дотепер немає конкретних даних про вплив препарату на метаболізм NO, хоча багато дослідників припускають реальну можливість його захисної дії на NO-синтазну систему ендотелію судин шляхом пригнічення під впливом карведилолу проліферативних та хемоатрактивно-міграційних процесів у судинній стінці, які є постійними компонентами окисного стресу та супровідного дефіциту NO [14].

У зв'язку з вищевикладеним, метою даної роботи було вивчення впливу карведилолу на показники метаболізму NO у хворих на ГХ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для реалізації поставленої мети ми обстежили 82 хворих на ГХ I-II стадій (I-III ступені АГ), з них – 40 чоловіків

© М.В. Тищенко, Л.С. Мхітарян – д.мед.н., проф., С.М. Поливода – д.мед.н., проф., О.О. Черепок, 2005.

та 42 жінки (середній вік склав $(55,7 \pm 3,5)$ року). До групи контролю було включено 30 практично здорових осіб (середній вік становив $(25,7 \pm 2,1)$ року). Всі обстежені дали згоду на участь у дослідженні. Хворих на ГХ було розподілено на групи залежно від ступеня АГ: 1-ша група – хворі на ГХ з I ступенем АГ (АТс – 140-159 мм рт. ст., АТд – 90-99 мм рт. ст.), – 23 особи, 2-га група – хворі на ГХ з II ступенем АГ (АТс – 160-179 мм рт. ст., АТд – 100-109 мм рт. ст.), 34 особи, 3-тя група – хворі на ГХ з III ступенем АГ (АТс – 180 мм рт. ст. і більше, АТд – 110 мм рт. ст. і більше), 25 осіб.

Для вивчення рівня NO в організмі обстежуваних осіб у плазмі крові досліджували вміст його кінцевих метаболітів (NOx) як суму нітритів (NO_2^-) і нітратів (NO_3^-), попередньо здійснюючи конверсію NO_3^- до NO_2^- [1]. Суму NOx виражали в мкМоль/л у перерахунку на NO_2^- .

Пероксинітрит є високореакційним метаболітом NO, що формується в реакціях NO із супероксидним аніонрадикалом. В умовах *in vivo* про процеси генерації пероксинітриту можна судити за утворенням 3-нітротирозину в результаті модифікації тирозину пероксинітритом. Оцінку рівня 3-нітротирозину в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору "Nitrotyrosine ELISA" фірми "HyCult biotechnology b.v.". Отримані результати виражали в нМоль/л.

Активність NO-синтази оцінювали в тромбоцитах людини, використовуючи оригінальну методику [2]. Суть методу полягає в тому, що конститутивні ізоформи NO-синтази можуть проявляти як NO-синтазну, так і НАДФН-діафоразну активність. Обробка тромбоцитів 4 %

розчином параформальдегіду призводить до інактивації всіх ферментів, що мають НАДФН-діафоразну активність, за винятком NO-синтази. Активність NO-синтази в тромбоцитах оцінювали фотометричним методом, за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) з утворенням зафарбованого продукту – диформазану. Отриманий при цьому результат виражали в нМоль диформазану за 1 хв на $2 \cdot 10^8$ тромбоцитів.

З метою запобігання харчовій контамінації нітритами й нітратами хворим протягом 2-х діб перед взяттям крові призначали спеціальну дієту. Для уникнення впливу індукцйбельної ізоформи NO-синтази на вміст NOx у крові з дослідження виключали пацієнтів з ознаками запального або алергійного процесу.

Усі хворі до початку дослідження протягом мінімум 2-х тижнів не отримували систематизованої ефективної антигіпертензивної терапії. Для лікування пацієнтам призначали карведилол ("КОРИОЛТ", KRKA, Словенія) у вигляді монотерапії в початковій добовій дозі 12,5 мг однократно. Титрацію дози препарату проводили за загальноприйнятими правилами застосування β -адреноблокаторів. Якщо протягом 2-х тижнів приймання карведилолу в добовій дозі 25 мг не досягали цільового рівня АТ (АТс – 140 мм рт. ст., АТд – 90 мм рт. ст.) [3], дозу препарату подвоювали. Середня добова доза карведилолу по групі наприкінці періоду титрації склала $(38,57 \pm 2,14)$ мг/добу.

Результати статистичної обробки даних представлені в таблиці 1 у вигляді вибіркового середнього значення \pm його стандартна помилка. Вірогідність розходжень між вибілковими

Таблиця 1 – Показники, що характеризують метаболізм NO у хворих на гіпертонічну хворобу

Показник		НАДФН-діафараза, нМоль/ 10^8 тромбоцитів \times хв	NOx, мкМоль/л	3-нітротирозин, нМоль/л
Здорові особи		$28,33 \pm 0,89$	$23,82 \pm 0,74$	$105,44 \pm 9,69$
Хворі з I ступенем АГ	До терапії	$27,45 \pm 1,68$	$18,51 \pm 0,79^*$	$231,98 \pm 17,21^*$
	Після терапії	$26,25 \pm 1,80$	$20,84 \pm 0,75$	$175,36 \pm 15,26$
Хворі з II ступенем АГ	До терапії	$26,34 \pm 1,82$	$15,68 \pm 0,67^*$	$316,32 \pm 24,56^*$
	Після терапії	$27,23 \pm 1,81$	$19,12 \pm 0,58^\#$	$220,54 \pm 20,86^\#$
Хворі з III ступенем АГ	До терапії	$24,11 \pm 1,70^*$	$13,74 \pm 0,70^*$	$337,41 \pm 25,68^*$
	Після терапії	$25,85 \pm 1,61$	$17,82 \pm 0,63^\#$	$242,98 \pm 23,34^\#$
У цілому у хворих на ГХ	До терапії	$25,96 \pm 1,05$	$15,97 \pm 0,52^*$	$295,23 \pm 19,75^*$
	Після терапії	$26,44 \pm 1,09$	$19,26 \pm 0,61^\#$	$205,48 \pm 15,43^\#$

Примітка. * – рівень значущості розходжень ($p < 0,05$) між контрольною групою та групою хворих на ГХ до терапії карведилолом;

^\# – рівень значущості розходжень ($p < 0,05$) у групі хворих на ГХ до та після терапії карведилолом.

середніми величинами оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням програми "STATISTICA for Windows 5.1" (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані дані, які представлені в таблиці 1, свідчать про те, що у пацієнтів з ГХ показники, що характеризують метаболізм NO, зазнали значних змін порівняно з контрольною групою. Зокрема, відзначалося статистично значуще зниження рівня NOx в плазмі крові хворих на ГХ з I ступенем АГ – на 22,29 %, з II ступенем АГ – на 34,17 % і з III ступенем АГ – на 42,32 %. У цілому в групі пацієнтів з ГХ зменшення вмісту NOx склало 32,96 % порівняно з контрольною групою. Ці дані добре узгоджуються з результатами, отриманими іншими дослідниками, що вказують на зниження рівня NOx як у хворих на ГХ, так і в осіб з різними формами АГ [8].

Дослідження НАДФН-діафоразної активності NO-синтази не показало статистично значущих розбіжностей в цілому у групі хворих на ГХ і в контрольній групі. Розділення загальної популяції пацієнтів з ГХ залежно від ступеня АГ виявило, що в осіб з I-II ступенями АГ НАДФН-діафоразна активність NO-синтази не змінювалася порівняно з контролем. Можливо, у хворих з I-II ступенями АГ не відбувалося значних пошкоджень структури NO-синтази. Цей факт добре узгоджується з результатами дослідження С. Cardillo та ін. [6], які встановили, що активність ендотеліальної ізоформи NO-синтази у пацієнтів з ГХ не змінюється порівняно з групою практично здорових осіб.

З іншого боку, в пацієнтів з ГХ відбувалося достовірне зниження рівня NOx, що свідчило про зменшення утворення NO, тоді як НАДФН-діафоразна активність NO-синтази не зазнала значних змін у даних досліджуваних групах. Це протиріччя можна пояснити при детальнішому розгляді процесів утворення оксиду азоту NO-синтазою. Структура молекули NO-синтази характеризується наявністю двох доменів – редуктазного та оксидазного, кожний з яких відповідальний за здійснення певних реакцій [4]. Якщо функції редуктазного домену не зазнають значних порушень у хворих на ГХ, то можна припустити, що основні розлади відбуваються в оксидазному домені, котрий у цілому і відповідає за проведення реакції утворення NO. Імовірно, розвиток патологічних процесів у пацієнтів з ГХ, зокрема інтенсифікація вільнорадикальних окисних

реакцій, призводить до окисної модифікації кофактора тетрагідробіоптерину, який необхідний для синтезу NO, та збільшує утворення ендogenous інгібіторів NO-синтази, що зумовлює порушення перебігу кінцевих реакцій утворення NO або повне їх припинення в оксидазному домені NO-синтази. Тому зменшення дії цих негативних факторів дозволить підвищити генерацію оксиду азоту NO-синтазою [4, 7]. У групі хворих на ГХ з III ступенем АГ було виявлено статистично достовірне зниження НАДФН-діафоразної активності NO-синтази на 14,90 % порівняно з контролем та найменший рівень NOx в плазмі крові серед досліджуваних груп.

Аналіз генерації високореактивних форм NO показав підвищення рівня 3-нітротирозину в сироватці крові хворих на ГХ, що свідчило про інтенсифікацію процесів утворення пероксинітриту в реакціях NO із супероксидним аніонрадикалом. Зокрема, відзначалося статистично значуще зростання рівня 3-нітротирозину в сироватці крові пацієнтів з I ступенем АГ у 2,2 раза, з II ступенем АГ – у 3 рази та з III ступенем АГ – у 3,2 раза. У середньому в групі хворих на ГХ рівень 3-нітротирозину збільшився у 2,7 раза порівняно з контрольною групою. Ці дані показують, що розвиток порушень функціонального стану ендотелію супроводжував збільшенням інтенсивності окисного стресу, що призвело до значного підвищення утворення пероксинітриту в пацієнтів з ГХ.

Молекула пероксинітриту в фізіологічних умовах не стабільна, причому більша його частина шляхом внутрішньомолекулярних перестроєнь розпадається на протон водню та нітратаніон, тим самим відбувається виключення NO із процесів регуляції вазоактивних реакцій в організмі. Крім цього, невелика частина пероксинітриту, яка перебуває в трансформі, призводить до розпаду молекули з утворенням високореактивних сполучень: діоксиду азоту – NO_2^{\cdot} та гідроксилрадикала – OH^{\cdot} [5]. Ця реакція пояснює, чому пероксинітрит являє собою більш активну хімічну сполуку, ніж NO^{\cdot} і $\text{O}_2^{\cdot-}$, та здатний викликати значні пошкодження молекулярних структур клітини.

Терапія протягом трьох місяців карведилолом призвела до нормалізації процесів метаболізму NO у хворих на ГХ. Збільшення рівня NOx у цілому в групі пацієнтів з ГХ склало 20,61 %. Найменше зростання вмісту NOx було зафіксовано у хворих на ГХ з I ступенем АГ. Статистично достовірну зміну рівня NOx

під впливом курсового застосування карведилолу виявлено у пацієнтів з II та III ступенями АГ, де його збільшення склало, відповідно, 21,94 та 29,69 %. Можливо, антиоксидантна дія препарату дозволила знизити інтенсивність окисного стресу у хворих на ГХ і забезпечити збереження умов, необхідних для утворення NO ферментом NO-синтазою. На це вказують дані, отримані нами при дослідженні рівня 3-нітротирозину, який у цілому в групі пацієнтів з ГХ знизився під впливом лікування карведилолом на 30,4 %. НАДФН-діафоразна активність NO-синтази не зазнає статистично значущих змін як у цілому в групі хворих на ГХ, так і в групах хворих на ГХ, розподілених за ступенями АГ.

ВИСНОВКИ. 1. Гіпертонічна хвороба супроводжується порушенням метаболізму оксиду азоту, що характеризується значним зниженням утворення NO-синтазою оксиду азоту, та його підвищеною інактивацією в реакціях з активними формами кисню і утворенням пероксинітриту.

2. Підвищене утворення пероксинітриту є одним з механізмів, що виключає оксид азоту з процесів регуляції вазоактивних реакцій у хворих на гіпертонічну хворобу.

3. Зниження утворення пероксинітриту та підвищення утворення оксиду азоту в результаті терапії карведилолом, дозволили нормалізувати метаболізм оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Полівода С.Н., Черепок О.О., Войтович О.В. Спосіб визначення оксиду азоту // Промислова власність.- 2001. – № 7. – С. 187.
2. Полівода С.Н., Черепок О.О., Тищенко М.В. та ін. Спосіб оцінки активності синтази оксиду азоту // Промислова власність.- 2001. – № 7. – С. 187.
3. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001. – 54 с.
4. Alderton W.K., Cooper E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochem. J. – 2001. – **357**. – P. 593-615.
5. Arteel G.E., Sies K.B. Protection against peroxynitrite // FEBS. – 1999. – **445**. – P. 226-230.
6. Cardillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension // Circulation. 1998. – **97**. – P. 851-856.
7. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – **20**. – P. 2032-2037.
8. Dominiczak A.F., Bohr D.F. Nitric Oxide and Its Putative Role in Hypertension // Hypertension. – 1995. – **25**. – P. 1202-1211.
9. Feuerstein G.Z., George P., Ruffolo R.R. Carvedilol update, III: rational for use in congestive heart failure // Drugs Today. – 1995. – **31**. – P. 307-326.
10. Grunfeld S., Hamilton C.A., Mesaros S. et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats // Hypertension. -1995. – **26**. – P. 854-857.
11. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension // Clin. Cardiol. – 1997. – **20**. – P. II-26-II-33.
12. Shimamura K., Sekiguchi F., Matsuda K. et al. Membrane potential of mesenteric artery from carvedilol-treated spontaneously hypertensive rats // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – **344**. – P. 161-168.
13. Weglicki W.D. The antioxidative and antiproliferative effects of carvedilol // Beringer Mannheim GmbH Ed. – 1994. – 31 p.
14. Yue T.L., Cheng H.Y., Lysko P.G. et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992. – **263**. – P. 92-98.
15. Yue T.L., McKenna P.J., Lysko P.G. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – **251**. – P. 237-243.
16. Yue T.L., Wang X., Gu J.L. et al. Carvedilol, a new vasodilating beta-adrenoceptor blocker, inhibits oxidation of low-density lipoproteins by vascular smooth muscle cells and prevents leukocyte adhesion to smooth muscle cells // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – **273**. – P. 1442-1449.

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

М.В. Тищенко, Л.С. Мхитарян¹, С.Н. Поливода, А.А. Черепок
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ ИМ. АКАД. Н.Д. СТРАЖЕСКО АМН УКРАИНЫ¹

Резюме

Целью нашей работы было изучение метаболизма оксида азота, а также возможности его коррекции карведилолом у больных гипертонической болезнью. В исследование было включено 82 больных гипертонической болезнью и 30 практически здоровых лиц. У обследуемых лиц определяли показатели, характеризующие метаболизм оксида азота. Исследовали уровень конечных метаболитов оксида азота (нитраты и нитриты), содержание 3-нитротирозина, а также оценивали активность NO-синтазы. Согласно полученным результатам, у больных гипертонической болезнью наблюдали нарушения основных показателей, характеризующих метаболизм оксида азота. Терапия карведилолом в течение 3-х месяцев привела к повышению уровня конечных метаболитов оксида азота и снижению содержания 3-нитротирозина у больных гипертонической болезнью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота, гипертоническая болезнь, карведилол.

INFLUENCE OF CARVEDILOL COURSE APPLICATION ON PARAMETERS OF NITRIC OXIDE METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

M.V. Tyschenko, L.S. Mhytarian¹, S.N. Polyvoda, A.A. Cherepok
ZAPORIZHZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF CARDIOLOGY BY M.D. STRAZHESKO OF AMS OF UKRAINE, KYIV¹

Summary

The purpose of the study was to investigate the processes of nitric oxide metabolism in patients with hypertension and possibility of its correction with carvedilol. 82 patients with hypertension and 30 practically healthy people were examined. The parameters of nitric oxide metabolism were determined. Level of nitric oxide was determined by blood plasma levels of nitrates and nitrites (final metabolites of nitric oxide), blood serum level of 3-nitrotyrosine and NO-synthase activity were determined in all the patients. Violations of the basic parameters of nitric oxide metabolism had been fixed in patients with hypertension. Treatment with carvedilol within 3 months led to the increasing of blood plasma level of nitric oxide final metabolites and to decreasing of 3-nitrotyrosine level in patients with hypertension. These data show, that treatment with carvedilol normalizes the processes of nitric oxide metabolism in patients with hypertension.

KEY WORDS: nitric oxide, hypertension, carvedilol.

Отримано 05.04.2005 р.

Адреса для листування: М.В. Тищенко, а/с 7272, Запоріжжя, 69123, Україна.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ПРОЦЕСІВ НАДХОДЖЕННЯ ТА РОЗПОДІЛУ АМІКСИНУ В ОРГАНІЗМІ МИШЕЙ ПРИ ЙОГО ОДНОРАЗОВОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

І.Ю. Борисюк

ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАН УКРАЇНИ

Вивчення фармакокінетики процесів надходження та розподілу аміксину в організмі мишей показало, що препарат досить швидко (за 2 год) потрапляє в досліджувані органи. Максимальної його концентрації в органах досягають вже на 4 і 2 год у плазмі крові. Відмічено найвищу концентрацію загального радіоактивного матеріалу в селезінці, печінці, нирках та легенях. Розраховані параметри процесів виведення аміксину з органів та тканин експериментальних тварин показують дуже повільний процес, тому можна припустити довготривалу дію препарату на організм після одноразового введення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фармакокінетика, параметри надходження, параметри виведення, аміксин.

ВСТУП. На сьогодні у світі спостерігається зростання кількості гострих, хронічних інфекційних, особливо вірусних, захворювань на фоні зниження імунологічної реактивності населення, тому пошук та вивчення нових фармакологічних засобів є однією з найважливіших проблем сучасної медицини [2, 4]. Використання екзогенних препаратів інтерферону супроводжується низкою серйозних побічних ефектів [3]. Перспективною групою засобів можна вважати індуктори ендogenous інтерферону, до таких належить аміксин – низькомолекулярна синтетична сполука класу флуоренонів, що є першим вітчизняним пероральним індуктором інтерферону, дозволеним для клінічного застосування [1, 4, 5, 9].

У сучасній експериментальній фармакології вивчення кінетики розподілу у внутрішньому середовищі організму ліків та їх метаболітів – один з необхідних етапів у дослідженні нових лікарських препаратів. Визначення фармакокінетичних параметрів досліджуваного лікарського засобу дозволяє обґрунтовано прогнозувати процеси надходження, розподілу і накопичення початкової сполуки та її метаболітів у внутрішньому середовищі організму [2, 7].

Метою даної роботи було дослідження кінетики процесів надходження і розподілу при одноразовому введенні 3Н-аміксину і його метаболітів в організмі експериментальних тварин (мишей) впродовж 10 діб.

© І.Ю. Борисюк, 2005.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 66 нелінійних мишах-самцях масою 22-30 г. Тварин утримували на стандартній лабораторній дієті при природному світловому циклі та вільному доступі до води. Використовували синтезований на спільному підприємстві "ІнтерХім" 3Н-аміксин з його питомою активністю 2,3 Ci/mol [6, 8].

Препарат вводили одноразово перорально в дозі 50 мг/кг. Через проміжки часу в 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 24; 48; 96; 144; 196; 240 год тварин під нембуталовим наркозом декапітували та відбирали зразки органів (легенів, печінки, нирок, селезінки, серцевих м'язів та головного мозку) для визначення вмісту загального радіоактивного матеріалу.

Зразки крові поміщали у центрифуговані пробірки, омиті розчином гепарину (500 IU/ml). Кров центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв та поміщали відібраний об'єм плазми в сцинтиляційні флакони.

Для визначення загальної радіоактивності у флакони також відбирали 0,3 мл гомогенату вищевказаних органів і додавали 15 мл толуол-спиртової сцинтиляційної рідини. Визначення загального радіоактивного матеріалу з біосубстратів проводили за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника TRI-CARB 2700 (Canberra-Packard, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Після всмоктування лікарські засоби розповсю-

джуються в організмі завдяки кровоносній системі. Більшість з них розподіляється нерівномірно по органах і тканинах тварин. Залежно від тих чи інших факторів вони накопичуються в значній кількості в одних ділянках організму, тоді як в інших структурах їх може бути небагато.

Вивчення процесів розподілу ЗН-аміксину в мишей показало, що препарат досить швидко надходить у всі досліджувані органи та тканини при пероральному одноразовому введенні.

Як видно з таблиці 1, максимальну концентрацію в плазмі крові при одноразовому введенні відмічають уже на 2 год, потім відбувається зниження концентрації до стаціонарного рівня, що свідчить про виведення препарату з постійною швидкістю. У печінці, нирках, легенях, селезінці, серцевому м'язі та головному мозку максимальної концентрації досягають на 4 год досліді при одноразовому введенні. Найвищу концентрацію відмічено у селезінці, а у печінці, нирках, легенях та серцевому м'язі вона приблизно однакова. Подальше збільшення часу досліді приводить до достатнього зниження вмісту аміксину у всіх органах і тканинах мишей. При цьому високий вміст загального радіоактивного матеріалу відмічають у селезінці, легенях, печінці й нирках.

Значний вміст препарату в останніх органах пояснюється притаманними їм екскреторними функціями. Зниження логарифму концентрації радіоактивного матеріалу в цих органах та плазмі крові здійснюється паралельно. Високий вміст препарату в селезінці зумовлений спорідненістю аміксину до цієї тканини. Однак не можна розглядати селезінку як деяке "депо" чи ділянку повільного обміну, тому що зниження логарифму концентрації загального радіоактивного матеріалу в органі та плазмі крові відбуваються паралельно, отже, процеси обміну між ними перебігають досить інтенсивно.

Для процесів надходження у тканини мишей при одноразовому введенні (табл. 2) було розраховано константи швидкості всмоктування, період напівабсорбції та початкову концентрацію сполуки. Швидкість всмоктування характеризується константою, тому цілком виправдано можна відмітити, що найвища константа у мозку та печінці. Це підтверджує можливість використовувати даний препарат для лікування нейроінфекцій та вірусних гепатитів. Для серцевого м'яза константа абсорбції складає 0,6763, вона приблизно в 2 рази менша для нирок та селезінки. Найменшу константу відмічено для легенів – 0,0098. Період напівабсорбції характеризує час, за який всмоктується

Таблиця 1 – Вміст загального радіоактивного матеріалу в органах і тканинах мишей (n=6)

Час, год	Органи і тканини, імп/хв ($M \pm m$)						
	Плазма крові	Печінка	Нирки	Легені	Селезінка	Серцевий м'яз	Головний мозок
0,25	354±8	87667±19739	60460±16716	70957±8521	275850±94077	32763±12607	7011±1485
0,5	393±10	114514±30441	93844±23388	89313±22979	544118±82760	52255±9936	7111±1611
1	455±29	101141±11961	53607±9648	66389±7405	267273±67656	33319±4159	9638±408
2	487±99	266743±64189	182482±41763	221774±66963	1052623±374833	124251±37576	23545±3935
4	403±68	361202±53332	340533±28911	272214±37270	2605023±171012	202247±57933	29013±4680
24	224±35	93998±1603	157014±3083	133704±14955	958860±168914	55093±6691	31966±891
48	275±36	71108±8226	70245±6345	104738±20678	423158±101640	29218±4348	25249±3272
96	180±24	89482±17970	78285±16210	163847±64623	1557905±694402	192604±103872	9682±905
144	283±83	45137±12181	55118±8722	73574±29643	299508±11744	24545±3505	6455±603
192	332±54	178087±16278	78851±9708	67353±11560	389281±36524	69665±22052	8720±609
240	425±20	9058±1963	20595±3135	25856±14776	178089±60687	28067±13571	2968±121

Таблиця 2 – Параметри процесу надходження аміксину в органи і тканини експериментальних тварин

Орган	k_a	$t_{1/2a}$, год	$\ln C_0$	C_0
Плазма крові	0,4232	1,64	4,7227	112
Печінка	0,8718	0,80	9,2166	10063
Нирки	0,3719	1,86	11,043	62505
Легені	0,0098	70,73	11,378	87378
Селезінка	0,3251	2,13	12,703	328733
Серцевий м'яз	0,6763	1,02	9,326	11226
Головний мозок	1,2343	0,56	10,78	48050

Примітка: k_a – константа абсорбції, год⁻¹; $t_{1/2a}$ – період напівабсорбції препарату, год.; $\ln C_0$ – логарифм початкової концентрації; C_0 – початкова концентрація препарату, імп/хв.

половина введеної дози із місця введення в системний кровообіг. Найменший період напів-абсорбції для мозку – 0,56 год, найбільший спостерігається для легенів та складає 71 год. Для інших органів цей показник становить від 1 до 2 год.

Вивчення залежності зменшення рівня аміксину в органах і тканинах мишей від часу досліду дозволило виявити, що елімінація

радіоактивності є двофазним процесом. Швидка фаза зниження вмісту радіоактивного препарату в нирках та селезінці перебігає в інтервалі від 4 до 48 годин та відбувається інтенсивно, що заважає визначенню параметрів процесу. Повільна фаза виділення (від 48 год) перебігає експоненціально. Нижче наведено показники повільної фази для всіх органів та плазми крові (табл. 3).

Таблиця 3 – Параметри процесу виведення аміксину з органів і тканин мишей при одноразовому введенні

	Плазма крові	Печінка	Нирки	Легені	Селезінка	Головний мозок	Серце
k	0,0012	-0,0063	-0,0051	-0,0067	-0,0065	-0,0087	-0,0019
$t_{1/2}$	578	110	135	103	107	80	365
MRT	833	159	195	149	154	115	526
V	0,2814	0,0006	0,0003	0,0004	0,0001	0,0012	0,0009
Cl _T	34,20	0,0548	0,0265	0,3343	0,0035	0,057	0,1291
AUC _{0-∞}	21592	7636840	15601350	122591245	68776228	1893332	8837075

Примітка: k – константа елімінації, год⁻¹; $t_{1/2}$ – період напіввиведення препарату, год; MRT – середній час перебування препарату, год; V – уявлений об'єм розподілу, мл; Cl_T – кліренс препарату, мл/год; AUC_{0-∞} – площа під фармакокінетичною кривою, мкг·хв·мл⁻¹.

Як видно з представлених даних, найвища константа елімінації спостерігається у плазмі крові, що характеризує найбільшу швидкість елімінації, ніж у інших органах. За параметрами виведення 3Н-аміксину та його метаболітів з органів та тканин можна скласти ланцюг, починаючи з органів, де більша швидкість виведення: плазма крові > серце > нирки > печінка > селезінка > легені > головний мозок. Уявний об'єм розподілу (V) характеризує ступінь захоплення препарату тканинами з плазми крові. Найвищі показники відмічено у плазмі крові, головному мозку та серці. Приблизно однакові показники мають місце у легенях, нирках і становлять 0,0004 та 0,0003 мл/год відповідно. З об'ємом розподілу також пов'язана величина AUC, яка зворотно пропорційна загальному кліренсу препарату та характеризує вміст вільного препарату в органі за час досліду. Найменша величина AUC в плазмі крові, найбільша – у легенях, селезінці, нирках та печінці. Відмітимо, що з розрахованих періодів напіввиведення препарату найменший у головному мозку – 80 год. Однакові періоди

напіввиведення з різницею в декілька годин спостерігаються у печінці, селезінці та легенях. За 135 год виводиться половина аміксину, який міститься в нирках, а для серця потрібно в 3 рази більше часу. Теоретично необхідно 578 год для напіввиведення препарату з плазми крові мишей.

ВИСНОВКИ. 1. Розраховані параметри надходження аміксину в організм мишей показали, що препарат досить швидко (за 2 год) потрапляє в досліджувані органи. Максимальної його концентрації в органах досягають вже на 4 і 2 год у плазмі крові.

2. Відмічено найвищу концентрацію загального радіоактивного матеріалу в селезінці, печінці, нирках та легенях, що пояснює перспективність використання препарату при лікуванні вірусних гепатитів і туберкульозу [5, 10].

3. Розраховані параметри процесів виведення аміксину з органів та тканин експериментальних тварин показують дуже повільний процес, тому можна припустити довготривалу дію препарату на організм після одноразового введення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральний індуктор ендогенного інтерферона "Амиксин" і його аналоги (обзор литературы и собственных исследований) // Хим.-фарм. журн. – 1999. – 5, № 1. – С. 53-66.

2. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.

3. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новый класс иммуномодуляторов // Аллергология. – 1998. –

№ 2. – С. 26-32.

4. Ершов Ф.И., Баткаев Э.А., Головкин В.И. и др. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний. – М.: Медицина, 1998. – 20 с.

5. Закиров И.Г., Хаертынова И.М., Хуснутдинова И.В. Амиксин в лечении больных хроническими вирусными гепатитами // VI Российско-Итальянская научная конференция "Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика": Тез. докл. – С.Пб., 2000, – С. 91.

6. Карпинчик В.А., Мальцев Г.В., Сумрий С.К. Синтез амиксина- $^3\text{H}_2$ и разработка методов его извлечения из биологических субстратов // Хим.-фарм. журн. – 2002. – 36, № 8. – С. 47-49.

7. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Медицина, 2000. – 517 с.

8. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Денисенко Р.В. и др. Синтез и противовирусная активность 2,7-бис(аминоэтокси)-флуоренонов-9 и их фенилгидразонов // Хим.-фарм. журн. – 1987. – № 10. – С. 1203-1206.

9. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Тазулахова Э.Б. и др. Влияние однократного приема амиксина на интерфероновый статус // V Росс. Конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. – М., 1998. – С. 505.

10. Соколова Г.Б., Куничан А.Д., Можокина Г.Н. и др. Амиксин в лечении экспериментального туберкулеза // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2000. – № 11-12. – С. 19-23.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРОЦЕССОВ ПОСТУПЛЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АМИКСИНА В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ ПРИ ЕГО ОДНОКРАТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

И.Ю. Борисюк

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А.В. БОГАТСКОГО НАН УКРАИНЫ

Резюме

Изучение фармакокинетики процессов поступления и распределения амиксина в организме мышей показало, что препарат достаточно быстро (за 2 часа) поступает в исследуемые органы. Максимальная его концентрация в органах достигается уже за 4 и 2 часа в плазме крови. Отмечена наиболее высокая концентрация общего радиоактивного материала в селезенке, печени, почках и легких. Рассчитанные параметры процессов выведения амиксина из органов и тканей экспериментальных животных показывают довольно медленный процесс, поэтому можно предположить длительное действие препарата на организм после однократного введения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакокинетика, параметры поступления, параметры выведения, амиксин.

THE PHARMACOKINETICS OF AMIXIN ENTERING AND DISTRIBUTION PROCESSES IN THE ORGANISM OF MICE AT ITS OCCASSIONAL PERORAL INJECTION

I. Yu. Borysyuk

PHYSICS-CHEMICAL INSTITUTE BY O.V. BOHATSKY, NAS OF UKRAINE

Summary

The study of pharmacokinetics of amixin entering and distribution processes in the organism of mice has shown, that the preparation enters organs, being under the study, rather quickly (during 2 hours). Its maximum concentration in the organs is achieved already in 4 hours and in blood plasma – in 2 hours. The highest concentration of total radioactive material was noted in spleen, liver, kidneys and lungs. The calculated parameters of amixin removal processes from the organs and tissues of experimental animals show the rather slow process, so it is possible to expect the long-term action of the preparation on the organism after occasional injection.

KEY WORDS: pharmacokinetics, parameters of entering, parameters of removal, amixin.

Отримано 25.02.2005 р.

Адреса для листування: І.Ю. Борисюк, вул. Акад. Заболотного, 57/1, кв. 46, Одеса, 65080, Україна.

КІЛЬКІСНІ СПІВВІДНОШЕННЯ "СТРУКТУРА-ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ" У РЯДУ ПОХІДНИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ-8-МЕТИЛАЦИЛГІДРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

О.О. Дроздова, В.А. Георгіянец
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Обчислено параметри молекул похідних 7-заміщених-8-метилацилгідразино-3-метилксантину: таких, як молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, паракор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації. Отримані результати та встановлені раніше показники діуретичної активності було піддано кореляційному аналізу. Встановлено, що найкращою є кореляція логарифму діуретичної активності з логарифмом індексу рефракції.

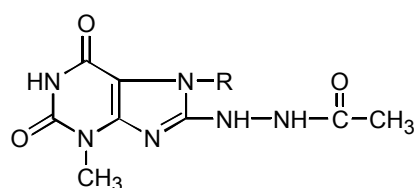
КЛЮЧОВІ СЛОВА: ксантин, похідні, діурез, кількісні співвідношення "структура-активність".

ВСТУП. Різноманітні комп'ютерні програми, що дають можливість прогнозувати біологічну активність сполук, виходячи з їх структурної будови, останнім часом набувають популярності серед науковців [6]. Такий підхід сприяє заощадженню коштів та матеріалів при проведенні синтезу і фармакологічного скринінгу, дозволяє більш цілеспрямовано виконувати науковий експеримент. Зазвичай точніші результати можна отримати при обробці досить великої кількості сполук з відомими фармакологічними властивостями однорідної структури.

Дослідженню біологічної активності похідних ксантину приділяють традиційно велику увагу, що пов'язано з широким спектром фармакологічної активності, низькою токсичністю та широким використанням у медичній практиці вже добре відомих лікарських засобів на основі ксантину [3, 4].

Синтезовані раніше в ЗДМУ похідні 7-заміщених-8-метилацилгідразино-3-метилксантину при експериментальному дослідженні на лабораторних тваринах виявили значну діуретичну активність [2]. Було поставлено завдання обчислити параметри молекул синтезованих раніше похідних 7-заміщених-8-метилацилгідразино-3-метилксантину (1-12) та вивчити залежність від них діуретичної активності.

© О.О. Дроздова – к.фарм.н., В.А. Георгіянец – к.фарм.н., 2005.



(1-12)

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фізико-хімічні параметри досліджуваних речовин (молекулярна маса, коефіцієнт розподілу, молекулярна рефракція, молярний об'єм, паракор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина і здатність до поляризації), що наведені у таблиці 1, було обчислено за відомими методиками [5].

Залежність діуретичної активності від параметрів молекул було розраховано за допомогою програми "STATISTICA" [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При проведенні статистичної обробки нами були вилучені з вибірки результати сполук 11 та 12, які мають антидіуретичний ефект (табл. 2)

Дослідження результатів кореляційного аналізу даних (табл. 3) свідчить про те, що найкраща кореляція спостерігається з логарифмом індексу рефракції (коефіцієнт кореляції 0,724 при статистичній значущості 0,002).

Логарифмування показників у цілому покращує кореляційні залежності, зокрема для

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості похідних
7-заміщених-8-метилацилгідразино-3-метилксантину

Сполука	Молекулярна маса	Молярна рефракція, см ³	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, см ³
1.	266,258	65,65	166,3	472,6	1,719	65,2	1,6	26,02
2.	280,285	70,26	182,4	511,2	1,697	61,7	1,53	27,85
3.	280,285	70,08	181,5	503,7	1,698	59,2	1,54	27,78
4.	294,311	74,69	197,6	542,3	1,680	56,7	1,48	29,61
5.	322,365	84,09	230,6	627,0	1,649	54,6	1,39	33,33
6.	336,392	88,70	246,7	665,6	1,638	52,9	1,36	35,16
7.	328,329	86,34	219,0	618,3	1,718	63,4	1,49	34,22
8.	342,355	90,95	235,1	656,9	1,700	60,9	1,45	36,05
9.	342,355	90,76	234,2	649,4	1,702	59,0	1,46	35,98
10.	282,257	66,69	164,4	485,7	1,745	76,1	1,71	26,44
11.	388,38	97,80	254,9	720,4	1,693	63,7	1,52	38,77
12.	467,28	105,35	267,4	763,9	1,717	66,5	1,74	41,76

Таблиця 2 – Діуретична активність похідних
7-заміщених-8-метилацилгідразино-3-метилксантинів [2]

№ за/п	Сполука	Доза, мг/кг	Діурез	
			(M±m), мл	У % до контролю
1.	C ₂ H ₅	11,0	4,28±0,19	165,3
2.	C ₃ H ₇ -н	10,2	4,82±0,21	186,1
3.	C ₃ H ₇ -ізо	9,6	5,16±0,27	199,2
4.	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	7,4	3,84±0,19	148,3
5.	C ₆ H ₁₃ -н	6,3	3,18±0,24	122,8
6.	C ₇ H ₁₅ -н	5,5	2,86±0,17	110,4
	Контроль	–	2,59±0,14	100
7.	CH ₂ C ₆ H ₅	8,5	4,64±0,22	184,1
8.	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	8,0	5,26±0,27	208,7
9.	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	7,2	4,98±0,26	197,6
10.	CH ₂ CH ₂ OH	6,9	5,64±0,29	213,6
11.	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₅	12,6	1,96±0,23	77,7
12.	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₄ Br-п	8,2	1,62±0,19	64,3
	Контроль	–	2,52±0,16	100

Таблиця 3 – Кореляція логарифму діуретичної активності
з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Стьюдента	Статистична значущість
Молекулярна маса (ММ)	0,032956	-0,52215	0,615714
log ММ	0,030461	-0,50135	0,629630
Молекулярна рефракція (МР)	0,044375	-0,60950	0,559105
log МР	0,050757	-0,65404	0,531435
Молярний об'єм (МО)	0,162591	-1,24631	0,247908
log МО	0,158793	-1,22888	0,254036
Парахор (П)	0,096832	-0,92613	0,381469
log П	0,097934	-0,93195	0,378630
Індекс рефракції (ІР)	0,719536	4,53036	0,001923
log ІР	0,723876	4,57957	0,001803
Поверхневий натяг (ПН)	0,472067	2,67459	0,028161
log ПН	0,511237	2,89273	0,020115
Густина (Г)	0,412334	2,36922	0,045302
log Г	0,430129	2,45729	0,039485
Здатність до поляризації (ЗП)	0,044313	-0,60905	0,559386
log ЗП	0,050682	-0,65353	0,531743

Таблиця 4 – Кореляція логарифму діуретичної активності з фізико-хімічними властивостями сполук

Параметр	Коефіцієнт кореляції	t-критерій Стьюдента	Статистична значущість
Молекулярна маса (ММ)	0,047468	-0,63140	0,545394
log ММ	0,044494	-0,61035	0,558565
Молекулярна рефракція (МР)	0,057764	-0,70031	0,503586
log МР	0,064528	-0,74285	0,478813
Молярний об'єм (МО)	0,188856	-1,36478	0,209469
log МО	0,182585	-1,33677	0,218064
Парахор (П)	0,119185	-1,04043	0,328559
log П	0,119478	-1,04188	0,327925
Індекс рефракції (ІР)	0,745946	4,84659	0,001277
log ІР	0,751290	4,91589	0,001170
Поверхневий натяг (ПН)	0,464834	2,63602	0,029897
log ПН	0,508876	2,87909	0,020540
Густина (Г)	0,425915	2,43623	0,040804
log Г	0,447313	2,54455	0,034466
Здатність до поляризації (ЗП)	0,057703	-0,69993	0,503815
log ЗП	0,064457	-0,74242	0,479062

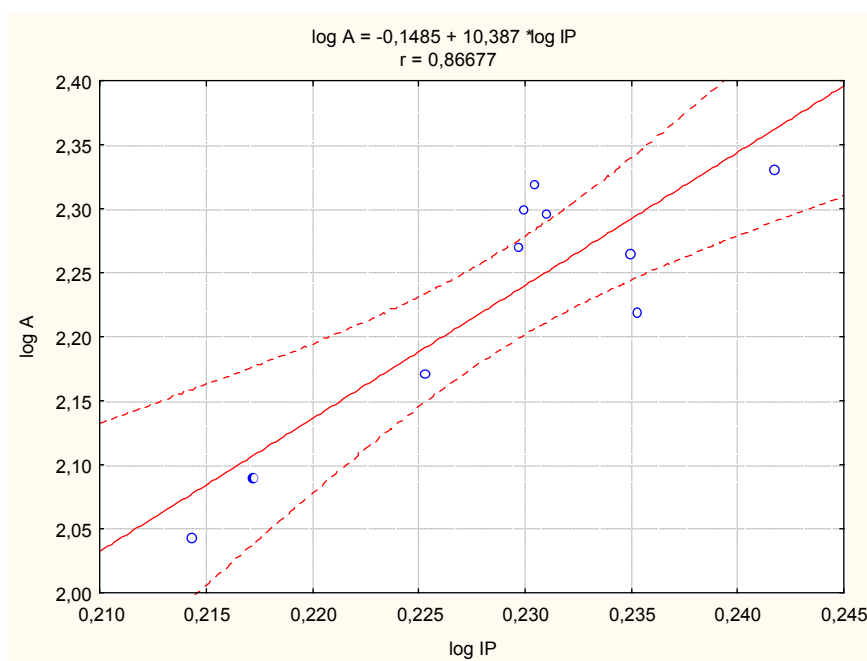


Рис. 1. Залежність логарифму діуретичної активності (log A) від логарифму індексу рефракції (log IP).

логарифму індексу рефракції коефіцієнт кореляції становить 0,751, при статистичній значущості 0,001 (табл. 4).

Залежність логарифму діуретичної активності (log A) від логарифму індексу рефракції (log IP) наведено на рисунку 1.

ВИСНОВКИ. 1. Обчислені параметри молекул похідних 7-заміщених- метилацилгідразино-3-метилксантину.

2. Встановлено, що показник діуретичної активності найкраще корелює з логарифмом індексу рефракції.

3. Логарифмування зазначених показників поліпшує коефіцієнт кореляції та її значущість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – С.Пб.: Питер, 2001. – 656 с.
2. Дроздова Е.А. Фармакологическая активность производных 7-замещенных-8-гидразино-3-метилксантина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Купавна., 2002. – 24 с.
3. Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.И. // Фармакол. и токсикол. – 1991. – № 5. – С. 72-77.
4. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Федулова И.В. и др. О реакционной способности и биологической активности производных 6,7-дигидроимидазо (1,2-F) ксантина // Лекарства – человеку. – 1997. – **3**. – С. 215-217.
5. Liu S., Cai S., Cao C., Li Z. Molecular electronegative distance vector (MEDV) related to 15 properties of alkanes // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2001. – **40**, № 6. – P. 1337-1348.
6. Osterberg T., Norinder U. Prediction of drug transport processes using simple parameters and PLS statistics. The use of ACD/logP and ACD/ChemSketch descriptors // Eur. J. Pharm. Sci. – 2001. – **12**, № 3. – P. 327-337.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ СТРУКТУРА-ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 7-ЗАМЕЩЕННЫХ-8-МЕТИЛАЦИЛГИДРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНА

Е.А. Дроздова, В.А. Георгиянц

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Исчислены параметры молекул производных 7-замещенных-8-метилацилгидразино-3-метилксантина, такие, как молекулярная масса, коэффициент распределения, молекулярная рефракция, молярный объем, паракор, индекс рефракции, поверхностное натяжение, плотность и способность к поляризации. Полученные результаты и установленные раньше показатели диуретической активности были подвержены корреляционному анализу. Установлено, что наилучшей является корреляция логарифма диуретической активности с логарифмом индекса рефракции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ксантин, производные, диурез, количественные соотношения "структура – активность".

QUANTITATIVE RELATIONSHIPS "STRUCTURE-DIURETIC ACTIVITY" AMONG 7-SUBSTITUTED-8-METHYLACYLHIDRAZINE-3-METHYLXANTHINE DERIVATIVES

O.O. Drozdova, V.A. Georgiyants

NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

Such molecular parameters of 7-substituted-8-methylacylhidrazine-3-methylxanthine derivatives as molecular mass, distribution coefficient, molecular refractivity, molar volume, parachor, refraction index, surface tension, density and polarizability were calculated. The results obtained and determined earlier diuretic activity values were subjected to the correlation analysis. The correlation of diuretic activity logarithm with refraction index logarithm is the best.

KEY WORDS: xanthine, derivatives, diuresis, quantitative relationships "structure-activity".

Отримано 18.01.2005 р.

Адреса для листування: О.О. Дроздова, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, вул. Пушкіна, 53, Харків, 61002, Україна.

ВПЛИВ ОПІКОВОГО УРАЖЕННЯ ШКІРИ НА ФЕРМЕНТНІ СИСТЕМИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ. КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ АНТИОКСИДАНТАМИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ ТА МЕКСИДОЛОМ

К.Ю. Дмитрієва

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

Показано, що опікова травма шкіри площею 20 % вже з першої доби викликає зниження вмісту цитохрому P450 та монооксигеназних активностей, залежних від P4502E1, 1A2, 2D, 2C та 3A, NADPH- та NADPH-редуктазної, UDP-глюкуронілтрансферазної та естеразної активностей в мікросомній фракції та активностей глутатіон-S-трансферази та фенолсульфотрансферази в постмітохондріальній фракції печінки. Ці зміни максимально проявляються в перший тиждень і нормалізуються протягом місяця. Мексидол і, особливо, триметазидин прискорюють нормалізацію активності ферментів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: опік, ферменти, що метаболізують ксенобіотики, триметазидин, мексидол.

ВСТУП. Відомо, що термічна травма шкіри супроводжується синдромами ендогенної інтоксикації, системної запальної відповіді та активацією вільнорадикальних процесів. Опікова травма викликає також гальмування активності ферментів метаболізму ксенобіотиків, що має своїм наслідком зміни у фармакокінетиці деяких лікарських засобів, їх терапевтичній активності та токсичності [1,4,7]. Значною мірою ці зміни пов'язані з утворенням активних форм кисню та накопиченням продуктів пероксидації ліпідів. Априорі можна стверджувати, що антиоксиданти можуть зменшувати несприятливий вплив опікової травми на біотрансформацію ксенобіотиків. Однак такі дослідження на сьогодні відсутні.

Метою роботи було оцінити вплив мексидолу та триметазидину на динаміку активності ферментів у печінці щурів з опіками шкіри.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 48 щурах-самцях популяції Вістар масою 190-230 г. Під тіопенталовим наркозом (25 мг/кг) було викликано термічний опік III ступеня площею 20 % шляхом прикладання на 6 с на попередньо депільовану шкіру спини мідної пластини, нагрітої до 90 °С. Триметазидин у дозі 10 мг/кг та мексидол у дозі 50 мг/кг вводили внутрішньошлунково, починаючи з першого дня з моменту нанесення опіку, і продовжували їх введення протягом 28 діб. В

© К.Ю. Дмитрієва, 2005.

мікросомах визначали вміст цитохрому P450, ацетанлід- і анілінгідроксилазну активності за утворенням параамінофенолу, амідопірин-N-, еритроміцин-N-, напроксен-O- та метопролол-O-деметилазні активності – за утворенням формальдегіду [2]. Паранітрофенолгідроксилазну активність оцінювали за швидкістю перетворення паранітрофенолу в паранітрокатехол [9]. Активність NADH- і NADPH-редуктаз (КФ 1.6.2.2 і 1.6.2.4) – за швидкістю відновлення дихлорфеноліндофенолу [2], а арилестерази (КФ 3.1.1.2) – за швидкістю гідролізу фенілацетату, кількість якого визначали в реакції Хестріна [3]. Активність УДФ-глюкуронілтрансферази (КФ 2.4.1.17) мікросом печінки – за швидкістю кон'югації паранітрофенолу [5]. В постмітохондріальній фракції визначали активність фенолсульфотрансферази (КФ 2.8.2.1) за утворенням сульфоефіру бета-нафтолу [8], глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18) – за утворенням кон'югатів глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом (альфа, мю та пі форми ферменту) [6]; нітрогліцерином (мю форма) [6,10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Опікова травма шкіри площею 20 % вже з першої доби викликала зниження на 38 % загального вмісту цитохрому P450, падіння активностей залежних від P450 2E1, на 50 %, 1A2 – на 29 %, 2D – на 49 %, 2C і 3A – на 43-49 %, NADPH- та NADPH-редуктазних активностей на – 28-39 %,

естеразної – на 32-47 %, UDP-глюкуронілтрансферазної, фенолсульфотрансферазної і S-трансферазної активностей – вдвічі (табл. 1, 2, 3). Максимальні зміни показників виявляли в перший тиждень після опіку, однак і на 28 день за більшістю показників ще реєстрували вірогідні відмінності, а ацетанлідгідроксилазна, метопролол-О-деметилазна, NADH- і NADPH-редуктази, трансферазні й арилестеразні активності на 28 день від контролю вже не відрізнялися. Лікування тварин з опіками мексидолом та триметазидином значною мірою зменшувало масштаби пошкодження ферментних систем печінки. Так, якщо на 3 день після опіку в нелікованих щурів вміст цитохрому Р450 знижувався на 45 %, то у тварин, що отримували мексидол чи триметазидин, – лише на 39 та 31 %. Подібні співвідношення простежувались і серед інших показників. При цьому у тварин, що одержували антиоксиданти, щодо нормалізації показників відбувалась швидшими темпами. Ацетанлідгідроксилазна активність нормалізувалась вже з 7 дня під впливом триметазидину і на 14 день під впливом мексидолу. Тенденції до швидшої нормалізації показників під дією антиоксидантів спостерігали і стосовно інших активностей цитохрому Р450. NADH- і NADPH-редуктази та естеразна активності під впливом антиоксидантів практично

повністю нормалізувались вже на 14 день, тоді як у нелікованих тварин – лише на 28 день. Під впливом антиоксидантів відновлення активності UDP-глюкуронілтрансферази, фенолсульфотрансферази та глутатіон-S-трансферази відбувалося швидшими темпами, ніж у нелікованих щурів. За всіма показниками дія триметазидину переважала таку в мексидолу. Таким чином, на фоні опікової хвороби вже з першої доби гальмувалась активність ферментів, метаболізму ксенобіотиків що може суттєво змінити фармакокінетичну поведінку лікарських препаратів і призвести до зміни фармакологічної активності та токсичності. Нами раніше було показано, що опікове ураження шкіри суттєво впливає на біотрансформацію модельних препаратів амідопіріну та бромбензолу [1]. Механізмами депресії активності досліджуваних ферментів при опіках можна вважати пряму дію опікових токсинів та медіаторів запалення на активність ферментів та їх експресію, а також пошкодження продуктами пероксидації ліпідів клітинних мембран, у складі яких функціонують цитохром Р450 та більшість ферментів, що метаболізують ксенобіотики. Відомо, що медіатори запалення здатні суттєво гальмувати експресію метаболічних ферментів на рівні транскрипції [11]. Ще одним механізмом гальмування метаболізму ксенобіотиків є типове для

Таблиця 1 – Вміст цитохрому Р450 та активність монооксигеназ у мікросомній фракції печінки щурів у різні терміни часу після опікового ураження шкіри площею 20 % на фоні введення триметазидину (Т) або мексидолу (М) ($M \pm m$; $n=8-10$)

Групи тварин	Маркерні активності цитохрому Р450, нмоль/хв/мг білка					
	Цитохром Р450, нмоль/мг білка	Анілінгідроксилаза (CYP2E1)	Паранітрофенолгидроксилаза (CYP2E1)	Ацетанлідгідроксилаза (CYP1A2)	Метопролол Одемтилаза (CYP2D)	Напроксен-О-деметилаза (CYP2C)
1 день						
Опік	0,53±0,03	0,40±0,022	0,140±0,009	1,340±0,073	0,520±0,020	0,450±0,019
Опік + Т	0,67±0,04 [#]	0,550±0,029 [#]	0,190±0,010 [#]	1,600±0,062 [#]	0,730±0,030 [#]	0,640±0,032 [#]
Опік + М	0,58±0,03 [#]	0,480±0,031	0,160±0,008	1,470±0,069	0,590±0,025	0,510±0,020 [#]
3 день						
Опік	0,47±0,02	0,320±0,019	0,110±0,006	1,220±0,052	0,470±0,024	0,390±0,032
Опік + Т	0,59±0,03 [#]	0,490±0,029 [#]	0,170±0,006 [#]	1,550±0,051 [#]	0,680±0,029 [#]	0,620±0,024 [#]
Опік + М	0,53±0,02 [#]	0,400±0,018 [#]	0,140±0,008 [#]	1,420±0,053 [#]	0,60±0,030 [#]	0,550±0,051 [#]
7 день						
Опік	0,50±0,02	0,450±0,030	0,140±0,011	1,390±0,063	0,550±0,025	0,460±0,028
Опік + Т	0,68±0,04 [#]	0,720±0,036 [#]	0,230±0,007	1,660±0,037 [#]	0,730±0,029 [#]	0,660±0,029 [#]
Опік + М	0,59±0,03 [*]	0,560±0,037 [#]	0,180±0,010 [#]	1,570±0,041 [#]	0,620±0,030	0,560±0,029 [#]
14 день						
Опік	0,59±0,02	0,540±0,026	0,170±0,012	1,520±0,051	0,63±0,027	0,510±0,033
Опік + Т	0,79±0,03 [#]	0,760±0,029 [#]	0,250±0,010 [#]	1,710±0,047 [#]	0,760±0,023 [#]	0,720±0,026 [#]
Опік + М	0,69±0,03 [#]	0,680±0,039 [#]	0,210±0,010 [#]	1,640±0,044	0,680±0,021	0,610±0,025 [#]
28 день						
Опік	0,75±0,04	0,670±0,051	0,220±0,012	1,710±0,060	0,820±0,036	0,630±0,028
Опік + Т	0,87±0,04	0,84±0,04	0,280±0,010	1,860±0,076	0,920±0,027 [#]	0,880±0,028 [#]
Опік + М	0,80±0,05	0,81±0,03	0,260±0,013	1,750±0,049	0,900±0,034	0,840±0,033 [*]

Примітка. [#] – $p < 0,05$ порівняно з групою щурів з опіками.

Таблиця 2 – Монооксигеназна і редуктазна активності в мікросомній фракції печінки щурів у різні терміни часу після опікового ураження шкіри площею 20 % на фоні введення триметазидину (Т) або мексидолу (М) ($M \pm m$; $n=8-10$)

Групи тварин	Маркерні активності цитохрому P450, нмоль/хв/мг білка		Активність, нмоль/хв/мг білка	
	Амідопірин-N-деметилаза (CYP3A, 2C)	Еритроміцин-N-деметилаза (CYP3A)	NADH-редуктаза дихлорфенол-індофенолу	NADPH-редуктаза дихлорфенол-індофенолу
1 день				
Опiк	3,04±0,18	0,560±0,030	60,40±4,08	52,30±3,82
Опiк + Т	4,06±0,15 [#]	0,760±0,030 [#]	74,00±4,01 [#]	65,20±3,69 [#]
Опiк + М	3,65±0,15 [#]	0,670±0,024 [#]	69,90±3,90 [#]	59,70±3,74 [#]
3 день				
Опiк	2,68±0,18	0,480±0,030	56,30±3,64	48,00±3,77
Опiк + Т	3,84±0,16 [#]	0,700±0,030 [#]	72,30±2,65 [#]	63,90±3,24 [#]
Опiк + М	3,29±0,17 [#]	0,600±0,031 [#]	65,20±3,54 [#]	58,40±3,14 [#]
7 день				
Опiк	3,05±0,16	0,580±0,030	60,10±4,20	54,20±3,77
Опiк + Т	3,93±0,13 [#]	0,770±0,024 [#]	73,90±2,83 [#]	65,30±2,33 [#]
Опiк + М	3,53±0,13 [#]	0,680±0,023 [#]	70,60±3,04 [#]	62,60±2,58 [#]
14 день				
Опiк	3,35±0,14	0,630±0,026	67,90±3,59	58,60±3,23
Опiк + Т	4,17±0,14 [#]	0,780±0,028 [#]	80,50±4,36 [#]	72,90±3,42 [#]
Опiк + М	3,75±0,11 [#]	0,700±0,018 [#]	78,80±2,97 [#]	68,90±2,64 [#]
28 день				
Опiк	4,47±0,18	0,850±0,025	76,90±4,18	67,00±4,08
Опiк + Т	5,65±0,17 [#]	1,000±0,032 [#]	83,60±3,77	76,40±2,30
Опiк + М	5,12±0,17 [#]	0,960±0,034 [#]	78,30±5,11	74,00±2,33

Примітка. [#] – $p < 0,05$ порівняно з групою щурів з опіками.

Таблиця 3 – Естеразна, UDP-глюкуронілтрансферазна, глутатіон-S-трансферазна та фенолсульфотрансферазна активності печінки щурів у різні терміни часу після опікового ураження шкіри площею 20 % на фоні введення триметазидину (Т) або мексидолу (М) ($M \pm m$; $n=8-10$)

Групи тварин	Активність, нмоль/хв/мг білка				
	Арилестераза	UDP-глюкуроніл-трансфераза	Глутатіон-S-трансфераза		Фенолсульфо-трансфераза
			Хлординітро-бензол	Нітрогліцерин	
1 день					
Опiк	2595±116	1,470±0,063	193±15	18,60±1,36	0,180±0,012
Опiк+Т	3492±153 [#]	1,830±0,062 [#]	262±16 [#]	25,80±1,35 [#]	0,250±0,010 [#]
Опiк+М	2943±163	1,640±0,047	238±17	22,90±1,55	0,210±0,012
3 день					
Опiк	2236±128	1,330±0,059	161±16	15,00±1,15	0,160±0,012
Опiк+Т	3329±171 [#]	1,740±0,062 [#]	278±16 [#]	25,80±1,52 [#]	0,230±0,012 [#]
Опiк+М	2795±152 [#]	1,550±0,070 [#]	230±16 [#]	21,10±1,56	0,200±0,011 [#]
7 день					
Опiк	2725±198	1,530±0,061	214±17	19,40±1,30	0,200±0,012
Опiк+Т	3435±145 [#]	1,890±0,063 [#]	305±20 [#]	27,20±1,83 [#]	0,280±0,013 [#]
Опiк+М	3289±138 [#]	1,760±0,070 [#]	267±16 [#]	23,60±1,26 [#]	0,240±0,011 [#]
14 день					
Опiк	3066±119	1,660±0,059	272±16	25,00±1,29	0,230±0,013
Опiк+Т	3568±105 [#]	2,060±0,067 [#]	314±18	29,80±1,57	0,310±0,012 [#]
Опiк+М	3467±123 [#]	1,850±0,057 [#]	305±17	27,80±1,58	0,270±0,012 [#]
28 день					
Опiк	3545±131	2,080±0,080	334±24	32,10±2,05	0,280±0,013
Опiк+Т	3964±141	2,830±0,088 [#]	383±23	38,50±2,58	0,370±0,016 [#]
Опiк+М	3828±187	2,640±0,111 [#]	354±23	35,50±2,11	0,340±0,017 [#]

Примітка. [#] – $p < 0,05$ порівняно з групою щурів з опіками.

опікової хвороби порушення мітохондріального окиснення [4], позаяк мітохондрії є головним постачальником енергії для окиснення та кон'югації лікарських засобів. Лікування тварин з опіками антиоксидантами значною мірою зменшує масштаби пошкодження ферментних систем печінки і сприяє швидшій нормалізації показників. При цьому триметазидин виявився ефективнішим коректором опікових пошкоджень, ніж мексидол.

Тому практичним висновком нашого дослідження є необхідність врахування тієї обставини, що протягом перших двох тижнів відбувається суттєве пригнічення біотрансформації лікарських засобів, що призводить до затримки їх елімінації і кумуляції в організмі зі створенням потенційно небезпечних концентрацій. Також доцільним є проведення антиоксидантної терапії в гострий період опікової хвороби хоча б упродовж перших 14 днів. Саме

протягом цього терміну повністю або частково нормалізується більшість показників. Застосування триметазидину або мексидолу дозволить підвищити безпечність фармакотерапії. Однак це потребує подальшого вивчення в клінічних умовах.

ВИСНОВКИ. 1. Перебіг опікової травми вже з перших днів супроводжується зниженням вмісту цитохрому P450 та активності ферментів (NADPH- та NADPH-редуктази, UDP-глюкуронілтрансферази, естерази, глутатіон-S-трансферази та фенолсульфотрансферази) в печінці щурів з максимальними проявами в перший тиждень і поступовою нормалізацією протягом місяця.

2. Введення мексидолу та триметазидину прискорює нормалізацію досліджуваних показників, а за величиною протекторної дії триметазидин переважає мексидол.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитрієва К.Ю., Пентюк О.О., Дмитрієв Д.В. Динаміка процесів біотрансформації ксенобіотиків у щурів з термічним ураженням шкіри // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 199. – № 2. – С. 17-19.
4. Рябинин В.Е, Лившиц Р.И. Состояние и возможные механизмы нарушения кислородзависимых процессов при ожоговой болезни // Вопр. мед. химии. – 1990. – **36**, № 1. – С. 7-12.
7. Jaehde U., Sorgel F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns // J. Clin. Pharmacokinet. – 1995. – **29**, № 1. – P. 15-28.
3. Покровский А.А., Арчаков А.И. Методы разделения и ферментной идентификации субклеточных фракций // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1968. – С. 5-59.
2. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение микросомальной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // В кн.: "Современные методы в биохимии". – М.: Медицина, 1977. – С. 49-62.
9. Koop D.R. Hydroxylation of p-nitrophenol by rabbit ethanol-inducible cytochrome P-450 isozyme // Mol. Pharmacol. – 1986. – **29**, № 4. – P. 399-404.
5. Burchell B., Weatheril P. 4-nitrophenol UDP-glucuronyltransferase // Meth. Enzymol. – 1981. – **77**. – P. 169-177.
8. Kempen G.M., Jansen G.S. Enzymatic sulfatation of 4-methylumbelliferone // Experientia. – 1971. – **27**, № 4. – P. 485-486.
6. Habig W.H., Jacobi W.B. Assays for differentiation of glutathione-S-transferase // Meth. Enzymol. – 1981. – **77**. – P. 398-405.
10. Nigam R., Anderson D.J., Lee S.F., Bennett B.M. Isoform-specific biotransformation of glyceryl trinitrate by rat aortic glutathione S-transferases // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1996. – **279**, № 3. – P. 1527-1534.
11. Morgan E.T., Li-Masters T., Cheng P.Y. Mechanisms of cytochrome P450 regulation by inflammatory mediators // Toxicology. – 2002. – **27**, № 181. – P. 207-210.

ВЛИЯНИЕ ОЖОГОВОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ НА ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ АНТИОКСИДАНТАМИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ И МЕКСИДОЛОМ

Е.Ю. Дмитриева

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Резюме

На 48 крысах показано, что ожоговая травма кожи площадью 20 % уже в первые сутки вызывает снижение содержания цитохрома P450 и падение монооксигеназных активностей, зависящих от P4502E1, 1A2, 2D, 2C и 3A, NADPH- и NADPH-редуктазной, UDP-глюкуронилтрансферазной и эстеразной активностей в микросомной фракции и активностей глутатином – S – трансферазы и фенолсульфотрансферазы в постмитохондриальной фракции печени. Эти изменения максимально проявляются на первой неделе и нормализуются на протяжении месяца. Мексидол, а особенно, триметазидин ускоряют нормализацию активности ферментов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожог, ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, триметазидин, мексидол.

INFLUENCE OF SKIN BURN INJURY ON FERMENT SYSTEMS OF XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION IN RAT LIVER. CORRECTION OF DISTURBANCES BY ANTIOXIDANTS TRIMETAZIDINE AND MEXIDOL

K.Y. Dmytrieva

VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY M.I. PYROHOV

Summary

It is shown on 48 rats that burn injury of skin by square 20 % since the first day causes the decrease of the content of cytochrome P450 and monooxidase activity dependent on P4502E1, 1A2, 2D, 2C and 3A, NADPH- and NADPH-reductase, UDP-glucuronyltransferase and esterase activity in microsome fraction and glutathion-S-transferase as well as phenolsulfotransferase activity in postmitochondrial fraction of liver. These changes are maximum manifested during the first week and they are normalized during one month. Mexidol and especially trimetazidine, accelerate the normalization of enzymes activity.

KEY WORDS: Burn, xenobiotics-metabolizing enzymes, trimetazidine, mexidol.

Отримано 23.03.2005 р.

Адреса для листування: К.Ю. Дмитрієва, вул. Грушевського, 21, кв. 15, Вінниця, 210001, Україна.

Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
www.tdmu.edu.te.ua

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

А.І. Гоженко, С.І. Доломатов, В.Г. Пшевлоцька, О.О. Свірський

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ

Метою роботи було дослідження вмісту еритропоетину в плазмі крові вагітних з анемією і патологією щитоподібної залози. Проведено біохімічний (креатинін, нітрити, нітрати) та імуноферментний аналізи (еритропоетин, загальні T_3 і T_4) зразків плазми крові жінок у другій половині вагітності, у яких за даними УЗ-обстеження, виявлено збільшення об'єму щитоподібної залози без порушення гематологічних показників ($n=22$), і вагітних, в яких на тлі збільшення об'єму щитоподібної залози діагностовано анемію ($n=34$). У плазмі крові вагітних з анемією встановлено двократне зростання концентрації еритропоетину і підвищення на 30 % концентрації загального трийодтироніну. При цьому рівень загального тироксину не мав суттєвих міжгрупових відмінностей, як і концентрація креатиніну. Разом із тим, у вагітних з анемією зареєстровано підвищення концентрації нітритів, а вміст нітратів у плазмі крові був на 50 % нижчим, ніж у жінок з нормальними гематологічними показниками. Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у вагітних з гіперплазією щитоподібної залози й анемією реєструється зростання концентрації еритропоетину в плазмі крові, а також зниження концентрації ендogenous нітратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вагітність, анемія, тиреоїдний статус організму, нітрити, нітрати.

ВСТУП. Анемія вагітних є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки зниження вмісту гемоглобіну й еритроцитів у крові матері є несприятливим прогностичним критерієм перебігу вагітності й стану здоров'я новонароджених [3, 14]. Разом із тим, клінічні спостереження показують, що зниження концентрації гемоглобіну у вагітних супроводжується істотним підвищенням рівня еритропоетину в плазмі крові [13]. З іншого боку, стимуляцію секреції еритропоетину за таких умов розглядають як один із патогенетичних механізмів, що викликають порушення фізіологічного перебігу вагітності у людини [17]. Разом із тим, у літературі є одиничні повідомлення про те, що патологія щитоподібної залози може посилювати негативний вплив анемії на стан здоров'я матері й плода [16]. Таким чином, метою роботи було дослідження вмісту еритропоетину в плазмі крові вагітних з анемією і патологією щитоподібної залози.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використані зразки плазми крові жінок у другій половині вагітності, в яких, за даними УЗ-обстеження, встановлено збільшення об'єму щито-

подібної залози без порушення гематологічних показників – 1 група ($n=22$), а також вагітні, у яких на тлі збільшення об'єму щитоподібної залози діагностовано анемію – 2 група ($n=34$). Кров збирали вранці натще шляхом пункції ліктьової вени і стабілізували ЄДТА. Порцію цільної крові відбирали для гематологічних досліджень: визначення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів і ретикулоцитів [4]. Після центрифугування (3000 об/хв, 15 хв) в отриманих зразках плазми крові визначали: вміст загального тироксину і трийодтироніну (методом ІФА, тест-системи виробництва фірми "Human", ФРН), імунореактивний еритропоетин (методом ІФА, тест-системи виробництва фірми "DRG", США), концентрацію нітритів і нітратів з використанням реактиву Грисса фотометричним методом [2] і концентрацію креатиніну фотометричним методом [6] на спектрофотометрі СФ-46 (Росія). Статистичний аналіз отриманих даних (вірогідність міжгрупових відмінностей з використанням критерію Стюдента і коефіцієнт лінійної кореляції) проводили згідно із загальновизнаними методами.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дані гематологічних досліджень свідчать, що в 1-й групі

© А.І. Гоженко – д.мед.н., проф., С.І. Доломатов, В.Г. Пшевлоцька, О.О. Свірський, 2005.

вагітних концентрація гемоглобіну в крові складала (127 ± 4) мг/л, вміст еритроцитів ($3,9 \pm 0,2$) млн/1 мкл при кількості ретикулоцитів 5 ± 1 на 1000 еритроцитів. У таблиці 1 представлено значення біохімічних показників і параметрів ендокринного статусу, які досліджували. У плазмі крові вагітних з анемією спостерігалось двократне збільшення еритропоетину і концентрації загального трийодтироніну (на 30 %). Проте рівень загального тироксину не мав істотних міжгрупових відмінностей, як і концентрація креатиніну. Разом із тим, у вагітних з анемією зареєстровано зростання концентрації нітритів у плазмі крові, а вміст нітратів у плазмі крові був на 50 % меншим, ніж у жінок з нормальними гематологічними показниками.

Еритропоетин – глікопротеїн (мол.м.= 30,4 КДа), що синтезується в перитубулярній ділянці паренхімою нирок дорослої людини і гепатоцитами у ембріона [8]. Автор відзначає, що киснезалежна активація синтезу і секреції еритропоетину регулюється гіпоксіяіндукованим фактором транскрипції (HIF-1). При цьому, поряд із стимуляцією проліферації і дозрівання клітин еритроїдного ряду, еритропоетин впливає на тонус кровоносних судин за рахунок активації реніну плазми крові й секреції ендотелінів. Крім того, було показано, що збільшення концентрації еритропоетину в крові може спричиняти пригнічення синтезу оксиду азоту в людини, яке нівелюється під дією блокаторів Ca^{2+} -каналів [15, 20]. Повідомляється, що стійкий підвищений рівень секреції еритропоетину в людини під час вагітності слід розглядати як один із провідних патогенетичних механізмів розвитку прееклампсії [17]. Власні дані показують, що величина кров'яного тиску істотно не відрізнялася в групах вагітних з нормальними гематологічними показниками і з анемією ($111 \pm 3/69 \pm 2$ і $110 \pm 5/$

68 ± 4 відповідно). Також не виявлено суттєвих міжгрупових відмінностей значень концентрації креатиніну в плазмі крові, що вказує на можливість відсутності патології нирок у вагітних. В групі вагітних з анемією відбувається помірне збільшення концентрації нітритів у плазмі крові й зниження вмісту нітратів. Відзначимо, що нітрити і нітрати ендogenous походження є надійними маркерами продукції оксиду азоту в організмі людини і тварин [20]. Можливо, показник концентрації ендogenous нітритів у плазмі крові є важливою фізіологічною константою, що регулюється, з одного боку, швидкістю синтезу й окиснення оксиду азоту в організмі, а з іншого – темпами реабсорбції нітритів у проксимальному відділі нефрону [1, 12]. Отже, отримані результати не дозволяють зробити остаточний висновок про стан NO-синтезуювальних систем у вагітних з анемією. Проте істотне зниження вмісту в плазмі крові нітратів – кінцевого і фізіологічно малоактивного метаболіту оксиду азоту [5] – можна розглядати як ознаку системного пригнічення NO-синтаз на тлі підвищеної концентрації еритропоетину. Непрямим підтвердженням такого припущення є дані літератури про те, що у вагітних з прееклампсією видалення нітритів нирками суттєво менше, ніж за умов фізіологічного перебігу вагітності, разом із тим, їх вміст у плазмі крові суттєво не змінюється [7].

Посилення функціональної активності щитоподібної залози під час вагітності, як правило, не є ознакою порушення тиреоїдного статусу, оскільки потреби організму матері й плода в тиреоїдних гормонах різко збільшуються [16]. Відзначимо, що на підставі отриманих даних не встановлено істотних міжгрупових відмінностей значень рівнів загального тироксину в плазмі крові. Разом із тим, зростання концентрації загального трийодтироніну в плазмі крові може свідчити про посилення

Таблиця 1 - Біохімічні показники плазми крові у вагітних з гіперплазією щитоподібної залози й анемією ($M \pm m$)

Показники	Вагітні з гіперплазією щитоподібної залози, n=22	Вагітні з анемією і гіперплазією щитоподібної залози, n=34
Еритропоетин, МОд/мл	$8,2 \pm 0,8$	$17,6 \pm 4,3$ $p < 0,01$
Загальний тироксин, мг/дл	$6,9 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,3$
Загальний трийодтиронін, мг/дл	$1,09 \pm 0,07$	$1,36 \pm 0,04$ $p < 0,01$
Креатинін у плазмі крові, мкмоль/л	54 ± 2	55 ± 2
Нітрити у плазмі крові, мкмоль/л	$11,7 \pm 0,2$	$12,9 \pm 0,1$ $p < 0,01$
Нітрати у плазмі крові, мкмоль/л	$7,4 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,1$ $p < 0,01$

Примітка. n – кількість обстежених пацієнтів,
p – показник вірогідності міжгрупових відмінностей.

функціональної активності процесу конверсії T_4 в T_3 у вагітних з анемією, оскільки фізіологічно активний T_3 утворюється внаслідок моно-5'-дейодування T_4 , головним чином в епітелії проксимального сегмента нефрону і гепатоцитах [10]. За даними літератури, пригнічення еритропоезу, як правило, відбувається на тлі змін синтезу і секреції тироксину [18] і його конверсії в трийодтиронін [9]. З іншого боку, еритропоетин сприяє збільшенню концентрації загального і вільного T_3 в плазмі крові людини [19]. У свою чергу, в умовах зниження доставки кисню до тканин тиреоїдні гормони посилюють продукцію еритропоетину через активацію секреції HIF-1 [11]. Проведений кореляційний аналіз величин концентрацій T_4 ,

T_4 і еритропоетину в плазмі крові вагітних з анемією і нормальними гематологічними показниками не виявив статистично значимих коефіцієнтів лінійної кореляції між рівнями еритропоетину і тиреоїдних гормонів. Можливо, регуляція утворення еритропоетину і T_3 при анемії вагітних здійснюється за участю більш складних механізмів, які потребують глибокого дослідження.

ВИСНОВКИ. 1. У вагітних з гіперплазією щитоподібної залози та анемією реєструють збільшення концентрації еритропоетину в плазмі крові.

2. Встановлено зниження концентрації ендогенних нітратів у плазмі крові вагітних з анемією і гіперплазією щитоподібної залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Шумилова П.А. и др. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей // Нефрология. – 2004. – **8**, № 2. – С. 44-48.
2. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клин. и лаб. диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
3. Запорожан В.М., Свірський О.О., Гоженко А.И., та ін. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система у вагітних із гестозом // Мед. хімія. – 2001. – **3**, № 2. – С. 55-57.
4. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. – М.: Медицина, 1975. – 383 с.
5. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М.: Наука, 1998. – 156 с.
6. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Ленинград: Медицина, 1979. – 256 с.
7. Davidge S.T., Stranko C.P., Roberts J.M. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – **174**, № 3. – P. 1008-1013.
8. Fisher J.W. Erythropoietin: Physiology and Pharmacology Update // Experimental Biology and Medicine. – 2003. – **228**. – P. 1-14.
9. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M. et al. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats // J. Nutr. – 2002. – **132**, № 7. – P. 1951-1955.
10. Hulbert A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective // Biol. Rev. – 2000. – **75**, № 4. – P. 519-631.
11. Ma Y., Freitag P., Zhou J. et al. Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1 // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – **287**, № 3. – P. R600-R607.
12. Majid D.S., Godfrey M., Grisham M.B., Navar G. Relation Between Pressure Natriuresis and Urinary Excretion of Nitrate/Nitrite in Anesthetized Dogs // Hypertension. – 1995. – **25**. – P. 860-865.
13. McMullin M.F., White R., Lappin T. et al. Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematinic status // Eur. J. Haematol. – 2003. – **71**, № 1. – P. 44-50.
14. Nahum G.G., Stanislaw H. Hemoglobin, altitude and birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? // J. Reprod. Med. – 2004. – **49**, № 4. – P. 297-305.
15. Ni Z., Wang X.Q., Vaziri N.D. Nitric Oxide Metabolism in Erythropoietin-Induced Hypertension. Effect of Calcium Channel Blockade // Hypertension. – 1998. – **32**. – P. 724-729.
16. Sheffield J.S., Cunningham F.G. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – **190**, № 1. – P. 211-217.
17. Teramo K.A., Hilesmaa V.K., Schwartz R. et al. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension // J. Perinat. Med. – 2004. – **32**, № 3. – P. 240-247.
18. Tienboon P., Unachak K. Iron deficiency anaemia in childhood and thyroid function // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2003. – **12**, № 2. – P. 198-202.
19. Tomoda F., Takata M., Izumino K., Ohashi S., Ueno H., Iida H. Effects of erythropoietin treatment on thyroid dysfunction in hemodialysis patients with renal anemia // Nephron. – 1994. – **66**, № 3. – P. 307-311.
20. Wang X.Q., Vaziri N.D. Erythropoietin Depresses Nitric Oxide Synthase Expression by Human Endothelial Cells // Hypertension. – 1999. – **33**. – P. 894-899.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРПАЗИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, В.Г. Пшевлоцкая, А.А. Свирский
ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
УКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРАНСПОРТА

Резюме

Целью работы было исследование содержания эритропоэтина в плазме крови беременных с анемией и патологией щитовидной железы. Проведены биохимический (креатинин, нитриты, нитраты) и иммуноферментный анализы (эритропоэтин, общие T_3 и T_4) образцов плазмы крови женщин во второй половине беременности и беременных у которых, по данным УЗ-обследования, выявлено увеличение объема щитовидной железы без нарушения гематологических показателей ($n=22$), и беременных, у которых на фоне увеличения объема щитовидной железы диагностирована анемия ($n=34$). В плазме крови беременных с анемией установлено двукратное возрастание концентрации эритропоэтина и повышение на 30 % концентрации общего трийодтиронина. При этом уровень общего тироксина не имел существенных межгрупповых отличий, как и концентрация креатинина. В то же время, у беременных с анемией зарегистрировано повышение концентрации нитритов, а содержание нитратов в плазме крови было на 50 % ниже, чем у женщин с нормальными гематологическими показателями. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что у беременных с гиперплазией щитовидной железы и анемией регистрируется возрастание концентрации эритропоэтина в плазме крови, а также снижение концентрации эндогенных нитратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, анемия, тиреоидный статус организма, нитриты, нитраты.

PECULIARITIES OF ANAEMIA COURSE AT PREGNANT WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THYROID GLAND

A.I. Hozhenko, S.I. Dolomatov, V.G. Pshevlotska, O.O. Svirsky
ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
UKRAINIAN SCIENTIFIC-RESEARCH INSTITUTE OF TRANSPORT MEDICINE

Summary

The purpose of the work was the investigation of erythropoietin content in blood plasma of pregnant women with anaemia and pathology of thyroid gland. Biochemical (creatinine, nitrites, nitrates) and immunofermental analyses (erythropoietin, total T_3 and T_4) of women blood plasma samples were carried out during the second part of their pregnancy including those ones in whom there was revealed (according to the data of ultrasonoscopy) the enlargement of the thyroid gland volume without disorder of haematologic indices ($n=22$), and the pregnant women for whom there was diagnosed anaemia ($n=34$) against the background of the thyroid gland enlargement. The twofold increase of the erythropoietin concentration and increase of the common triiodinethyronine by 30 % was determined in blood plasma of the pregnant women with anaemia. At that, the level of the common thyroxine did not have substantial inter-groups differences as well as creatinine concentration. At the same time at pregnant women with anaemia there was recorded the increase of nitrites concentration and the content of nitrates in blood plasma was lower by 50 % than at the pregnant ones with normal haematologic characteristics. Thus, the carried out research shows that at the pregnant women with hyperplasia of thyroid gland and anaemia is observed the increase of erythropoietin concentration in blood plasma as well as the decrease of concentration of endogenous nitrates.

KEY WORDS: pregnancy, anaemia, thyroid status of the organism, nitrites, nitrates.

Отримано 21.03.2005 р.

Адреса для листування: А.І. Гоженко, Український НДІ медицини транспорту, вул. Канатна, 92, Одеса, 65039, Україна.

РОЛЬ МІОЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ ЕЛЕКТРИЧНИХ ЗВ'ЯЗКІВ У РОЗВИТКУ АЦЕТИЛХОЛІНІНДУКОВАНОЇ ДИЛАТАЦІЇ АОРТИ ЩУРІВ

Л.В. Дмитренко, І.В. Кізуб, О.О. Павлова

ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

Досліджували роль міоендотеліальних електричних зв'язків у розвитку ацетилхолініндукованих дилататорних реакцій аорти щурів. Результати наших досліджень показали, що ацетилхолініндукована вазодилатація є багатокомпонентною. Ці компоненти зумовлені дією оксиду азоту, простагліну й ендотеліязалежного гіперполяризаційного фактора (ЕЗГФ). При цьому ЕЗГФ являє собою гіперполяризаційний електричний сигнал, який виникає на мембрані ендотеліоцитів, поширюється по міоендотеліальних електричних зв'язках і викликає гіперполяризацію мембрани судинних гладеньком'язових клітин та їх наступне розслаблення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ацетилхолін, аорта, ендотелій, міоендотеліальні електричні зв'язки, ендотеліязалежний гіперполяризаційний сигнал.

ВСТУП. Відомо, що дилататорні судинні реакції зумовлені ендотеліальними факторами, зокрема оксидом азоту (NO), простагліном (простагландин I₂) та досі остаточно не ідентифікованим чинником, який викликає гіперполяризацію плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин судинної стінки, що називають ендотеліязалежним гіперполяризаційним фактором (ЕЗГФ) [16]. Дія цих вазоактивних чинників визначає окремі компоненти дилататорних судинних реакцій [6], при цьому їх внесок у розвиток вазодилатації може бути різним у різних судинах [1, 4, 5].

Досі остаточно не встановлено, який чинник відіграє роль ендотеліязалежного гіперполяризаційного фактора, але на сьогодні виділяють дві основні гіпотези стосовно природи ЕЗГФ. За однією з них, ЕЗГФ має гуморальну природу, зокрема ним може бути оксид азоту [6, 11] або продукти арахідонової кислоти, що утворюються під дією цитохром Р450-оксигенази [10, 12, 17]. За іншою гіпотезою, ЕЗГФ – це гіперполяризація, яка виникає на плазматичній мембрані ендотеліоцитів та поширюється на мембрану гладеньком'язових клітин через міоендотеліальні електричні зв'язки [7, 11, 14, 15, 18, 19]. Такі міоендотеліальні контакти забезпечують електротонічну передачу змін мембранного потенціалу з однієї клітини на іншу [2, 9, 20], їх наявність встановлено для всіх кровоносних судин [3, 8, 13, 20].

© Л.В. Дмитренко, І.В. Кізуб, О.О. Павлова, 2005.

Метою нашої роботи було встановити роль міоендотеліальних електричних зв'язків у розвитку ацетилхолініндукованих дилататорних реакцій аорти щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти було проведено на ізольованих кільцевих сегментах грудної аорти 14 щурів лінії Wistar обох статей масою 250-300 г. Тварин було анестезовано фенотарбінатом (50 мг/кг) та знеживлено шляхом декапітації з наступним знекровленням.

У дослідах тензометрично реєстрували зміни тонуусу ізольованих судинних препаратів. Реєстрацію скоротливої активності кільцевих препаратів аорти здійснювали в ізометричному режимі за допомогою ємнісних датчиків напруження.

Судинні препарати в камері перфузували буферним розчином Кребса, що мав такий склад (в ммоль/л): NaCl – 133; KCl – 4,7; NaHCO₃ – 16,3; NaH₂PO₄ – 1,38; CaCl₂ – 2,5; MgCl₂ – 1,2; глюкоза – 7,77; pH – 7,3-7,4. Перфузійний буферний розчин Кребса аерували газовою сумішшю 21 % – O₂, 5 % – CO₂ та 74 % – N₂. Аплікацію усіх застосованих фармакологічних агентів здійснювали за допомогою перфузійної системи.

Дослідження скоротливих реакцій судинних препаратів проводились на фоні попереднього скорочення гладеньком'язових клітин судинних препаратів норадреналіном. Запис скоротливої

активності судинних препаратів здійснювали на папері за допомогою багатоканального фізіографа "Cole Parmer" (США).

У досліджах використовували такі речовини: індометацин (ІМ, 10^{-6} М/л), NG-нітро-L-аргінін (L-NNA, 10^{-5} М/л), метиловий ефір Nw-нітро-L-аргініну (L-NAME, 10^{-5} М/л), 18b-гліцеретинову кислоту (18b-ГК, 2×10^{-5} М/л), ацетилхолін (АХ, 3×10^{-7} М/л), норадреналін (НА, 3×10^{-7} М/л), тетраетиламоній (ТЕА, 5×10^{-3} М/л).

Амплітуду скоротливих реакцій представлено у вигляді середнього арифметичного (М) та стандартної похибки середнього (m) для кількості експериментів (n). Достовірність розходжень між значеннями визначали за t-критерієм Стюдента. Розходження вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аплікація ацетилхоліну викликала стійке тонічне розслаблення ізольованих препаратів грудної аорти щурів (n=10), яке складало ($89,2 \pm 3,2$) % від рівня тону, створеного попередньою аплікацією норадреналіну (рис. 1). Індометацин, блокатор синтезу простагліцину, спричиняв зменшення амплітуди дилататорних реакцій кільцевих сегментів аорти на ($10,2 \pm 3,8$) % ($p < 0,5$, n=14) (див. рис. 1).

Одночасна селективна блокада ендотеліальної NO-синтази (eNOS) попередньою 20-хвилинною аплікацією L-NNA і L-NAME та селективна блокада простагліцину індометацином спричиняла зменшення ацетилхолініндукованого розслаблення гладеньком'язових клітин препаратів аорти на ($48,8 \pm 5,3$) % ($p < 0,5$, n=14) (див. рис. 1). Блокада міоендотеліальних електричних зв'язків 18b-гліцеретиною кис-

лотою за присутності L-NNA, L-NAME та індометацину викликала значне зменшення дилататорної реакції препаратів аорти на дію ацетилхоліну, яке при цьому складало ($2,3 \pm 0,7$) % відносно рівня попереднього скорочення препаратів аорти норадреналіном ($p < 0,5$, n=9) (див. рис. 1). Неселективна блокада K^{+} -каналів тетраетиламонієм на фоні застосування L-NNA, L-NAME та індометацину також викликала зменшення амплітуди дилататорної реакції кільцевих сегментів аорти, що становила $5,0 \pm 3,1$ (n=5) та не відрізнялась від амплітуди дилататорних реакцій за умов блокади міоендотеліальних електричних зв'язків ($p > 0,05$).

Результати цих досліджень вказують на те, що ацетилхолініндукована вазодилатація є багатокомпонентною і її компоненти зумовлені дією принаймні трьох ендотеліальних факторів: оксиду азоту, простагліцину й ЕЗГФ. Як свідчать отримані дані, внесок простагліцину в ацетилхолініндуковане розширення аорти є найменшим порівняно з іншими компонентами вазодилатації, тоді як основна частина ацетилхолініндукованої дилатації аорти щурів залежить від NO.

Оскільки блокада калієвих каналів викликає пригнічення останнього компонента дилататорної реакції аорти щурів на ацетилхолін, можна вважати, що цей компонент зумовлений гіперполяризацією плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин. Той факт, що блокатор міоендотеліального електричного зв'язку 18b-гліцеретинова кислота також призводить до пригнічення NO- та простагліциннезалежних компонентів ацетилхолініндукованої дилатації аорти щурів, свідчить про те, що даний компонент опосередкований дією ЕЗГФ, який

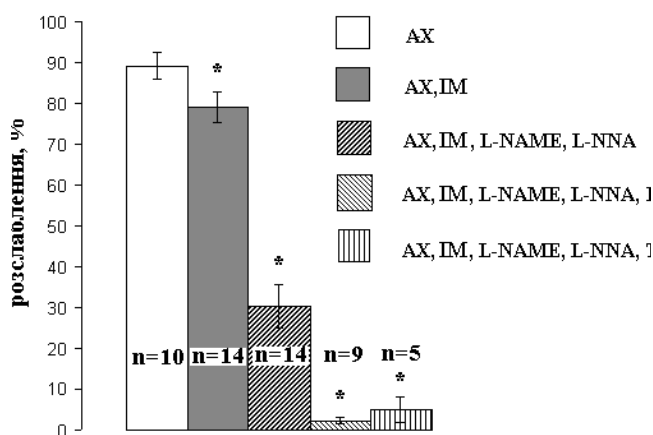


Рис. 1. Зміни викликаних ацетилхоліном (АХ, 3×10^{-7} М/л) дилататорних реакцій ізольованих препаратів грудної аорти щурів під дією індометацину (ІМ, 10^{-6} М/л), NG-нітро-L-аргініну (L-NNA, 10^{-5} М/л), метилового ефіру Nw-нітро-L-аргініну (L-NAME, 10^{-5} М/л), 18b-гліцеретинової кислоти (18b-ГК, 2×10^{-5} М/л) та тетраетиламонію (ТЕА, 5×10^{-3} М/л). Розслаблення виражено у відсотках від рівня тону, створеного дією норадреналіну в концентрації 3×10^{-7} М/л.

Примітка. * – $p < 0,05$.

може являти собою гіперполяризаційний електричний сигнал, що виникає на плазматичній мембрані ендотеліоцитів і, поширюючись по міоендотеліальних електричних зв'язках, спричиняє гіперполяризацію мембрани судинних гладеньком'язових клітин та їх наступне розслаблення.

ВИСНОВКИ. 1. Ацетилхолініндукована вазодилатація є багатокomпонентною, а її ком-

поненти зумовлені дією оксиду азоту, проста-цикліну та ендотелійзалежного гіперполяризаційного фактора.

2. Ендотелійзалежним гіперполяризаційним фактором може бути гіперполяризаційний електричний сигнал, який виникає на плазматичній мембрані ендотеліоцитів, поширюється по міоендотеліальних електричних зв'язках на гладеньком'язові клітини і викликає їх розслаблення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Adeagbo A.S., Triggle C.R. Varying extracellular $[K^+]$: a functional approach to separating EDHF- and EDNO-related mechanisms in perfused rat mesenteric arterial bed // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – **21**. – P. 423-429.
2. Beny J.L. Electrical coupling between smooth muscle cells and endothelial cells in pig coronary arteries // *Pflugers Arch.* – 1997. – **433**. – 364-367.
3. Chaytor A.T., Evans W.H., Griffith T.M. Central role of heterocellular gap junction communication in endothelium-dependent relaxations of rabbit arteries // *J. Physiol.* – 1998. – **508**, № 2. – P. 561-573.
4. Chen G., Suzuki H., Weston A. H. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDHF from rat blood vessels // *Br. J. Pharmacol.* – 1988. – **95**. – P. 1165-1174.
5. Chowienzyk P.J., Cockcroft J.R., Ritter J.M. Differential inhibition by NG-monomethyl-L-arginine of vasodilator effect of acetylcholine and methacholine in human forearm vasculature // *Br. J. Pharmacol.* – 1993. – **110**. – P. 736-738.
6. Cohen R.A., Weisbrod R. M., Griswold M. C., Plane F., Garland C.J. Hyperpolarization and relaxation of vascular smooth muscle to endothelium-derived nitric oxide // In: *Endothelium-dependent hyperpolarization*, ed. by P.M. Vanhoutte, Harwood academic publishers. – 1999. – 371 p.
7. Dora K.A., Martin P.E.M., Chaytor A.T., et al. Role of heterocellular gap junctional communication in endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization: inhibition by a connexin-mimetic peptide // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 1999. – **254**. – P. 27-31.
8. Emerson G.G., Segal S.S. Electrical coupling between endothelial cells and smooth muscle cells in hamster feed arteries: role of vasomotor control // *Circ. Res.* – 2000. – **87**, № 6. – P. 474-482.
9. Fleming I. Myoendothelial gap junctions: the gap is there, but does EDHF go through it? // *Circ. Res.* – 2000. – **86**, № 3. – P. 249-250.
10. Graier W.F., Hoebel B.G., Frank S., Kostner G.M. Intracellular action of epoxyeicosatrienoic acids in endothelial cells // In: *Endothelium-dependent hyperpolarization*, ed. by P.M. Vanhoutte, Harwood academic publishers. – 1999. – 371 p.
11. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s): updating the unknown // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1997. – **18**. – P. 252-256.
12. Peterson J., Zygmunt P. M., Sorgard M., et al. Lack of evidence for the involvement of cytochrome P450 mono-oxygenase-dependent metabolites of arachidonic acid and cannabinoids in endothelium-dependent relaxation of guinea-pig baasilar artery // In: *Endothelium-dependent hyperpolarization*, ed. by P.M. Vanhoutte, Harwood academic publishers. – 1999. – 371 p.
13. Sandow S.L., Hill C.E. Incidence of myoendothelial gap junction in the proximal and distal mesenteric arteries of the rat is suggestive of a role in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses // *Circ. Res.* – 2000. – **86**. – P. 341-352.
14. Tare M., Coleman H.A., Parkington H.C. Regulation of vascular smooth muscle relaxation by the endothelium in health and in diabetes // *Neurophysiol.* – 2003. – **35**, № 3/4. – P. 284-289.
15. Taylor H.J., Chaytor A.T., Evans W.H., Griffith T.M. Inhibition of the gap junctional component of endothelium-dependent relaxations in rabbit iliac artery by 18a-glycyrrhetic acid // *Br. J. Pharmacol.* – 1998. – **125**. – P. 1-3.
16. Triggle Ch., Ding H. Endothelium-dependent hyperpolarizing factor: is there a novel chemical mediator? // *Clinic. and Experim. Pharmacol. Physiol.* – 2002. – **29**. – P. 153-160.
17. Vanheel B., Van de Voorde J. Influence of various cytochrome P450 inhibitors on hyperpolarization and relaxation in the main mesenteric artery of the rat // In: *Endothelium-dependent hyperpolarization*, ed.

by P.M. Vanhoutte, Harwood academic publishers. – 1999. – 371 p.

18. Yamamoto Y., Fukuta H., Nakahira Y., Suzuki H. Blockade by 18b-glycyrrhetic acid of intercellular electrical coupling in guinea-pig arterioles // J. Physiol. – 1998. – **511**, № 2. – P. 501-508.

19. Yamamoto Y., Imaeda K., Suzuki H. Endothe-

lium-dependent hyperpolarization and intercellular electrical coupling in guinea-pig mesenteric arterioles // J. Physiol. – 1999. – **514**, № 2. – P. 505-513.

20. Yeh H.I., Rothery S., Dupont E. et al. Individual gap junction plaques contain multiple connexins in arterial endothelium // Circ. Res. – 1998. – **83**. – P. 1248-1263.

РОЛЬ МИОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ В РАЗВИТИИ АЦЕТИЛХОЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ ДИЛАТАЦИИ АОРТЫ КРЫС

Л.В. Дмитренко, И.В. Кизуб, А.А. Павлова
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, КИЕВ

Резюме

Исследовали роль миоэндоthelialных электрических связей в развитии ацетилхолиндуцированных дилататорных реакций аорты крыс. Результаты наших исследований показали, что ацетилхолиндуцированная вазодилатация является многокомпонентной. Эти компоненты обусловлены действием оксида азота, простациклина и эндотелийзависимого гиперполяризационного фактора (ЭЗГФ). При этом ЭЗГФ представляет собой гиперполяризационный электрический сигнал, который возникает на мембране эндотелиоцитов, распространяется по миоэндоthelialным электрическим связям и вызывает гиперполяризацию мембраны сосудистых гладкомышечных клеток с их последующим расслаблением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилхолин, аорта, эндотелий, миоэндоthelialные электрические связи, эндотелийзависимый гиперполяризационный сигнал.

ROLE OF MYOENDOTHELIAL GAP JUNCTIONS IN ACETYLCHOLINE-INDUCED DILATATION DEVELOPMENT OF RAT AORTA

L.V. Dmytrenko, I.V. Kizub, O.O. Pavlova
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF AMS OF UKRAINE, KYIV

Summary

The role of myoendothelial gap junctions in development of rat aorta dilatory reactions caused by acetylcholine was studied. The results of our investigation had shown that acetylcholine-induced vasodilatation is multicomponent. Those components are conditioned by action of nitric oxide, prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF). Herewith EDHF is a hyperpolarizing electrical signal that appears on endothelial cells membrane and going through gap junctions causes hyperpolarization of vascular smooth muscle cells membranes with their following relaxation.

KEY WORDS: acetylcholine, aorta, endothelium, myoendothelial gap junctions, endothelium-dependent hyperpolarizing signal.

Отримано 23.03.2005 р.

Адреса для листування: Л.В. Дмитренко, вул. Милославська, 23, кв. 178, Київ, 02232, Україна.

ЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ЛОФАНТУ АНІСОВОГО ТА ЗМІЄГОЛОВНИКА МОЛДАВСЬКОГО

М.І. Шанайда, Л.С. Фіра, О.О. Вовчук, О.С. Швидків

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Визначено кількісний вміст 4 макро- та 7 мікроелементів у надземній частині неофіціальних лікарських рослин родини Губоцвіті – змієголовника молдавського та двох форм лофанту анісового. Виявлено вибіркову здатність до накопичення окремих елементів у сировині досліджуваних рослин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лікарські рослини, змієголовник молдавський, лофант анісовий, макро- і мікроелементи.

ВСТУП. Лікарські рослини родини Губоцвіті, або Ясноткові (Lamiaceae), широко використовують у науковій та народній медицині [3, 11]. На сьогодні в Україні поширюється все більше нових культивованих представників родини [6, 11]. Це, зокрема, лофант анісовий (*Lophanthus anisatus* Adans.) та змієголовник молдавський (*Dracosephalum moldavica* L.). Надземну частину даних рослин здавна використовують у народній медицині різних країн завдяки протизапальним, відхаркувальним, антисептичним, антиоксидантним, імуностимулювальним та іншим лікувальним властивостям. Особливо цінним є те, що, поряд з лікувально-профілактичною дією, обидві рослини мають добрі пряносмакові якості, тому можуть застосовуватись як приправа до їжі чи напоїв [6]. У найновіші фітодовідники [10, 12] ці види не ввійшли, ймовірно, через недостатні вивченості і розповсюдження в Україні та Європі в цілому.

У хімічному складі надземної частини лофанту анісового та змієголовника молдавського домінують ефірні олії; виявлено також флавоноїди, дубильні речовини, тритерпенові сапоніни, вітаміни тощо [3, 11]. Елементний склад цих рослин ніким не вивчався. Разом із тим, дослідження вмісту макро- та мікроелементів у лікарських рослинах має велике значення при вивченні можливості їх використання у медичній практиці та у складі БАД до їжі [7, 8].

Метою нашої роботи було вивчення елементного складу надземної частини змієголовника молдавського та лофанту анісового, виро-

щених у ботанічному саду "Червона калина" Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (ТДМУ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчали вміст макро- та мікроелементів у траві змієголовника молдавського та лофанту анісового, оскільки у народній медицині використовують усю надземну частину рослин [3, 11]. Лофант анісовий представлений двома формами: фіолетовоквітковою та білокрітковою (мутантною).

Відбір і підготовку зразків рослинної сировини для досліджень здійснювали згідно із загальноприйнятими методиками [4]. Для аналізу використовували надземну частину рослин, зібрану в період цвітіння. Наважку сухої подрібненої сировини мінералізували у концентрованій азотній кислоті.

Вміст макро- та мікроелементів визначали двома методами: із застосуванням атомно-абсорбційної спектроскопії на атомно-абсорбційному спектрофотометрі марки С-115 (Ca, K, Na, Mg, Fe, Mn, Cu, Co, Zn, Cd, Ni) та емісійної спектрофотометрії в полум'яному режимі роботи (K, Na) [1, 4]. Калібрувальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На основі проведених досліджень мінерального складу надземної частини лофанту анісового та змієголовника молдавського нами вивчено кількісний вміст 11 елементів, з яких 4 (Ca, K, Mg, Na) належать до макроелементів і 7 (Cu, Co, Cd, Fe, Mn, Ni, Zn) – до мікроелементів [5,

9]. Результати дослідження елементного складу рослин представлено у таблиці 1.

Усі виявлені нами макроелементи та 5 мікроелементів (Fe, Mn, Cu, Co і Zn) відносять до есенційних, тобто необхідних для нормальної життєдіяльності людського організму, Ni – до умовно-есенційних, а Cd вважають потенційно токсичним мікроелементом [5].

Серед макроелементів у досліджуваній сировині обох видів встановлено найвищий вміст калію (рис. 1). В організмі людини солі калію нормалізують діяльність серцевого м'яза, зменшують здатність тканинних білків утримувати воду тощо [9]. Оскільки кількісний вміст калію у рослинних організмах є більшим, ніж натрію, при їх надходженні в людський організм (з їжею чи фітопрепаратами) спостерігається певний діуретичний ефект [10]. Цей висновок справедливий і стосовно досліджуваних нами видів, у яких вміст калію перевищує вміст натрію у 1,3-2,75 раза (див. табл. 1). Натрій належить до важливих регуляторів осмотичного тиску рідких середовищ людського організму, однак його надлишкове надходження в організм людини призводить до розвитку гіпертонічної хвороби [9].

Як відомо, основним джерелом магнію для людини є продукти рослинного походження [9, 10]. Він бере участь в активації великої кількості ферментативних процесів в організмі людини, зокрема забезпечує функціонування м'язів і нервових тканин. Встановлено [9], що магній пригнічує розвиток злоякісних пухлин. Досліджувані нами види рослин накопичують досить значну кількість магнію, що дозволяє припустити наявність у лікарських засобів на їх основі протипухлинних властивостей. Це узгоджується з літературними даними [3], де є вказівки на протиракову дію засобів із лофанту анісового.

У цілому найвищий вміст макроелементів (K, Na і Mg) виявлено у траві білокріткової форми лофанту анісового, а Ca – у надземній частині змієголовника молдавського.

Що стосується вмісту мікроелементів у сировині досліджуваних видів, то найбільшу схильність до накопичення Fe, Cu і Co виявлено у змієголовника молдавського, а Mn, Zn і Ni – у білокріткової форми лофанту анісового (рис. 2). Найменший вміст мікроелементів виявлено у рослин фіолетовоквіткової форми лофанту анісового. Як видно з рисунка 2, досліджувані рослини накопичують мінімальну кількість Cd (потенційно токсичний мікроелемент), що є оптимальним для сировини лікарських рослин. Інші важкі метали (Hg, Pb) у надземній частині змієголовника молдавського та лофанту анісового не виявлено.

Мікроелементи відіграють надзвичайно важливу роль у функціонуванні людського організму, оскільки є складовою частиною цілого ряду ферментів [5, 7, 9]. Fe, Cu, Zn, Mn, Co та Ni беруть участь у процесах кровотворення та нормальній діяльності серцево-судинної системи; Cu і Zn виявляють антистресову дію; Cu, Mn і Ni підвищують опірність організму людини до інфекційних захворювань; Co має протипухлинну дію тощо. Недостатнє надходження мікроелементів в організм може призвести до виникнення ряду захворювань, які називають гіпомікроелементозами [5].

При деяких захворюваннях, пов'язаних із нестачею в людському організмі макро- та мікроелементів, доцільно поповнювати їх у складі фітопрепаратів, де вони містяться у комплексі з біологічно активними речовинами, проявляючи синергізм до дії останніх. Важливим є те, що активність будь-якого елемента у складі органічного комплексу в десятки і навіть сотні разів більша, ніж у неорганічних

Таблиця 1 – Вміст макро- і мікроелементів у надземній частині лофанту анісового та змієголовника молдавського (M±m)

№ за/п	Зольні елементи	Кількісний вміст макро- і мікроелементів, мг/кг		
		ЛФ*	ЛБ*	ЗМ*
1	Калій (K)	12783±334	16174±387	12133±259
2	Натрій (Na)	6581±105	12328±288	4399±71
3	Магній (Mg)	4106±72	5611±95	5285±92
4	Кальцій (Ca)	3541±62	4684±81	5928±86
5	Залізо (Fe)	103,1±1,4	94,8±0,9	132,0±1,6
6	Марганець (Mn)	78,00±0,97	147,8±2,11	53,77±0,72
7	Цинк (Zn)	35,73±0,38	49,03±0,60	27,39±0,29
8	Мідь (Cu)	8,28±0,12	10,03±0,15	14,26±0,27
9	Нікель (Ni)	2,96±0,07	3,85±0,08	2,32±0,04
10	Кобальт (Co)	0,93±0,02	1,12±0,01	1,49±0,03
11	Кадмій (Cd)	0,13±0,01	0,30±0,01	0,40±0,01

Примітка. ЛФ* – лофант анісовий (фіолетовоквіткова форма); ЛБ* – лофант анісовий (білокріткова форма); ЗМ* – змієголовник молдавський.

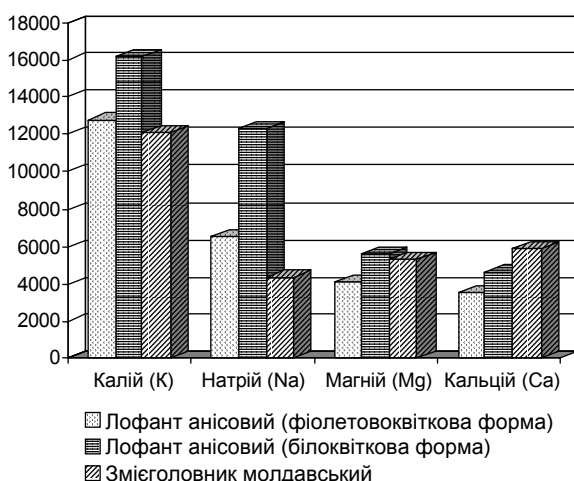


Рис. 1. Гістограма розподілу макроелементів у надземній частині представників родини Губоцвіті.

солях [7, 9]. Вважаємо, що питання про роль мікроелементів у лікувальній дії фітопрепаратів потребує подальшого вивчення. Неофіційальні лікарські рослини родини Губоцвіті (змієголовник молдавський, лофант анісовий та інші

види [11]) в цьому відношенні викликають значний науковий інтерес як перспективні сировинні джерела для створення нових лікарських препаратів.

У рослинних організмах макро- та мікроелементи беруть участь у ключових метаболічних процесах: диханні (Cu, Fe), фотосинтезі (Mg, Cu, Mn), фіксації молекулярного азоту повітря (Co, Fe) тощо [2, 7]. Склад і кількісний вміст зольних елементів у рослинах залежать як від їх видової приналежності (див. табл. 1), так і від ґрунтово-кліматичних умов місцевості та агротехнічних особливостей вирощування. У зв'язку з прикріпленим способом життя рослини перебувають у прямій залежності від геохімічних властивостей місцевості, тому при недостатньому надходженні з ґрунту того чи іншого елемента ріст і розвиток рослин відхиляються від норми [2, 7]. Досліджувані нами рослини не виявили жодних ознак макро- та мікроелементозів, оскільки в умовах ботанічного саду ТДМУ нормально ростуть, розвиваються і дають повноцінне насіння [11].

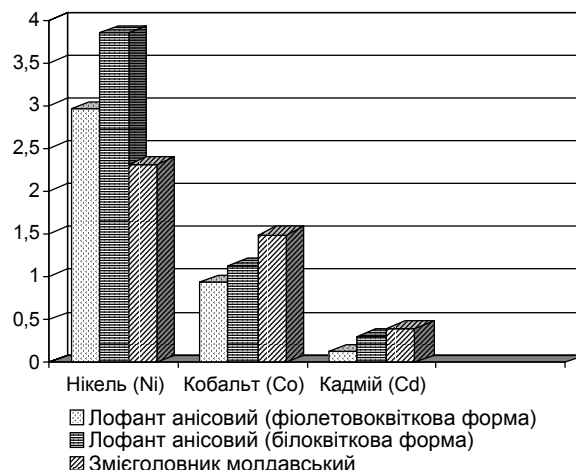
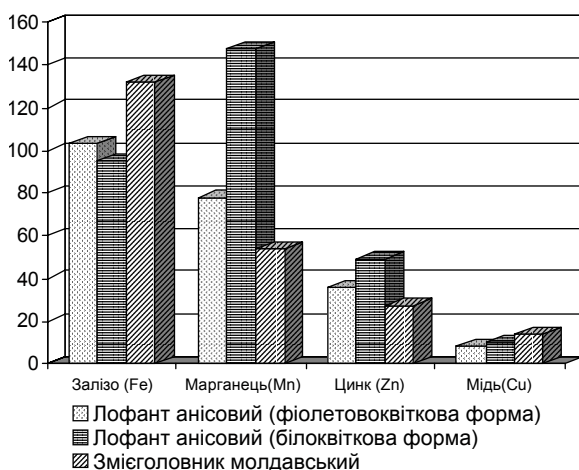


Рис. 2. Гістограма розподілу мікроелементів у надземній частині лофанту анісового і змієголовника молдавського.

ВИСНОВОК. У результаті проведених досліджень нами вперше встановлено елементний склад надземної частини неофіційальних лікарських рослин родини Губоцвіті – лофанту анісового (біло- та фіолетовоквіткової форм) і змієголовника молдавського. Виявлено вибірккову здатність до накопичення окремих елементів у білокріткової форми лофанту

анісового (K, Na, Mg, Mn, Zn, Ni) та змієголовника молдавського (Ca, Fe, Cu, Co, Cd). Отримані результати вказують на перспективність подальшого вивчення та використання сировини досліджуваних видів для виготовлення лікарських препаратів, які можуть бути використані при різних патологічних станах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

2. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 439 с.

3. Лекарственные растения / Л. Кухарева, И. Пу-
тырский, В. Прохоров, П. Родионов. - Мн.: Махаон,
2001. - С. 40-42, 58-59.

4. Методы биохимического анализа растений /
Ермаков А.И., Арисимович В.В., Ярош Н.П. и др. //
Под ред. А.И. Ермакова. - 3-е изд., перераб. и доп. -
Л.: Агропромиздат, 1987. - 430 с.

5. Микроэлементозы человека: этиология, клас-
сификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жа-
воронков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Меди-
цина, 1991. - 496 с.

6. Новые эфирномасличные культуры: Справоч-
ное издание / В.И. Машанов, Н.Ф. Андреева,
Н.С. Машанова, И.Е. Логвиненко. - Симферополь:
Таврия, 1988. - 160 с.

7. Ноздрюхина Л.Р., Гринкевич Н.И. Нарушение
микроэлементного обмена и пути его коррекции. -
М.: Наука, 1980. - 280 с.

8. Пилат Т.Л., Шарманов Т.Ш. Основные прин-
ципы фармаконутрициологии (БАД к пище). - Астана-
Алматы-Шымкент, 2001. - 312 с.

9. Тагдыси Д.Г., Алиев С.Д. Микроэлементы и
здоровье. - М.: Знание, 1979. - 64 с.

10. Харчові лікарські рослини в медицині та
кулінарії: Фітодовідник / Л.В. Бензель, П.В. Олійник,
В.Є. Бабій, І.Л. Бензель. - Львів: Галицька видавнича
спілка, 2004. - 292 с.

11. Шанайда М.І., Фіра Л.С. Сучасні тенденції
фармакогностичного дослідження лікарських рос-
лин родини губоцвіті // Мед. хімія. - 2005. - 7, № 1. -
С. 108-112.

12. Podlech D. Herbs and healing plants of Britain
and Europe / Transl. from German and adapt. by
M. Walters. - London: Harper Collins Publishers,
1996. - 255 p.

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЛОФАНТА АНИСОВОГО И ЗМЕЕГОЛОВНИКА МОЛДАВСКОГО

М.И. Шанайда, Л.С. Фира, А.О. Вовчук, О.С. Швыдкий
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Определено количественное содержание 4 макро- и 7 микроэлементов в надземной части неофициальных растений семейства Губоцветные – змееголовника молдавского и двух форм лопанта анисового. Выявлена избирательная способность к накоплению отдельных элементов в сырье исследуемых растений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные растения, змееголовник молдавский, лопант анисовый, макро- и микроэлементы.

ELEMENT COMPOSITION OF THE ABOVE-GROUND ORGANS OF LOPHANTHUS ANISATUS AND DRACOCEPHALUM MOLDAVICA

M.I. Shanayda, L.S. Fira, O.O. Vovchuk, O.S. Shvydkiv
TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Quantitative content of 4 macro- and 7 microelements has been determined in above-ground part of nonofficial plants of Lamiaceae family – Dracocephalum moldavica and two forms of Lophanthus anisatus. An electoral capacity to accumulation of some elements in raw material of the explored plants has been revealed.

KEY WORDS: medicinal plants, Dracocephalum moldavica, Lophanthus anisatus, macroelements, microelements.

Отримано 25.04.2005 р.

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

ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ – ЗАЛІЗА, ЦИНКУ, МІДІ, МАРГАНЦІЮ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ПІЗНІМ ГЕСТОЗОМ ПРИ ЛІКУВАННІ ЇХ ПРЕПАРАТОМ "COENZYME COMPOSITUM"

І.С. Головчак

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

У результаті проведеного дослідження у вагітних жінок з пізнім гестозом виявлено зниження концентрації в крові мікроелементів при зростанні клініки цієї патології. Застосування в комплексній терапії пізніх гестозів препарату "Coenzyme compositum" дозволяє знизити термін перебування вагітних на стаціонарному лікуванні, покращити загальний стан, склад крові та метаболічні процеси і нормалізувати рівень мікроелементів. При використанні даного препарату в комплексному лікуванні прослідковується сприятливий лікувальний ефект запропонованого методу лікування – профілактика тяжкого ступеня пізнього гестозу вагітних.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пізні гестози, вагітність, порівняльна характеристика, препарат "Coenzyme compositum".

ВСТУП. Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні біологічної ролі мікроелементів, деякі питання, пов'язані з обміном їх в організмі вагітної жінки як при фізіологічному перебізі, так і при акушерській патології, до сьогодні ще недостатньо вивчено.

Вагітність у житті жінки є фізіологічним процесом, при якому в її організмі проходить ряд змін, які пов'язані із забезпеченням поживних речовин для розвитку і росту плода. Встановлено, що мікроелементи відіграють важливу роль у перебізі вагітності і пологів. Порушення обміну мікроелементів суттєво впливають на розвиток і ріст плода, плаценти, сприяють виникненню акушерської та екстрагенітальної патології. Пізні гестози вагітних займають і сьогодні провідне місце в структурі перинатальної захворюваності й смертності. Частота пізніх гестозів, за даними різних авторів коливається в межах від 5 до 16 % і не має тенденції до зниження [1, 3]. Саме тому в роботі акушерів-гінекологів особливе місце займають своєчасна правильна діагностика та раціональна послідовність методів профілактики й інтенсивної терапії прееклампсії. У структурі перинатальної захворюваності й смертності значна роль належить ускладненням, що виникли на тлі пізніх гестозів, в основі яких належать порушення фізіологічної взаємодії між материн-

ским, плацентарним і плодовим компонентами фетоплацентарної системи. Патогенетичними ланками зростання частоти таких ускладнень є також порушення обміну мікроелементів в організмі вагітної жінки і морфологічної структури плаценти, що є причиною розвитку хронічної гіпоксії та гіпотрофії плода [4].

Залишається недостатньо з'ясованою ефективність застосування в комплексному лікуванні пізніх гестозів антигомотоксичної терапії. Одним із основних резервів зниження перинатальних втрат є ефективна корекція та лікування порушень у фетоплацентарній системі. Головною ланкою лікування пізніх гестозів є покращання мікроциркуляції в системі "мама-плацента-плід" та попередження ускладнень. З цією метою перспективним є використання препарату "Coenzyme compositum" (фірма "Hell", Німеччина), який має поліфункціональний механізм дії, не проявляє тератогенного й ембріотоксичного впливу на плід, тому його широко застосовують в акушерській клініці.

Метою даної роботи було обґрунтувати доцільність і вивчити ефективність застосування препарату "Coenzyme compositum" в комплексному лікуванні пізніх гестозів вагітних.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 37 вагітних жінок з верифікованим діагнозом прееклампсії в термін гестації 32-38 тижнів, які

© І.С. Головчак, 2005.

розподілені таким чином: прееклампсію легкого ступеня діагностовано у 23 осіб, а середнього ступеня – у 14. Контрольну групу склали 35 вагітних жінок, які отримували традиційну терапію згідно з методичними рекомендаціями [2]. Вагітні жінки основної групи з пізніми гестозами додатково одержували в комплексі традиційної терапії препарат "Coenzyme compositum", який має вазодилатуючу, імуномодуючу дію, стимулює і регулює діяльність внутрішньоклітинних ферментних систем. До його складу входять такі компоненти: 5 вітамінів (С, В₁, В₂, В₆, РР), 9 проміжних компонентів циклу Кребса (Кислоти – цис-аконітова, цитратна, фумарола α -кетоглутарова, DL-яблучна, бурштинова, варій оксалосукцинат, натрій оксалоацетат, натрій піруват), 2 коферменти (Коензим А, ліпоєва кислота), 2 компоненти рослинного походження (сон-трава, звичайний червоний буряк), 4 компоненти мінерального походження (сірка, манган фосфату, магній оротату, церій оксалату), АТФ, нікотинамід, цистеїн і компонент тваринного походження (Hepar sulfur). Препарат "Coenzyme compositum" призначали в комплексній терапії пізніх гестозів легкого ступеня в дозі 2,2 мл внутрішньом'язево 1 раз на 3 дні в кількості 5 ін'єкцій, а при пізніх гестозах середнього ступеня – в дозі 2,2 мл в/м через день в кількості 5-10 ін'єкцій.

Кров для виконання біохімічних досліджень у вагітних жінок брали вранці, натще, при госпіталізації в стаціонар і після проведеного курсу лікування.

Усім вагітним жінкам проводили комплексне обстеження з використанням загальноклінічних і додаткових методів. Для визначення концентрації мікроелементів застосовували один із найсучасніших методів – атомно-абсорбційну спектрофотометрію за допомогою спектрофотометра С-115 ПК. Атомізацію

робочих розчинів проводили в повітряно-ацетиленовому полум'ї.

Порушення функції фетоплацентарного комплексу діагностували під час виконання плаценто- і фетометрії при ультразвуковому дослідженні. Визначення біометричних показників плода, ехоструктури плаценти здійснювали на апараті "Aloka SSD-1700" (Японія).

Статистичну обробку отриманого у ході дослідження цифрового матеріалу проводили методами варіаційної статистики з визначенням достовірності різниці одержаних результатів методом Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Враховуючи активний вплив мікроелементів заліза, міді, цинку та марганцю на всі види обміну речовин, на клітинне ділення і процеси кровотворення, імуногенез, а також участь їх у тканинному диханні, перед нами постало питання провести кількісний аналіз вмісту цих життєво важливих мікроелементів у крові вагітних жінок із пізнім гестозом.

Для організму здорової вагітної жінки характерний певний ступінь насиченості тканин і органів мікроелементами, які є важливими і обов'язковими та належать до структурних компонентів клітин організму, забезпечуючи найвигідніші умови для перебігу фізіологічної вагітності. Знижений вміст мікроелементів призводить до порушення перебігу вагітності, виникнення і росту акушерської та екстрагенітальної патологій.

Динаміку вмісту мікроелементів у вагітних жінок із пізнім гестозом у процесі лікування наведено в табл. 1.

У вагітних жінок контрольної групи з прееклампсією I ступеня вміст мікроелементів достовірно не змінювався. Так, вміст заліза збільшився на 1,1 % ($p > 0,05$), цинку – на 3,1 % ($p > 0,05$), марганцю – на 3,2 % ($p > 0,05$), вміст

Таблиця 1 – Вміст мікроелементів у крові при лікуванні вагітних з пізнім гестозом

Показники	Контрольна група, n=35		Основна група, n=37	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Прееклампсія I ступеня				
Fe, мг/л	583,0 \pm 15,9	589,0 \pm 10,2	578,0 \pm 21,1	621,0 \pm 11,6*
Cu, мг/л	2,91 \pm 0,08	2,98 \pm 0,02	2,94 \pm 0,02	2,68 \pm 0,01*
Zn, мг/л	7,87 \pm 1,07	8,07 \pm 0,05	7,96 \pm 0,07	9,68 \pm 0,05*
Mn, мкг/л	88,4 \pm 2,1	95,3 \pm 2,4	82,4 \pm 1,8	102,7 \pm 0,9**
Прееклампсія II ступеня				
Fe, мг/л	483,1 \pm 18,5	495,6 \pm 11,2*	481,7 \pm 0,8	563,6 \pm 0,7**
Cu, мг/л	1,34 \pm 0,06	1,38 \pm 0,05*	1,27 \pm 0,04	2,33 \pm 0,08**
Zn, мг/л	5,78 \pm 0,61	6,07 \pm 0,75*	5,63 \pm 0,81	7,83 \pm 0,15**
Mn, мкг/л	50,2 \pm 3,5	59,7 \pm 4,1*	47,9 \pm 2,7	94,5 \pm 3,6**

Примітка. Вірогідність різниці показників до і після лікування: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

міді зменшився на 1,2 % ($p > 0,05$). У вагітних з преєклампсією I ступеня тяжкості, які складали основну групу, вміст життєвоважливих мікроелементів істотно змінювався. Так, вміст заліза збільшився на 6,7 % ($p < 0,05$), цинку – на 16,9 % ($p < 0,05$), вміст марганцю – на 19,4 % ($p < 0,001$), вміст міді зменшився на 12,8 % ($p < 0,05$).

У вагітних контрольної групи з преєклампсією II ступеня тяжкості, після проведеної базисної терапії, незначно підвищувався вміст всіх мікроелементів: заліза – на 3,1 % ($p < 0,05$), міді – на 6,1 % ($p < 0,05$), цинку – на 4,7 % ($p < 0,05$), марганцю – на 14,6 % ($p < 0,05$). Виконана комплексна терапія призводить до значного збільшення вмісту даних мікроелементів. Так, вміст заліза збільшується на 14,7 % ($p < 0,001$), міді – на 45,9 % ($p < 0,001$), цинку на 26,7 % ($p < 0,001$), марганцю – на 49,3 % ($p < 0,001$).

З наведених даних видно, що між концентрацією цинку в крові й ступенем вираження пізнього гестозу існує пряма залежність. Чим тяжчий ступінь пізнього гестозу, тим нижча концентрація цинку в крові. Відомо, що частина цинку в крові перебуває в еритроцитах у зв'язаному стані й використовується на утворення та активацію карбоангідрази. Тому не завжди можна достовірно встановити залежність між кількістю цинку в крові й станом його обміну.

Концентрація заліза у венозній крові матері в другій половині вагітності свідчить про значне її зниження (див. табл. 1). Розповсюдженість дефіциту заліза пов'язана з швидким темпом поглинання його під час вагітності.

Слід відзначити, що з підвищенням ступеня тяжкості пізнього гестозу дефіцит міді зростає. Зменшення концентрації свідчить про зниження

активності окисно-відновних процесів, що безпосередньо призводить до змін в органах і тканинах.

Концентрація марганцю в крові значно коливається. Причиною таких змін може бути порушення водно-сольового обміну, функції нирок, що має місце при пізніх гестозах, а також збільшення рівня гормонів під час гестації. У ході наших досліджень ми встановили прямий зв'язок між ступенем зменшення концентрації марганцю в крові й ступенем тяжкості пізнього гестозу. Це пояснюється тим, що недостатність марганцю, особливо на тлі зниження концентрації міді, призводить до порушення синтезу вітамінів. Дефіцит цих мікроелементів зменшує рівень окисних процесів і створює передумови до виникнення дегенеративних процесів у тканинах. Вищезазначені мікроелементи змінюють склад крові, позитивно впливають на розвиток і ріст плода та покращують фізичний розвиток новонародженого.

ВИСНОВКИ. У вагітних жінок з преєклампсією легкого і середнього ступенів під впливом лікування за схемою, яка включає препарат "Coenzyme compositum", практично нормалізувався рівень мікроелементів у крові.

Використання препарату "Coenzyme compositum" в комплексному лікуванні пізніх гестозів призводить до їх стабілізації.

Застосування препарату "Coenzyme compositum" у комплексному лікуванні пізніх гестозів у вагітних жінок дозволить оптимізувати проведення лікування, що повинно призвести до зниження перинатальної захворюваності та смертності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бенедиктов И.И., Кожевников В.Н., Лейтон В.И. Микроэлементы в акушерской практике. – Свердловск: Средне-Уральское изд-во, 1974. – 138 с.
2. Венцківський Б.М. Гестози вагітних // Методичні рекомендації. – К., 2002. – С. 101.

3. Коломыйцева А.Г., Габович Р.Д. Микроэлементы в медицине. – М.: Медицина, 1970. – 287 с.
4. Рибалка А.М., Заболотнов В.О., Закут Рашад. Группы риска возникновения НПГ-гестозу // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1. – С. 78 – 79.

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ – ЖЕЛЕЗА, ЦИНКА, МЕДИ, МАРГАНЦА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИХ ПРЕПАРАТОМ "COENZYME COMPOSITUM"

И.С. Головчак

ИВАНО-ФРАНКОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Резюме

В результате проведенного исследования у беременных женщин с поздним гестозом обнаружено снижение концентрации в крови микроэлементов при росте клиники этой патологии.

Применение в комплексной терапии поздних гестозов препарата "Coenzyme compositum" позволяет снизить срок пребывания беременных на стационарном лечении, улучшить их общее состояние беременных, состав крови, метаболические процессы и нормализовать уровень микроэлементов. При использовании данного препарата в комплексном лечении прослеживается благоприятный лечебный эффект предложенного метода лечения – профилактика тяжелой степени позднего гестоза беременных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **поздние гестозы, беременность, микроэлементы, препарат "Coenzyme compositum".**

CONTENT OF MICROELEMENTS – FERRUM, ZINC, COPPER, MANGANESE IN PREGNANT WOMEN WITH LATE GESTOSIS AT THEIR TREATMENT BY PREPARATION "COENZYME COMPOSITUM"

I.S. Holovchak

IVANO-FRANKIVSK STATE MEDICAL ACADEMY

Summary

As the result of investigation of pregnant women with the late gestoses it was revealed the reduction of concentration of microelements in blood at the growing of clinics of this pathology.

The use of preparation "Coenzyme compositum" in the complex therapy of late gestoses allows to reduce the term of staying the pregnant women in the hospital, to improve the general condition of the patients, the blood structure, the metabolic processes and to normalize the level of microelements. "Coenzyme compositum" using in the complex treatment is traced by better medical effect of the offered treatment method, it means the prophylaxis of severe level of late gestosis of pregnant women.

KEY WORDS: **late gestoses, pregnancy, microelements, preparation "Coenzyme compositum".**

Отримано 14.03.2005 р.

Адреса для листування: І.С. Головчак, вул. Короля Данила, 5, кв. 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна.

**Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
www.tdmu.edu.te.ua**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОТРИМАННЯ, ФІТОХІМІЧНЕ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЧИЩЕНОГО РІДКОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БУЗКУ ВОЛЬФА

А.І. Веретеннікова, І.М. Гурєєва, В.В. Король, В.С. Кисличенко, О.П. Тимошенко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Отримано очищений рідкий екстракт з листя бузку Вольфа. Проведено фітохімічне вивчення та досліджені гостра токсичність, антиексудативна та мембраностабілізуюча активність екстракту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рідкий екстракт, бузок Вольфа, гостра токсичність, протизапальна дія, антиоксидантна дії.

ВСТУП. Запалення є основним патогенетичним компонентом більшості захворювань різної етіології та однією з найважливіших проблем загальної патології і клініки, а його фармакологічна регуляція, як і раніше, залишається актуальною і до кінця невирішеною проблемою сучасної медицини [1].

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез запальних реакцій, одним із провідних механізмів ушкодження сполучної тканини є процес вільнорадикального окиснення [4]. Тривала активація окиснювальних процесів призводить до розвитку синдрому ліпопероксидації, який включає ушкодження мембранних ліпідів, порушення ресинтезу АТФ, накопичення продуктів перекисної деструкції ліпідів і білків тощо. Надмір перекисів ліпідів порушує фізико-хімічну структуру мембран клітин, інгібує їх ферментні системи, інактивує цитоплазматичні ферменти, знижує активність тіолових ферментів, що спричиняє розвиток альтеративних і ексудативних процесів у тканинах.

Для фармакологічної корекції запалення традиційно використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Механізм дії більшості таких препаратів пов'язаний із здатністю пригнічувати синтез простагландинів шляхом блокади ферментів циклооксигенази (ЦОГ) обох типів: ЦОГ₁ і ЦОГ₂ [11]. Крім того, деякі НПЗЗ можуть знижувати виникнення вільних радикалів, результатом чого є їх мембраностабілізуюча дія [4].

Однак широкому використанню традиційних НПЗЗ перешкоджають численні побічні

ефекти (ульцерогенна дія, бронхоспастичні реакції, пригнічення тканинного метаболізму тощо).

З огляду на вищенаведене, зберігається підвищений інтерес до пошуку нових НПЗЗ, можливо, з нетрадиційним механізмом дії і, безумовно, мінімальними побічними ефектами. Перспективними у цьому відношенні є субстанції рослинного походження.

З арсеналу народної медицини значна кількість лікарських рослин перейшла до офіційної. І зараз без цих рослин не можуть обійтися як фармацевтична промисловість, так і мережа лікувальних закладів. Лікарські рослини застосовують не тільки як монопрепарати, але й як складні лікарські засоби, як сировина для подальшого синтезу ефективних речовин.

Лікарські рослини роду Бузок широко застосовують у народній медицині для лікування малярії, ревматизму, туберкульозу легенів, грипу, гострих респіраторних захворювань, виразки шлунка, цукрового діабету тощо [12]. Відсутність даних про хімічний склад бузку Вольфа, з одного боку, та повідомлення про антиоксидантну активність листя цієї рослини – з іншого обумовили нашу зацікавленість листям бузку Вольфа [5, 9, 13].

Бузок Вольфа (*Syringa wolfii* C.K. Schneid) належить до родини Маслинові (Oleaceae). Це крупний чагарник заввишки до 6 м, введений у культуру в багатьох країнах Європи та Азії як цінна декоративна рослина. У природі дикий бузок поширений у гірських змішаних лісах, чагарникових заростях, по долинах гірських річок у Східній Азії та на Далекому Сході [6].

Попередні фітохімічні дослідження листя бузку Вольфа показали наявність таких

біологічно активних сполук, як іридоїди, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, флавоноїди.

Ми поставили перед собою мету отримати та дослідити очищений рідкий екстракт з листя бузку Вольфа (далі – екстракт бузку Вольфа), а також вивчити гостру токсичність, антиексудативну активність і мембраностабілізуючу дію цього екстракту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджуваний екстракт отримували з листя бузку Вольфа, яке було заготовлено у червні 2003 р. в ботанічному саду Національного університету ім. В.Н. Каразіна (Харків).

Екстракт бузку Вольфа одержано за допомогою методу мацерації [2, 3] як екстрагент використовували 50 % етанол у співвідношенні 1:10. Екстракцію проводили до знебарвлення отримуваних витягів. Спиртові витяги випарювали до водного залишку при температурі близько 100 °С. Одержаний комплекс очищували від ліпофільних речовин хлороформом. Екстракцію хлороформом проводили до отримання безбарвних хлороформних витягів.

Якісний склад одержаного екстракту вивчали за допомогою хроматографічних методів.

Методом двомірної хроматографії на папері у системах розчинників "бутанол – оцтова кислота – вода" (4:1:2), "15 % оцтова кислота" було встановлено наявність в екстракті не менше 12 речовин фенольної природи. У результаті на хроматограмі виявлено речовини переважно глікозидного характеру (темно-синє, коричневе свічення в УФ-світлі) та фенолкарбонові кислоти (блакитне свічення в УФ-світлі). Після обробки хроматограми парами аміаку та розчином лугу речовини з темною флуоресценцією темнішали або набували жовтого відтінку, а речовини з блакитною флуоресценцією підсилювали своє свічення або змінювали його відтінок.

Розділення та вивчення іридоїдів здійснювали з використанням двох методів: паперової та тонкошарової хроматографії. Але в обох випадках як зразок для порівняння було взято фракцію іридоїдних глікозидів, отриманих з досліджуваної сировини. Фракцію іридоїдних глікозидів одержували з листя бузку Вольфа шляхом екстракції 25 % натрію хлоридом з подальшою адсорбцією іридоїдів з витягів активованим вугіллям. Для одномірної висхідної хроматографії на папері було застосовано систему розчинників "бутанол – оцтова кислота – вода" (63:10:27). Хроматограму обробляли розчином резорцину в суміші етанолу та концентрованої сірчаної кислоти [8], після чого

її нагрівали до чіткого виявлення забарвлених плям (буро-рожевих). Для тонкошарової хроматографії використовували систему розчинників "етилацетат – мурашина кислота – оцтова кислота – вода" (100:11:11:26). Хроматограму обробляли реактивом Штала (1 г п-парадиметиламінобензальдегіду розчиняли у суміші 5 г фосфорної та 50 г оцтової кислот і розводили водою до 100 мл) та нагрівали до появи синьо-фіолетових плям. У результаті було виявлено дві речовини, які ми віднесли до іридоїдів.

Фенолкарбонові кислоти вивчали методом одномірної висхідної паперової хроматографії порівняно з достовірними зразками. Для розділення використовували систему розчинників "15 % оцтова кислота". Хроматограму обробляли парами аміаку та вивчали в УФ-світлі. У результаті хроматографічного аналізу в екстракті бузку Вольфа було ідентифіковано п-кумарову, ферулову та кавову кислоти.

Для проведення кількісного визначення фенолкарбонових кислот використовували метод спектрофотометрії [2, 3]. Оптичну густину розчинів вимірювали при довжині хвилі 327 нм.

Вміст суми оксикоричних кислот у відсотках (X) у перерахунку на хлорогенову кислоту визначали за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 50}{\epsilon_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m},$$

де D_1 – оптична густина випробуваного розчину; m – маса екстракту, г; ϵ – питомий показник поглинання хлорогенової кислоти, що дорівнює 531.

У результаті експерименту було встановлено, що вміст оксикоричних кислот складає 1,86 %.

Кількісне визначення флавоноїдів у екстракті бузку Вольфа проводили також спектрофотометричним методом. Оптичну густину розчинів вимірювали при довжині хвилі 410 нм.

Вміст флавоноїдів у відсотках (X) у перерахунку на рутин визначали за формулою:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 3},$$

де D – оптична густина випробуваного розчину; D_0 – оптична густина розчину стандартного зразка рутину; m – маса екстракту, г; m_0 – маса рутину, г.

У результаті кількісного визначення було встановлено, що вміст флавоноїдів у екстракті бузку Вольфа складає 0,96 %.

Кількісне визначення дубильних речовин в екстракті бузку Вольфа проводили за методом Левенталю [2].

Вміст дубильних речовин (X) у відсотках розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V - V_k) \cdot K \cdot 250 \cdot 100}{m \cdot 25},$$

де V – об'єм розчину перманганату калію (0,02 моль/л), який витратили на титрування розчину екстракту, мл; V_k – об'єм розчину перманганату калію (0,02 моль/л), який витратили на титрування в контрольному досліді, мл; K – кількість дубильних речовин, що відповідає 1 мл розчину перманганату калію (0,02 моль/л) у перерахунку на танін, г: для конденсованих дубильних речовин – 0,00582; m – маса екстракту, г; 250 – загальний об'єм розчину екстракту, мл; 25 – об'єм розчину екстракту, який відібрали для аналізу, мл.

У результаті експерименту було встановлено, що вміст дубильних речовин у екстракті бузку Вольфа становить 3,3 %.

При вивченні гострої токсичності групі тварин вводили екстракт бузку Вольфа в дозі 15 000 мг/кг. За ними спостерігали протягом двох тижнів. За цей період ознак інтоксикації не спостерігалось, усі тварини залишились живими, що вказує на неможливість встановити середньосмертельну дозу для мишей. Результати проведеного дослідження дозволяють віднести дану субстанцію до класу практично нешкідливих сполук [10]. Це дало нам можливість почати вивчення біологічної активності екстракту з листя бузку Вольфа.

Вивчення протизапальної активності проводили в ексудативну фазу гострого асептичного запалення, яке було викликано субплантарним введенням розчину карагеніну і суспензії зимозану, тому що при пошуку антифлогістиків одним із характерних критеріїв є антиексудативна дія [7]. У розвитку таких набряків беруть участь різні медіатори запалення, тому дані моделі дозволяють максимально інформативно визначити окремі ланки механізму дії сполук, що вивчаються.

У роботі використовували безпородних білих щурів-самок вагою 200-220 г. Кожен препарат вивчали на 6 тваринах, які мали однакову масу (± 15 г).

Індукцію гострого асептичного запалення проводили шляхом субплантарної ін'єкції 0,1 мл 1 % розчину карагеніну і 2 % суспензії зимозану на тварину [14]. Досліджуваний екстракт вводили одноразово внутрішньошлунково за 1 годину до індукції запалення в дозах 10, 25, 50 та 100 мг/кг. Препаратами порівняння були: ортофен (інгібітор циклооксигенази) в дозі 8 мг/кг і кверцетин (інгібітор ліпооксигенази) в дозі 5 мг/кг.

Вимірювання об'єму стоп у щурів проводили за допомогою механічного онкометра на карагеніновій моделі через 3 години, на зимозановій – через 0,5 год. Ступінь пригнічення набряку під дією препаратів визначали у порівнянні з нелікованими тваринами згідно з методичними рекомендаціями ФК МОЗ України [7].

Декапітацію тварин проводили під хлоралозоуретановим наркозом.

У результаті експериментів встановлено, що порівняно з вихідним фоном набряк у групі щурів з модельною патологією збільшився в 1,9 раза.

Введення екстракту бузку Вольфа в дозах 10, 25, 50 та 100 мг/кг на моделі карагенінового набряку призвело до достовірного зменшення набряку порівняно з нелікованими тваринами. Так, через 3 год. після індукції запалення антиексудативна активність досліджуваного екстракту була найбільш вираженою в дозі 25 мг/кг і складала 48,8 %, в дозах 10, 50 і 100 мг/кг середня активність становила 41,3-42,1 %. Активність референс-препарату ортофену становила 36,9 %.

Введення екстракту бузку Вольфа групі щурів з набряком, викликаним зимозаном, також призводило до пригнічення ексудативної реакції порівняно з нелікованими щурами. У даному випадку через 30 хв. досліді ступінь ексудації зменшився, а антиексудативна активність у діапазоні доз 10-100 мг/кг складала 44,9, 47,5, 55,1, 16,2 % відповідно порівняно з групою модельної патології. Дослідження антиексудативної активності сполук, які вивчали на даній моделі, показало, що в дозі 50 мг/кг екстракт бузку Вольфа ефективно зменшував набряк і виявив найбільш виражену дію – 55,1 %, тоді як протизапальна активність кверцетину складала 29,8 %.

Враховуючи те, що в екстракті бузку Вольфа одночасно було виявлено антиексудативну дію на двох моделях набряку, які відображають окремі ланки механізму дії цієї субстанції, нами визначена найбільш ефективна доза – 50 мг/кг.

На моделі тетрахлорметанового гепатиту ми досліджували вплив розчину екстракту бузку Вольфа в дозі 50 мг/кг на активність аланінамінотрансферази (АлАТ) – маркерного ферменту цитолізу клітин, оскільки зменшення його активності є інформативним при вивченні мембраностабілізуючої дії. Також було вивчено вміст малонового діальдегіду (МДА) як одного з показників інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення.

Вплив досліджуваного екстракту на біохімічні показники крові за умов експериментального тетрахлорметанового гепатиту визначали

згідно із загальноприйнятими методиками. Вміст МДА оцінювали спектрофотометрично за реакцією з 0,8 % розчином тіобарбітурової кислоти (ТБК), визначення активності АлАТ у сироватці крові проводили за Райтманом і Френкелем. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням х-критерію Ван-дер-Вардена (табл. 1).

Дані, представлені в таблиці, свідчать про наявність антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей екстракту бузку Вольфа при дослідженні біохімічних показників крові щурів за умов тетрахлорметанового гепатиту.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результатом нашої роботи стала розробка технології отримання екстракту бузку Вольфа. Фітохімічне вивчення отриманого екстракту показало наявність іридоїдів, фенолкарбонових кислот, дубильних речовин та флавоноїдів. У результаті кількісного визначення було встановлено, що

вміст в екстракті фенолкарбонових кислот складає 1,86 %, флавоноїдів – близько 1 %, а вміст дубильних речовин – 3,3 %.

Результати експерименту з вивчення біологічної дії дозволяють зробити висновок, що за класифікацією токсичності сполук К.К. Сидорова [10] екстракт бузку Вольфа належить до практично нешкідливих.

Проведені дослідження з вивчення антиексудативної активності за умов карагенінового та зимозанового набряків свідчать про високий рівень антиексудативної активності екстракту бузку Вольфа в дозі 50 мг/кг. При цьому екстракт бузку Вольфа мав дещо краще виражені антиексудативні властивості, ніж референс-препарати.

Проведення біохімічних досліджень крові щурів за умов тетрахлорметанового гепатиту під впливом екстракту, який ми вивчали у дозі 50 мг/кг показало наявність помірних гепатопротекторної та антиоксидантної дій.

Таблиця 1 – Антиексудативна, мембранопротекторна активності очищеного рідкого екстракту з листа бузку Вольфа в умовах моделювання на щурах

Умови досліджу	Антиексудативна активність, %		Гепато-протекторна активність, %	МДА, нм/г ткани
	на моделі карагенінового набряку	на моделі зимозанового набряку		
Рідкий очищений екстракт листа з бузку Вольфа, 10 мг/кг	42,1	44,9	-	-
Рідкий очищений екстракт з листа бузку Вольфа, 25 мг/кг	48,8	47,5	-	-
Рідкий очищений екстракт з листа бузку Вольфа, 50 мг/кг	42,1	55,1	12,9	3,01±0,3*
Рідкий очищений екстракт з листа бузку Вольфа, 100 мг/кг	41,3	16,2	-	-
Ортофен, 8 мг/кг	36,9	-	-	-
Кверцетин, 5 мг/кг	-	29,8	-	-
Силібор, 25 мг/кг	-	-	15,3	2,43±0,49*
Вітамін Е, 50 мг/кг	-	-	-	2,50±0,25*
Контрольна група	-	-	-	4,72±0,90

Примітка. * – вірогідні зміни ($p \leq 0,05$ щодо контролю).

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено технологію отримання очищеного рідкого екстракту з листа бузку Вольфа. Згідно з нею одержано очищений рідкий екстракт.

2. В отриманому екстракті виявлено такі класи сполук, як іридоїди, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини та флавоноїди.

3. Кількісне визначення біологічно активних сполук екстракту показало, що вміст в екстракті фенолкарбонових кислот складає 1,86 %, флавоноїдів – близько 1 %, дубильних речовин – 3,3 %.

4. Результати експерименту дозволили віднести екстракт бузку Вольфа до практично нешкідливих.

5. Результати вивчення антиексудативної активності за умов карагенінового та зимозанового набряків свідчать про високий рівень антиексудативної активності екстракту бузку Вольфа в дозі 50 мг/кг.

6. При тетрахлорметановому гепатиті під впливом досліджуваного екстракту в дозі 50 мг/кг було встановлено наявність помірних гепатопротекторної та антиоксидантної дій.

7. Екстракт з листа бузку Вольфа реалізує свій протизапальний ефект шляхом застосування різних механізмів дії, тому вказаний екстракт є перспективним щодо створення препарату комбінованої дії з метою корекції різних запальних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
2. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1: Общие методы анализа МЗ СССР. – 336 с.
3. Державна фармакопея України. – Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – С. 67.
4. Дзяк Г.В. Лікування та діагностика. – К.: Академперіодика, 1997. – № 3. – С. 1-8.
5. Лебеда А.П. Інвентаризація флори України (Лікарські рослини – носії іридоїдів). – К.: Академперіодика, 2004. – 80 с.
6. Лунева З.С., Михайлов Н.Л., Судакова Е.А. Сирень. – М.: Агропромиздат, 1989. – 256 с.
7. Методические рекомендации ФК МЗ Украины по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве НПВС. – К.: Академперіодика, 1994. – 40 с.
8. Мнацаканян В.А. Иридоидные гликозиды. – Ереван: Изд-во АН Арм. ССР, 1986. – 186 с.
9. Растительные ресурсы России и сопредельных государств / Под ред. А.Л. Буданцева. – С. Пб.: "Мир и семья-95", 1996. – Ч. 1, ч. 2 – доп. к 1-7 томам. – Вып. 9.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Наука, 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. -2-е изд., доп. – Смоленск, – 1997. – С. 70-72.
12. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И. Пустырский, В. Порохов. – Мн.: Книжный дом; М.: Махаон, 2000. – 655 с.
13. Damtoft S., Franzky H., Rosendal J.S. Biosynthesis of secoiridoid glucosides in Oleaceae // Phytochemistry. – 1993. – **34**, №5. – P. 1291-1299.
14. Di Rosa M., Giroud J.P., Villingby D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine // J. Pathol. – 1971. – **104**, № 15. – P. 29.

ПОЛУЧЕНИЕ, ФИТОХИМИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОЧИЩЕННОГО ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ СИРЕНИ ВОЛЬФА

А.И. Веретенникова, И.Н. Гуреева, В.В. Король, В.С. Кисличенко, О.П. Тимошенко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Получен очищенный жидкий экстракт из листьев сирени Вольфа. Проведено фитохимическое изучение и исследованы острая токсичность, антиэкссудативная и мембраностабилизирующая активность экстракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жидкий экстракт, сирень Вольфа, острая токсичность, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

OBTAINING, PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF THE PURIFIED LIQUID EXTRACT FROM LEAVES OF THE WOLF LILAC (SYRINGA WOLFII C.K. SCHNEID)

A.I. Veretennikova, I.M. Hureyeva, V.V. Korol, V.S. Kyslychenko, O.P. Tymoshenko
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The purified liquid extract was obtained from the leaves of the Wolf lilac. The phytochemical studies were carried out and acute toxicity, antiexudative and membrane stabilizing activities of the extract were researched.

KEY WORDS: liquid extract, the Wolf lilac, acute toxicity, antiinflammatory and antioxidant action.

Отримано 08.04.2005 р.

Адреса для листування: В.С Кисличенко, науково-дослідна частина, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

ДИНАМІКА ВИХОДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ДІЇ "ПЛАТИДІАМ" З ПОВЕРХНІ МАГНІТОКЕРОВАНОГО НАНОКОМПЗИТУ

А.Л. Петрановська, О.М. Федоренко, Л.П. Сторожук,
П.П. Горбик, А.А. Чуйко, В.Ф. Чехун
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ НАН УКРАЇНИ

Вивчено динаміку виходу лікарського препарату цитостатичної дії "Платидіам" з поверхні магнітокерованого наноккомпозиту при постійній температурі 37 °С, 40 °С, 45 °С. Встановлено кількісні характеристики вимивання лікарської речовини (платидіам) в модельне середовище (вода для ін'єкцій). Показано, що в інтервалі температур 37-45 °С вихід препарату суттєво не змінюється і складає 46 %.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: магнітокеровані лікарські засоби (ЛЗ), нанорозмірні частинки, платидіам, адсорбція, вимивання лікарського препарату.

ВСТУП. В арсеналі лікування онкологічних захворювань є хірургічні, радіо- і хіміотерапевтичні засоби. Методи хіміотерапії використовують майже 90 років. Однак, ефективна, проста і безпечна хіміотерапія пухлинних захворювань все ще залишається проблематичною.

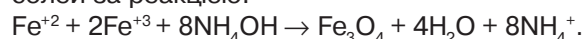
Хіміотерапевтичні протипухлинні лікарські засоби в живому організмі викликають порушення обміну нуклеїнових кислот, заважають біосинтезу і функції ДНК, пригнічують кровотворення, порушують травлення, є кардіо-, нейро- та нефротоксичними. Тому актуальним є завдання спрямованого транспорту лікарського засобу (ЛЗ) до клітин пухлини за допомогою магнітного носія. Фіксація його магнітним полем у ділянці пухлини дає можливість зменшити дозу і загальну токсичну дію препарату на організм.

Але, незважаючи на значний об'єм публікацій [12, 6] з цієї проблеми залишається багато невирішених питань. Серед них важливе місце займають питання хімії міжфазної поверхні, зокрема вплив структури і поверхневого шару високодисперсного носія на міцність зв'язку з ЛЗ, вибір біосумісного полімерного покриття, визначення дифузних і енергетичних параметрів проникнення ЛЗ у полімерний шар, а також дослідження кінетики десорбції його з носія, ви-

вчення процесів біотрансформації магнітокерованих препаратів в живому організмі тощо [3].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі [5] докладно розглядалися результати розробки магніточутливого нанорозмірного носія лікарського засобу (МНЛЗ) на основі магнетиту з біосумісним поліакриламідним покриттям, полімеризованим у плазмі НВЧ-розряду, а також створення на його основі моделі лікарського препарату протипухлинної дії з іммобілізованим цитостатиком.

Високодисперсні порошки магнетиту одержували за методикою [8, 9] співосадження солей за реакцією:



Використовували фракцію 20-30 нм, яка відповідає ододоменому стану.

Поліакриламідний шар на поверхні магнетиту одержували шляхом полімеризації акриламідів і N,N'-метиленабіс-акриламідів у плазмі НВЧ-розряду при потужності випромінювача 20 і 40 Вт [7, 11]. Полімеризацію в плазмі проводили в тліючому розряді при зниженому тиску ($1 \cdot 10^{-3}$ Па). Ступінь полімеризації оцінювали за методом Кауфмана [1, 10]. Отримані частинки мають такі характеристики: розмір ~30 нм, питома поверхня $S_{\text{пит}} = 90 \text{ м}^2/\text{г}$, товщина поліакриламідного шару складає 12,5 % від загальної маси частинок магнетиту.

Для одержання МНЛЗ на нанорозмірні частинки магнетиту з поліакриламідним покриттям адсорбували платидіам. Адсорбцію про-

© А.Л. Петрановська, О.М. Федоренко – к.хім.н., Л.П. Сторожук, П.П. Горбик – д.фіз.-мат.н., проф., А.А. Чуйко – д.хім.н., академік НАН України, В.Ф. Чехун – д.мед.н., чл.-кор. НАН України, 2005.

водили з водного розчину протягом 20 год у динамічному режимі при кімнатній температурі.

Кількість адсорбованої речовини на поверхні магнетит-поліакриламідних частинок визначали шляхом вимірювання концентрації Pt^{2+} -іонів контактних розчинів до і після адсорбції ЛЗ. Концентрацію вимірювали атомно-адсорбційним методом за допомогою спектрофотометра С-115.М1 з полум'яним атомізатором.

Динаміку виходу ЛЗ у модельне середовище вивчали за наступною методикою.

Наважку зразка з адсорбованим платидіамом вмішували в 10 мл модельного середовища й інкубували в термостаті при температурі 37 °С. Як модельне середовище використовували воду для ін'єкцій, як вказано в інструкції до препарату. Через 15 хв відбирали аліквоту (5 мл) для аналізу і доливали водою до початкового об'єму (10 мл). Концентрацію іонів Pt^{2+} в одержаних витяжках визначали методом атомно-адсорбційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Метою даної роботи було вивчення динаміки виходу лікарського препарату "Платидіам" з поверхні магнітного носія в модельне середовище.

Як уже відмічали, лікарським засобом було обрано платидіам. У сучасній хіміотерапії комплексні сполуки платини являються одними з ефективних протипухлинних засобів.

Діючою основою препарату є цис-платина $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, що являє собою жовто-оранжевий порошок, важко розчинний у воді в присутності хлор-іонів, без яких відбувається гідроліз із утворенням токсичних аквакомплексів. Тому, наприклад, його вводять тваринам у черевну порожнину у вигляді масляних суспензій чи в розчинах диметилсульфоксиду [2].

Враховуючи ці труднощі, в роботі використовували лікарський препарат – "платидіам", який ідентичний цис-платині за хімічним складом, біологічними властивостями, токсичністю та ефективністю. Випускають його у формі

ліофілізату у флаконах при таких співвідношеннях: 10 мг цис-платини, 100 мг манітолу і 90 мг хлорного натрію. Платидіам являє собою порошок жовтуватого кольору, добре розчинний у воді, фізіологічних розчинах і диметилформаміді [2].

Платидіам – високотоксична сполука. Параметри його гострої токсичності дуже низькі. Так, ЛД для гризунів складає 12-14 мг/кг, для собак – близько 2,2 мг/кг, для мавп він ще токсичніший. Хіміотерапевтичний індекс препарату також низький – порядку 4-8 [2]. Тому локалізація його в ділянці ураження, яка дозволяє збільшити концентрацію речовини і, тим самим, знизити введену дозу, зменшивши при цьому загальну токсичну дію на організм, є дуже потрібною.

Одержані результати наведено в таблиці 1 і на рисунку 1.

Підвищення рівноважної концентрації іонів до 68,1 мг/л призводить до збільшення кількості адсорбованого платидіаму на поверхні магнетит-поліакриламідних частинок до 20,02 мг/г. З подальшим зростанням концентрації суттєвих змін не відбувається.

Можна вважати, що S-подібний характер ізотерми свідчить про наявність сумісної

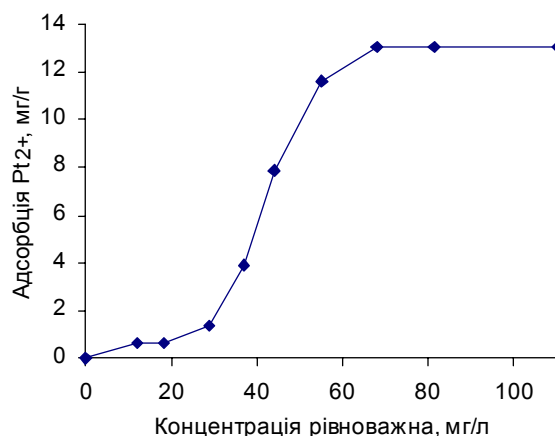


Рис. 1. Ізотерма адсорбції платидіаму на частинках магнетиту з поліакриламідним покриттям.

Таблиця 1 – Адсорбція платидіаму на частинках магнетиту з поліакриламідним покриттям

№ за/п	Концентрація рівноважна Pt^{2+} , мг/л	Кількість адсорбованих іонів Pt^{2+} , мг/г	Кількість адсорбованого платидіаму на поверхні магнетит-ПАА часток, мг/г
1	0	0	0
2	12	0,61	0,94
3	18,9	0,64	0,98
4	29,8	1,34	2,06
5	37,2	3,89	6,12
6	44,09	7,86	11,82
7	55,4	11,65	17,92
8	68,1	13,01	20,02
9	81,9	13,04	20,06
10	110	13,05	20,08

Таблиця 2 – Динаміка виходу платидіаму в модельне середовище при різних температурах

№ за/п	Час, с	Кількість платидіаму, що вимивається з поверхні МНЛЗ, %		
		T=37 °C	T=40 °C	T=45 °C
1	15	29,4	30,1	29,9
2	30	45,7	44,9	45,1
3	45	45,9	46,1	45,5
4	60	46,1	45,6	45,9
5	75	46,3	46,0	46,1

адсорбції розчинника (фізіологічний розчин) і розчиненої речовини (платидіам). Такий механізм адсорбції пояснюється більш інтенсивною взаємодією молекул розчиненої речовини й адсорбату. В таких випадках молекули розчиненої речовини прагнуть розміститися на поверхні у вигляді певних структур – ланцюгів або кластерів [4].

Динаміку виходу ЛЗ у модельне середовище вивчали з часом при постійній температурі 37, 40, 45 °C.

Результати досліджень наведено в таблиці 2.

Встановлено, що в інтервалі температур 37-45 °C за перші 30 хв у розчин вимивається до 46 % від введеної кількості платидіаму, в по-

дальшому, протягом 80 хв, вихід ЛЗ у модельне середовище суттєво не змінюється.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено модель нанорозмірного магніточутливого носія лікарського засобу на основі магнетиту з біосумісним поліакриламідним покриттям, полімеризованим у плазмі НВЧ-розряду

2. Вивчено динаміку виходу лікарського препарату цитостатичної дії "Платидіам" з поверхні магнітокерowanego нанокompозиту при постійній температурі 37, 40, 45 °C

3. Встановлено кількісні характеристики вимивання лікарського засобу (платидіам) в модельне середовище з поверхні модифікованого магніточутливого носія на основі магнетиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюба Н.П. Метод титрования в неводных растворителях в анализе лекарственных средств // Химико-фармацевтическая промышленность. – 1987. – № 2. – С. 1-17.
2. Крисс Е.Е., Волченкова И.И., Григорьева А.С. и др. Координационные соединения металлов в медицине. – К.: Наук. думка, 1986. – 216 с.
3. Курбатова Г.Т., Федоренко О.М., Сохов С.Т., и др. Распределение анестетиком, иммобилизованных на высокодисперсных порошках железа в организме экспериментальных животных // Биофизика. – 1997. – **42**, № 6. – С. 1327-1332.
4. Парфит Г., Рочестер К. Адсорбция из растворов на поверхности твердых тел. – М.: Мир, 1986. – 488 с.
5. Петрановська А.Л., Федоренко О.М., Горбик П.П. та ін. Розробка та властивості магніточутливих нанокompозитів для спрямованого транспорту лікарських засобів // NANSYS: Тези доп. – К., 2004. – С. 215.

6. Рымарчук В.И., Маленков А.Г., Радкевич Л.А., Сорбаш В.И. Физические основы применения ферромагнетиков, введенных в организм // Биофизика. – 1990. – **35**, № 1. – С. 145-154.
7. Сальянов Ф.А. Основы физики низкотемпературной плазмы, плазменных аппаратов и технологий. – М.: Наука, 1997. – 345 с.
8. Свиридов В.В. Неорганический синтез. – Минск, 1996. – 165 с.
9. Свиридов В.В. Химическое осаждение металлов из водных растворов. – Минск, 1987. – 270 с.
10. Торопцева А.М., Белгородская К.В., Бондаренко В.М. Лабораторный практикум по химии и технологии высокомолекулярных соединений. – Л.: Химия, 1972. – 415 с.
11. Ясуда Х. Полимеризация в плазме. – М.: Мир, 1988. – 376 с.
12. Hafely U., Schut W., Teller Y., Zbororsky N. Scientific and clinical application of magnetic carriers // Plenum Press, N.Y.L. – 1997. – P. 628.

ДИНАМИКА ВЫХОДА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ "ПЛАТИДИАМ" С ПОВЕРХНОСТИ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО НАНОКОМПОЗИТА

А.Л. Петрановская, О.М. Федоренко, Л.П. Сторожук,
П.П. Горбик, А.А. Чуйко, В.Ф. Чехун
ИНСТИТУТ ХИМИИ ПОВЕРХНОСТИ НАН УКРАИНЫ

Резюме

Изучено динамику выхода лекарственного препарата цитостатического действия "Платидиам" с поверхности магнитоуправляемого нанокompозита при постоянной температуре 37 °С, 40 °С, 45 °С. Установлены количественные характеристики вымывания лекарственного вещества (платидиам) в модельную среду (вода для инъекций). Показано, что в интервале температур 37-45 °С выход препарата существенно не изменяется и составляет 46 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: магнитоуправляемые лекарственные средства, наноразмерные частички, платидиам, адсорбция, вымывание лекарственного препарата.

THE DYNAMICS OF OUTCOME OF MEDICAL PREPARATION OF CYTOSTATIC ACTION "PLATIDIAM" FROM THE SURFACE OF MAGNETO-MANAGED NANOCOMPOSITE

A.L. Petranovska, O.M. Fedorenko, L.P. Storozhuk,
P.P. Gorbik, A.A. Chuiko, V.F. Chahun
INSTITUTE OF CHEMISTRY OF SURFACE OF UKRAINIAN NAS

Summary

The dynamics of outcome of medical preparation of cytostatic action "Platidium" from the surface of magneto-managed nanocomposite was investigated under the fixed temperature 37 °C, 40 °C, 45 °C. The quantitative characteristics of washing out of medical substance "Platidium" to the model environment (water for injections) were determined. It was shown at that the range of temperature 37-45 °C, the outcome of medical product doesn't change considerably and is 46 %.

KEY WORDS: magneto-managed medical preparation, nanosized particles, platidium, adsorption, washing out of the medical preparation.

Отримано 24.02.2005 р.

Адреса для листування: П.П. Горбик, Інститут хімії поверхні НАН України, вул. Генерала Наумова 17, Київ-164, 03680, Україна.

Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
www.tdmu.edu.te.ua

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ МІКРОСОМ ПЕЧІНКИ ТА СТАН МЕМБРАН ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ ГІДРАЗИН ХЛОРИДОМ, КАДМІЙ ХЛОРИДОМ ТА ЗА ЇХ ПОЄДНАННЯ

Я.І. Гонський, Є.Б. Дмухальська, С.О. Ястремська

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Досліджено функціональну активність дезінтоксикаційної системи мікросом печінки і стан мембран у білих статевозрілих щурів-самців за дії гідразин хлориду, кадмій хлориду та їх поєднаного впливу. Встановлено зміни активності дезінтоксикаційної системи мікросом печінки і стану плазматичних та цитоплазматичних мембран за дії ксенобіотиків у різні терміни експерименту. При цьому максимальні зміни всіх показників спостерігалися на 4-ту добу експерименту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кадмієва інтоксикація, гідразин хлорид, кадмій хлорид, дезінтоксикаційна система, плазматичні мембрани.

ВСТУП. Одним із універсальних механізмів, за участю якого переважна більшість ксенобіотиків реалізує свій пошкоджувальний вплив на організм, є активація вільнорадикальних процесів з утворенням високоактивних проміжних і кінцевих метаболітів [1, 3, 6]. Вони, взаємодіючи з мембранними структурами клітини, а також з молекулами, які знаходяться у цитоплазмі, призводять до зміни їх функції, що в кінцевому результаті позначається й на функціональній активності самої клітини [4, 9].

Виходячи з вищенаведеного, нами проведено дослідження стану дезінтоксикаційної систем мікросом печінки, плазматичних і цитоплазматичних мембран у тварин з токсичним ураженням гідразин хлориду, кадмій хлориду та при їх поєднанні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою тіла 150-180 г, яких розділили на чотири групи: 1-ша група - інтактні; 2-га – уражені гідразин хлоридом, який одноразово внутрішньоочередовно вводили в дозі 90 мг/кг маси тіла; 3-тя – уражені кадмій хлоридом, який через добу три рази внутрішньошлунково вводили в дозі 3,5 мг/кг маси тіла; 4-та – уражені гідразин хлоридом і кадмій хлоридом: на 1, 3, 5 доби експерименту внутрішньошлунково вводили хлорид кадмію (3,5 мг/кг), на 8 добу внутрішньоочередовно вводили гідразин хлорид (90 мг/кг). Декапітацію під легким ефірним наркозом здійснювали на 1,

4, 7 та 10 доби після останнього введення ксенобіотика. Визначення проникності еритроцитів (ПЕ) проводили за методом, описаним у [7], еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) – за методом А.А. Тогарбаєва [8], р-гідроксилазної та N-деметилазної активностей мікросом печінки – згідно з методикою [5]. Одержані дані обробляли статистичним методом з використанням критерію Стюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для оцінки знешкоджувальної функції мікросом ми досліджували окисне деметилювання субстрату І типу диметиланіліну та гідроксилування субстрату ІІ типу аніліну.

Як показали наші дослідження (табл. 1), введення гідразин хлориду призвело до зниження гідроксилазної і деметилазної активностей мікросом. Найнижчими ці показники були на 1-шу добу експерименту та становили, відповідно, 72 та 68 % від рівня контролю.

За інтоксикації щурів кадмій хлоридом активність окисного деметилювання диметиланіліну й гідроксилування аніліну максимальних змін зазнали на 7-му добу експерименту. В цей день деметилазна активність знизилася на 41 %, а гідроксилазна – на 34 % від рівня інтактних тварин.

Кадмійгідразиновий токсикоз супроводжувався поступовим зменшенням швидкості реакцій окиснення субстратів І й ІІ типів, що, очевидно, свідчить про пригнічення детоксикаційної функції печінки тварин протягом усього експерименту. Активність N-деметилювання диметиланіліну та р-гідроксилування аніліну

© Я.І. Гонський – д.мед.н., проф., Є.Б. Дмухальська, С.О. Ястремська, 2005.

істотно знизилася вже через 24 години після введення гідразину. В цей день р-гідроксилазна активність зменшилася на 27 % від рівня здорових тварин, а N-деметилазна – 30 %. Найнижчий рівень р-гідроксилазної ($0,78 \pm 0,07^*$) та N-деметилазної ($10,48 \pm 1,18^*$) активностей за кадмійгідразинової інтоксикації спостерігався на 4-й день експерименту, що, відповідно, становило 56 та 53 % від рівня інтактних щурів. У наступні доби досліджень активність обох ферментів підвищувалася, хоча на 10-й день була все ще на низькому рівні.

Ці дані свідчать про те, що на 1-шу добу експерименту мікросомальна система гепатоцитів ще продовжує, хоча і на зниженому рівні, виконувати свою детоксикаційну функцію, а зростання активності ферментів у пізні строки експерименту, очевидно, підтверджує думку про те, що мікросомальна система окиснення в цей період починає відновлювати свою функцію, яка була пригнічена в перші дні експерименту.

Зниження гідроксилазної та деметилазної активностей у мікросомах печінки уражених, гідразин хлоридом і кадмій хлоридом тварин супроводжувалося зростанням сумарного токсичного впливу на мембрани еритроцитів, який проявлявся достовірним підвищенням EII та проникності еритроцитів у всі доби експерименту (табл. 2). За дії кенобіотиків в усіх уражених групах щурів дані показники змінювалися вже на 1-шу добу.

Так, за токсичного впливу кадмій хлориду максимальних статистично вірогідних ($p < 0,05$)

змін як EII, так і проникність еритроцитів зазнали на 7-му добу дослідження, що становило 153 і 118 % від рівня інтактних тварин. Ураження щурів гідразин хлоридом призвело до зростання EII та проникності еритроцитів, причому ці зміни були найвищими на 1-шу добу експерименту і, відповідно, становили 115 і 171 % від рівня інтактних тварин.

Однотимчасне введення щурам кадмій хлориду і гідразин хлориду спричинило більші порушення функцій плазматичної мембрани еритроцитів зростання їх гемолізу в гіпотонічних розчинах натрію хлориду. Так, вже через 24 год після потрапляння токсикантів в організм тварин гемоліз еритроцитів зріс на 13 %, а EII – на 36 % від рівня контролю. Максимальний ступінь гемолізу еритроцитів за даного ураження спостерігався на 4-й день після введення гідразину і становив 131 % від рівня інтактних щурів, а EII – 184 %. У подальшому резистентність до гемолізу еритроцитів та EII поступово змінювалися в сторону норми, але її рівня не досягали.

ВИСНОВКИ. 1. За поєднаної дії кадмій хлориду і гідразин хлориду на статевозрілих щурів, усі досліджувані показники зазнавали більших змін, аніж за окремого впливу цих ксенобіотиків.

2. Максимальні зміни показників за ураження гідразин хлоридом, спостерігалися на 1-шу добу експерименту, за інтоксикації тварин кадмій хлоридом – на 7-му, а за поєднання цих отрут – на 4-ту добу.

Таблиця 1 – Зміни р-гідроксилазної, N-деметилазної активностей мікросом (нмоль/(г білка·хв)) у тварин, уражених гідразин хлоридом, кадмій хлоридом, та за їх поєднання ($M \pm m$; $n=5$)

Групи тварин	Показник	Доби експерименту			
		1	4	7	10
1-ша	р-гідроксилазна активність	$1,40 \pm 0,11$			
	N-деметилазна активність	$19,69 \pm 0,89$			
2-га	р-гідроксилазна активність	$1,01 \pm 0,06^*$	$1,11 \pm 0,08^*$	$1,23 \pm 0,06^*$	$1,31 \pm 0,09^*$
	N-деметилазна активність	$13,36 \pm 0,45^*$	$15,95 \pm 1,04^*$	$16,04 \pm 0,89^*$	$18,04 \pm 0,89$
3-тя	р-гідроксилазна активність	$1,15 \pm 0,06^*$	$0,99 \pm 0,10^*$	$0,92 \pm 0,06^*$	$1,21 \pm 0,09^*$
	N-деметилазна активність	$14,72 \pm 1,04^*$	$13,24 \pm 0,84^*$	$11,62 \pm 0,54^*$	$15,95 \pm 1,34^*$
4-та	р-гідроксилазна активність	$1,02 \pm 0,08^*$	$0,78 \pm 0,07^*$	$1,11 \pm 0,08^*$	$1,13 \pm 0,06^*$
	N-деметилазна активність	$13,73 \pm 1,09^*$	$10,48 \pm 1,18^*$	$12,67 \pm 0,74^*$	$15,31 \pm 1,26^*$

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

Таблиця 2 – Зміни проникності еритроцитів і величини EII (%) в щурів, уражених гідразин хлоридом, кадмій хлоридом, та за їх поєднання ($M \pm m$; $n=5$)

Групи тварин	Показник	Доби експерименту			
		1	4	7	10
1-ша	ПЕ	$67,2 \pm 2,2$			
	EII	$43,1 \pm 2,3$			
2-га	ПЕ	$77,0 \pm 4,7^*$	$74,4 \pm 2,4$	$74,0 \pm 2,9^*$	$70,1 \pm 2,8$
	EII	$73,5 \pm 1,3^*$	$66,0 \pm 1,9^*$	$58,9 \pm 2,6^*$	$48,5 \pm 2,9^*$
3-тя	ПЕ	$71,5 \pm 3,0^*$	$74,3 \pm 2,5^*$	$79,2 \pm 2,6^*$	$73,7 \pm 2,8^*$
	EII	$52,1 \pm 1,1^*$	$58,4 \pm 1,6^*$	$65,8 \pm 2,1^*$	$54,0 \pm 1,9^*$
4-та	ПЕ	$76,2 \pm 2,6^*$	$88,0 \pm 3,4^*$	$79,8 \pm 4,1^*$	$74,4 \pm 2,4^*$
	EII	$58,8 \pm 2,4^*$	$79,2 \pm 2,6^*$	$76,7 \pm 2,8^*$	$61,7 \pm 1,9^*$

ЛІТЕРАТУРА

1. Белов А.А. К вопросу о токсичности и опасности гидразина и его производных // Промышленная токсикология. – 2000. – № 1. – С. 25 -31.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
3. Губский Ю.И., Долго-Сабунов В.Б., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. – К.: Здоров'я, 1993. – 224 с.
4. Кучменко О.Б., Мхітерян Л.А., Орлова Н.М., Евстратова І.Н. Структурно-функціональний стан плазматичних мембран кардіоміоцитів за умов експериментальної патології // Укр. біохім. журнал. – 2001. – **73**, № 1. – С. 54-59.
5. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – 272 с.
6. Михалева Л.М. Кадмийзависимая патология человека // Архив патолог. – 1983. – № 9. – С. 81-85.
7. Печенюк І.В., Мецишин І.Ф. Мембраностабілізуюча дія спиртового екстракту бджолиного пилку // Фарм. журнал. – 1994. – № 3. – С. 100-102.
8. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун Р.М., Крибжанова Р. М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – **4**, № 9. – С. 22-24.
9. Rikans L.E., Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2000. – **14**, № 2. – P. 110-117.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ И СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ ГИДРАЗИН ХЛОРИДОМ, КАДМИЙ ХЛОРИДОМ И ПРИ ИХ СОЧЕТАНИИ

Я.И. Гонский, Е.Б. Дмухальская, С.О. Ястремская

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Исследовано функциональную активность дезинтоксикационной системы микросом печени и состояние мембран в белых половозрелых крыс-самцов при действии гидразин хлорида, кадмий хлорида и их совместном влиянии. Установлены изменения активности дезинтоксикационной системы микросом печени, состояния плазматических и цитоплазматических мембран при действии ксенобиотиков в разные сроки эксперимента. При этом максимальные изменения всех показателей наблюдались на 4-е сутки эксперимента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кадмиевая интоксикация, гидразин хлорид, кадмий хлорид, дезинтоксикационная система, плазматические мембраны.

FUNCTIONAL ACTIVITY OF DETOXICATION SYSTEM OF LIVER MICROSOMES AND STATE OF MEMBRANES UNDER THE CONDITIONS OF INTOXICATION BY HYDRAZINE CHLORIDE, CADMIUM CHLORIDE AND BY THEIR COMBINATION

Ya.I. Honsky, Ye.B. Dmukhalska, S.O. Yestremska

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I. YA. HORBACHEVSKY

Summary

The influence of hydrazine chloride, cadmium chloride and their combined action on functional activity of detoxication system of liver microsomes and state of membranes in white 6-months male rats has been investigated. The changes of activity of detoxication system of liver microsomes, state of plasmatic and cytoplasmatic membranes under the action of xenobiotics in different periods of the experiment have been revealed. The maximum changes of all indices were observed on the 4-th day of the experiment.

KEY WORDS: cadmium intoxication, hydrazine chloride, detoxication system, plasmatic membranes.

Отримано 15.03.2005 р.

Адреса для листування: Я.І. Гонський, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД РІЗНИХ ОРГАНІВ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

І.З. Кернична, Л.С. Фіра

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У роботі наведено вміст макро- та мікроелементів у різних органах калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) – родина Жимолостеві (*Caprifoliaceae*). Встановлено, що найбільший вміст макро- (K, Na, Ca, Mg) та мікроелементів (Zn, Co, Fe, Mn, Cu) є у листках *Viburnum opulus*, порівнянно з корою та плодами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: калина звичайна, мікро- та макроелементи, кора, плоди та листки.

ВСТУП. До життєво необхідних для організму людини мікроелементів відносять залізо, цинк, мідь, марганець, молібден, йод, фтор, селен, кобальт, хром. Біохімічні призначення більшості мікроелементів зумовлюють їх функціонування як простетичної групи або кофактора ферментів [5]. Іони металів можуть виконувати в металоферментах каталітичну, структурну або регуляторну функції. Порушення збалансованого їх обміну в організмі призводить до дискоординації діяльності ферментів і, в результаті, до важких захворювань. Відомо, що мікроелементи входять до складу ферментів, є структурними компонентами молекул гормонів, вітамінів, дихальних пігментів, впливають на ріст, розмноження, кровообіг та процеси тканинного дихання в організмі [1, 2, 4].

У лікарській рослинній сировині достатня кількість макро- та мікроелементів, що може бути використано з метою профілактики та лікування захворювань. Встановлено, що мікроелементи впливають на дію біологічно активних речовин рослин, можуть стимулювати її або пригнічувати. За даними Г.Є. Батрака, І.Т. Фурса (1965), марганець, молібден і мідь підсилюють терапевтичний ефект серцевих глікозидів. Високий вміст Cu в препаратах може викликати розклад аскорбінової кислоти. Марганець, навпаки, підвищує терапевтичний ефект вітаміну С [2].

Людина в повсякденному житті піддається впливу різних шкідливих факторів (ультрафіолетове випромінювання, повітря, яке містить тютюновий дим, вихлопні гази автомобілів), що сприяють утворенню активних форм кисню, а останні, у свою чергу, ініціюють активацію віль-

норадикальних процесів в організмі. Це призводить до порушення структури та функцій клітинних мембран і може бути причиною безлічі захворювань у людини. Вказані порушення частково усувають шляхом введення в організм додаткової кількості макро- та мікроелементів, які зможуть каталізувати відповідні процеси обміну, а також включатись в активний центр ферментів, чим зумовлюють відновлення їх функцій [7].

Виходячи з вищесказаного, ми поставили мету – вивчити макро- та мікроелементний склад різних органів калини звичайної, що дозволить використовувати її при нестачі відповідних елементів в організмі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом наших досліджень були Fructus, Folia та Cortex Viburni, калина звичайна – *Viburnum opulus* L. (родина Caprifoliaceae). Визначення хімічних елементів проводили методом атомно-адсорбційної спектрофотометрії (ААС) на приладі "С 115". Принцип методу ААС ґрунтується на здатності дисоційованих атомів елементів (вільних від хімічних зв'язків) поглинати світло в дуже вузькій ділянці спектра. Рослинні об'єкти озолували парами азотної кислоти за Г.Я. Ринькинсом з наступним розчиненням золи в HCl [8].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У результаті проведених досліджень встановлено (табл. 1), що найвищий вміст заліза – в листках калини звичайної ($(500,37 \pm 9,3)$ мкг/г сухої сировини). Тут же найбільший вміст Zn ($(43,17 \pm 1,23)$ мкг/г), Co ($(2,91 \pm 0,24)$ мкг/г) та Mn ($(21,59 \pm 1,13)$ мкг/г). Такий високий вміст названих елементів у листках калини вказує на те, що їх можна викорис-

товувати як сировину для виготовлення субстанцій з метою додаткового введення в організм як джерела мікроелементів.

Відомо, що залізо входить до складу елементів крові, регулює активність залізовмісних білків і ферментів, бере участь у процесах тканинного дихання, окисному фосфорилуванні, метаболізмі порфірину, забезпечує функціонування лімфоцитів та гранулоцитів, ріст тіла нервових волокон. Засвоєнню заліза сприяє аскорбінова кислота. Недостатність його в організмі викликає зменшення концентрації гемоглобіну і кількості еритроцитів, що призводить до виникнення анемії [3, 5]. Тому доцільними є пошук та розробка технологій приготування субстанцій з листків *Viburnum opulus* для подальшого їх використання в гематологічній практиці.

Мідь в організмі людини бере участь у процесах синтезу гемоглобіну, інсуліну та багатьох білків. Вона необхідна для забезпечення процесів обміну заліза, а також синтезу меланіну і функціонування сполучної тканини [3, 11]. Найвищий вміст міді ми відмітили у корі калини звичайної ($8,33 \pm 0,17$ мкг/г).

При недостатності міді в організмі людини виникає порушення адсорбції і використання заліза, що супроводжується розвитком гіпохромної та мікроцитарної анемії. Звідси необхідним є поповнення організму залізом і міддю. Зареєстрований нами високий вміст міді в корі калини звичайної дозволяє пропонувати її для подальших досліджень підвищення активності мідевісних ферментів (цитохром-С-оксидази та церулоплазміну) з метою попередження розвитку патологічних станів.

Zn, Mn, Co є необхідними структурними компонентами багатьох ферментів. Багаті на них листки *Viburnum opulus* зможуть поповнити організм цими мікроелементами та нормалізувати активність екзимів за умов різних метаболічних порушень. Цинк входить до складу активного центру супероксиддисмутази

(СОД), яка перешкоджає утворенню вільних радикалів шляхом знешкодження супероксиданіонрадикала – однієї з найбільш агресивних активних форм кисню [6, 10, 13]. За умов ураження організму ксенобіотиками відбувається активізація процесів вільнорадикального окиснення та нагромадження активних форм кисню. Це викликає зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, зокрема СОД. Додатковий вміст Zn відновлює активність ферменту, і джерелом цього мікроелемента можуть бути досліджувані нами листки калини звичайної. Крім того, важливе значення має участь цинку в обміні вітаміну А. Він сприяє вивільненню ретинолу з печінки і побудові ферментів, які каталізують перетворення його в сітківці ока [3]. Звідси доцільним є застосування субстанцій із листків калини при лікуванні захворювань шкіри та в офтальмології. Важливим значенням цинку є його участь у процесах секреції інсуліну. Недостатність даного мікроелемента викликає зниження виділення інсуліну підшлунковою залозою, що може призвести до гіперглікемії [12]. Цікавим є факт дослідження екстрактів з листків *Viburnum opulus* в клініці цукрового діабету.

Нами відмічено, що листки калини звичайної є достатнім джерелом Mn та Co. Це наводить на думку про створення субстанцій з відповідним вмістом усіх вищеперерахованих мікроелементів.

Відома участь Mn в процесах кровотворення, він входить до складу кісткової тканини [3]. При недостатності марганцю в організмі може виникнути жирова інфільтрація печінки. Дефіцит його призводить до накопичення органічних перекисних сполук, що вказує на участь Mn в процесах антиоксидантного захисту організму. В порушеннях внутрішньоклітинної рівноваги між вільнорадикальними процесами та системою антиоксидантного захисту значну роль відіграє Co [9], значний вміст якого є в листках калини звичайної.

Таблиця 1 – Мікроелементний склад калини звичайної (мкг/г)

Макроелементи	кора	листки	плоди
K	$15,82 \pm 0,65$	$18,55 \pm 0,68$	$14,29 \pm 0,56$
Na	$12,23 \pm 0,05$	$16,15 \pm 0,95$	$6,19 \pm 0,48$
Ca	$13,58 \pm 0,55$	$18,25 \pm 0,06$	$4,62 \pm 0,36$
Mg	$2,78 \pm 0,05$	$5,08 \pm 0,37$	$2,29 \pm 0,01$

Таблиця 2 – Мікроелементний склад калини звичайної (мг/г)

Мікроелементи	кора	листки	плоди
Zn	$36,44 \pm 1,52$	$43,17 \pm 1,23$	$19,18 \pm 0,80$
Co	$2,38 \pm 0,12$	$2,91 \pm 0,24$	$1,30 \pm 0,01$
Fe	$189,69 \pm 5,21$	$500,37 \pm 9,30$	$51,50 \pm 4,03$
Mn	$14,96 \pm 0,06$	$21,59 \pm 1,13$	$2,24 \pm 4,03$
Cu	$8,33 \pm 0,17$	$7,96 \pm 0,77$	$4,28 \pm 0,19$

Таким чином, досліджувані нами органи *Viburnum opulus* можуть бути використані як джерело мікроелементів (рис. 1, 2, 3) для забезпечення організму при їх нестачі. Особливої уваги заслуговує подальше вивчення листків цієї лікарської рослини, оскільки вони ще мало використовуються в медицині та фармації. Більш відоме їх застосування в народній медицині.

Поряд із мікроелементним складом калини звичайної ми дослідили вміст макроелементів у різних органах рослини (табл. 2). Нами встановлено високий вміст K, Na, Ca та Mg, як і мікроелементів, у лисках *Viburnum opulus*. Він переважає такий у корі та плодах рослини.

Відомо, що кальцій – основний будівельний матеріал для кісткової тканини. Біохімічна роль його полягає в активації різноманітних ферментів, регуляції водного балансу клітин, виведенні з організму важких металів і радіонуклідів, встановлено антиоксидантний ефект макроелемента [3, 14].

У листках калини звичайної відмічено вміст Ca ($18,25 \pm 0,06$) мг/г сухої маси, в корі він дещо нижчий і становить ($13,58 \pm 0,55$) мг/г, в плодах – ($4,62 \pm 0,36$) мг/г.

Необхідним компонентом для регуляції Ca, P та холестерину в організмі є магній. Він бере участь у синтезі й розпаді нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, антиоксидантному захисті організму. Магній потрібен для забезпечення роботи м'язів та нервових волокон [5]. Тому забезпеченість організму цим елементом на певному рівні не викликає сумніву. З метою підтримки вмісту магнію в нормі за деяких патологічних станів необхідна його додаткова кількість, для чого можуть бути використані різні органи *Viburnum opulus*. Вміст Mg в листках цієї рослини становить ($5,08 \pm 0,37$) мг/г, в корі та плодах він майже на однаковому рівні – ($2,78 \pm 0,05$) мг/г та ($2,29 \pm 0,01$) мг/г відповідно. До макроелементів належать K та Na, вміст яких ми вивчали в досліджуваній рослині. Найбільше калію та натрію міститься в листках (табл. 2),

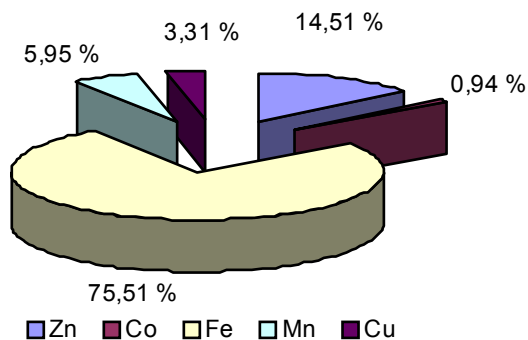


Рис. 1. Вміст мікроелементів у корі *Viburnum opulus* L.

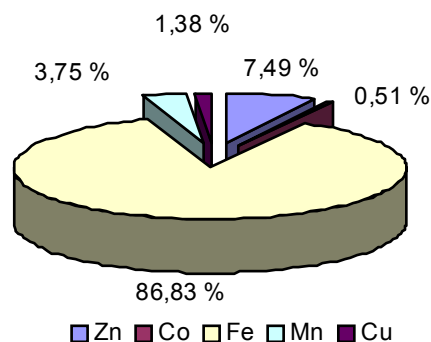


Рис. 2. Вміст мікроелементів у листках *Viburnum opulus* L.

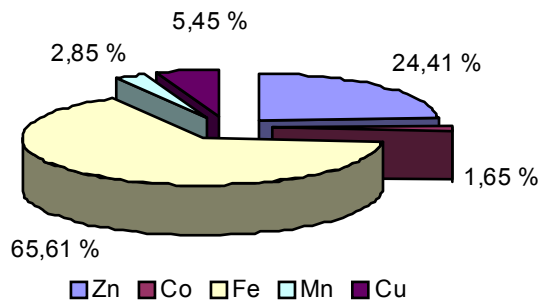


Рис. 3. Вміст мікроелементів у плодах *Viburnum opulus* L.

дещо менше – в корі й ще менше – в плодах калини звичайної.

Як відомо, калій – основний внутрішньоклітинний катіон, він створює необхідний потенціал для роботи біологічних мембран. Солі калію нормалізують діяльність серцевого м'яза [3]. При серцевій недостатності в організмі вводять препарати калію. Імовірно, виготовлення субстанції з листків та кори калини звичайної можуть замінити ці препарати, тому виникає доцільність їх вивчення в експерименті з метою подальшого застосування в кардіологічній практиці.

Натрій є регулятором осмотичного тиску, створює потенціал внутрішнього та міжклітинного обміну речовин. Це елемент, який потребує уважного контролю, оскільки надлишкова кількість може викликати гіпертонічну хворобу [3], але нестача його призводить до порушення електрохімічних процесів в організмі.

ВИСНОВОК. Виходячи з отриманих результатів, можна стверджувати, що в різних органах калини звичайної міститься достатня кількість макро- та мікроелементів. Це спонукає до подальшого вивчення як елементарного, так і органічного складу даної рослини, що дозволить розробити технологію виготовлення певних субстанцій, які можна буде використовувати в медицині для корекції метаболічних порушень за різних патологічних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.Л., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
2. Бабенко Г.А. Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. - К.: Здоров'я, 1965. - 183 с.
3. Бензель Л.В., Олійник П.В., Бабій В.Є., Бензель І.Л. Харчові лікарські рослини в медицині та кулінарії: Фітодовідник. - Л.: Галицька видавнича спілка, 2004. - С. 31-42.
4. Войнар А.И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. - М.: Наука, 1960. - 542 с.
5. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - С. 515-527.
6. Григора Н.В. Влияние экстремальных факторов на содержание в гранулоцитах крови и панкреатических островков // Питання біоіндикації та екології. - 2000. - № 1. - С. 120-125.
7. Гринкевич Н.И., Сорокина А.Л. Биологическая роль микроэлементов. - М., 1983. - С. 187-192.
8. Ермаков А.И., Арисимович В.В., Ярошенко Н.П. и др. Методы биохимического исследования растений - Л.: Агропромиздат, 1987. - 430 с.
9. Каревский А.Е. Индикация загрязнения среды тяжелыми металлами по изменению сукцинатдегидрогеназной активности биодатчика *PARAMECIUM CAUDATUM* // Ксенобиотики и живые системы: Матер. II Междунар. науч. конф. - Минск: БГУ, 2003. - С. 105-109.
10. Микроэлементы в грудном молоке: Ответ о коллаборативном исследовании ВОЗ / МАГАТЭ. - М.: Медицина, 1991. - 135 с.
11. Ноздрюхина Л.Р., Гриневиц Н.И. Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции. - М.: Наука, 1980. - С. 57-73.
12. Печенникова Е.В., Вашкова В.В., Можаяев Е.А. О биологическом значении микроэлементов (обзор) // Гигиена и санитария. - 1997. - № 4. - С. 41-44.
13. <http://bionf.boom.ru/anti ACE.htm>.
14. <http://ixs.nm.ru/microel.htm>.

МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ РАЗНЫХ ОРГАНОВ КАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

И.З. Керничная, Л.С. Фира

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Резюме

В работе приведено содержание макро- и микроэлементов в разных органах калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.) – семейства Жимолостные (*Caprifoliaceae*). Установлено, что наибольшее содержание макро- (K, Na, Ca, Mg) и микроэлементов (Zn, Co, Fe, Mn, Cu) есть в листьях *Viburnum opulus*, по сравнению с корой и плодами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: калина обыкновенная, микро- и макроэлементы, кора, плоды и листья.

MACRO- AND MICROELEMENT COMPOSITION OF DIFFERENT ORGANS OF VIBURNUM OPULUS

I.Z. Kernychna, L.S. Fira

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The content of macro- and microelements in different organs of *Viburnum opulus* – (*Caprifoliaceae* family) is presented in the article. It is established, that the largest amount of macroelements (K, Na, Ca, Mg) and microelements (Zn, Co, Fe, Mn, Cu) is in the leaves of *Viburnum opulus* in comparison with cortex and fruit.

KEY WORDS: *viburnum opulus*, micro- and macroelementi, cortex, fruit and.

Отримано 25.04.2005 р.

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

ОЦІНКА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ КРОВІ
У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТО.Б. Яременко, Т.С. Брюзгіна, О.Ю. Камиш, Г.М. Вретік
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

Наведено результати газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів еритроцитів та ліпопротеїнів низької і високої щільності плазми крові хворих на ревматоїдний артрит. Отримані дані можуть бути використані в клініці для розробки терапевтичних підходів з метою підвищення ефективності лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ревматоїдний артрит, еритроцити, ліпопротеїни низької і високої щільності плазми, перекисне окиснення ліпідів.

ВСТУП. Відома вільнорадикальна теорія ревматоїдного запалення, де важлива роль відводиться вільним радикалам кисню, продуктам перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системі антиоксидантного захисту [4]. Авторами виявлено, що у хворих на ревматоїдний артрит (РА) мають місце активація процесів ПОЛ з накопиченням у плазмі крові малонового діальдегіду, первинних продуктів та виснаження внутрішньоклітинних факторів антиоксидантного захисту [3]. Однак у літературі ми не зустрічали даних про зміну субстратів ПОЛ (ненасичених жирних кислот) у результаті активації процесу ліпідної пероксидації у хворих на РА.

Метою наших досліджень була оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на РА методом газорідинної хроматографії (ГРХ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 27 хворих на РА віком від 35 до 48 років. Контролем були 15 осіб (практично здорові донори) тієї ж вікової групи. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних даних, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження. Об'єктом наших досліджень були еритроцити, ліпопротеїни низької (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) плазми крові.

Підготовку проб крові здійснювали таким чином:

1. Вранці натщесерце з вени беруть у кількості 5,0 мл одноразовим шприцом у центрифужну пробірку об'ємом 10,0 мл, додають 0,5 мл гепарину (1 %) і центрифугують 15 хв при швидкості 1500 об./хв, потім верхній шар –

© О.Б. Яременко – д.мед.н., проф., Т.С. Брюзгіна – к.техн.н., О.Ю. Камиш, Г.М. Вретік, 2005.

плазму – відбирають піпеткою Пастера у центрифужну пробірку. До нижнього шару – (еритроцитів) – додають до 10,0 мл фізіологічного розчину та центрифугують двічі по 20 хв при швидкості 1500 об./хв, потім верхню надосадову рідину видаляють, а нижню залишають для екстракції ліпідів.

2. Виділення ЛПНЩ і ЛПВЩ із плазми здійснюють за відомою методикою [2] в нашій модифікації. Для цього до плазми крові (в кількості 1,0-2,0 мл), яку переносять у центрифужну пробірку, додають 5,0 мл хлористого кальцію (2,8 %) та 0,1 мл гепарину (1,0 %), ретельно перемішують і поміщають на 4 хв у термостат з температурою 37 °С, потім центрифугують при 6000 об./хв упродовж 40 хв. Піпеткою Пастера відбирають 5,0 мл верхнього шару, де містяться ЛПВЩ, а осад у кількості 0,5 мл переносять в окрему пробірку, що відповідає ЛПНЩ. З відібраних ЛПНЩ і ЛПВЩ та еритроцитів екстрагують ліпіди вищих жирних кислот (ЖК).

3. Екстракцію ліпідів проводять за відомим методом Фолча в нашій модифікації. Загальні ліпіди (ЛПНЩ, ЛПВЩ) плазми та еритроцитів крові екстрагують 5,0-7,0 мл хлороформметанолової суміші (у співвідношенні 2:1) і тримають 30 хв у холодильнику. Для кращого розподілу фаз додають 1 мл дистильованої води. Далі відбирають хлороформну нижню фазу піпеткою Пастера. Для повної реакції етап екстракції повторюють двічі. Об'єднані хлороформні екстракти концентрують випарюванням до об'єму однієї краплі під струменем газоподібного азоту при температурі 45 °С на водяній бані.

4. Виконують гідроліз та метилювання вищих ЖК ліпідів, принцип яких полягає в тому,

що до сухого осаду ліпідів додають 5,0 мл 1 % H_2SO_4 в метанолі і переносять розчин у скляну ампулу ємністю 10,0 мл. Після запаювання проводять гідроліз і метилювання в термостаті при температурі 85 °С протягом 20 хв. Екстракцію метильованих ЖК здійснюють двічі гексан-ефірною сумішшю (у співвідношенні 1:1) в кількості 5 мл. Для розподілу фаз додають 1 мл дистильованої води. Відбирають верхню фазу піпеткою Пастера. Об'єднані екстракти випаровують насухо в потоці азоту при температурі 45 °С на водяній бані. Сухий осад розчиняють у 40-50 мкл чистого гексану і вводять у випаровувач хроматографа в кількості 5 мкл.

5. Газохроматографічний аналіз спектра ЖК ліпідів здійснюють на газовому хроматографі серії "Цвет-500" в ізотермічному режимі з полум'яноіонізаційним детектором за таких умов: для визначення спектра ЖК ліпідів використовують скляну колонку (розміром 3,0 м×0,3 см), заповнену фазою 5 % поліетиленглікольсукцинату (ПЕГС) на хромотоні N-AW-HMDS (зернування 0,125-0,160 мм), температура колонки – 180 °С, температура випаровувача – 250 °С, затрати азоту та водню – 35 мл/хв, затрати повітря – 200 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки – 240 мм/год, чутливість шкали підсилювача – 10-7А, об'єм проби, що вводиться, – 3,0-5,0 мкл, тривалість аналізу – 20 хв.

У спектрі ЖК ліпідів було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: $C_{14:0}$ міристинова, $C_{15:0}$ пентадеканова, $C_{16:0}$ пальмітинова, $C_{17:0}$ маргарінова, $C_{18:0}$ стеаринова – насичені, $C_{18:1}$ олеїнова, $C_{18:2}$ лінолева, $C_{18:3}$ ліноленова, $C_{20:3}$ ейкозотрієнова, $C_{20:4}$ арахідонова – ненасичені.

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримування піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів ліпопротеїнів плазми та еритроцитів проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках. Похибка визначення становила $\pm 10,0$. Результати об-

робляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t-Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати газохроматографічного аналізу ліпідів крові хворих на РА наведено у таблиці 1.

Отримані дані свідчать про те, що в жирнокислотному спектрі ліпідів еритроцитів хворих на РА в наявні достовірні відмінності щодо насиченості й ненасиченості ліпідного комплексу. Вірогідно підвищена насиченість обумовлена достовірно збільшеним складом пентадеканової, пальмітинової і маргарінової ЖК. Ненасиченість ліпідів еритроцитів у хворих на РА достовірно знижена за рахунок ненасичених ЖК (олеїнової і лінолевої). При цьому сума поліненасичених ЖК вірогідно зменшена на фоні тенденції до збільшення вмісту арахідонової ЖК. Такі зміни ненасичених ЖК свідчать про порушення метаболізму есенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів, що узгоджується з літературними даними [1].

При порівнюванні жирнокислотного складу ліпідів ЛПНЩ плазми з контролем можна відмітити достовірну різницю щодо насиченості й ненасиченості ліпідного комплексу, в основному за рахунок міристинової і пентадеканової ЖК. Рівень ПНЖК достовірно знижений за рахунок лінолевої ЖК на фоні вірогідного підвищення вмісту арахідонової ЖК. Такі зміни есенціальних ЖК можуть свідчити про порушення метаболізму останніх на етапі утворення ейкозаноїдів (біорегуляторів) і узгоджуються з літературними даними [4].

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що процес ліпідної пероксидації впливає на жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів при РА і викликає порушення метаболізму есенціальних ЖК.

При порівнюванні ліпідних показників ЛПВЩ плазми крові з контролем виявлено такі відмінності. Наявність насичених ЖК (міристинової і пентадеканової) на фоні достовірно

Таблиця 1 – Жирнокислотний склад (%) ліпідів крові хворих на ревматоїдний артрит

Назва ЖК	Еритроцити, n=16		ЛПНЩ плазми, n=16		ЛПВЩ плазми, n=16	
	до	контроль	до	контроль	до	контроль
$C_{14:0}$	9,4 \pm 0,5	7,2 \pm 0,8	9,2 \pm 0,7	сліди	18,2 \pm 0,8	сліди
$C_{15:0}$	3,6 \pm 0,4*	0,60 \pm 0,01	2,0 \pm 0,3	сліди	3,6 \pm 0,4	сліди
$C_{16:0}$	33,7 \pm 2,1	30,0 \pm 0,7	33,8 \pm 2,2	32,1 \pm 0,4	30,2 \pm 2,0*	45,3 \pm 1,2
$C_{17:0}$	2,1 \pm 0,2*	0,20 \pm 0,01	0,60 \pm 0,05	сліди	2,2 \pm 0,3	сліди
$C_{18:0}$	9,1 \pm 0,7	12,0 \pm 1,2	8,0 \pm 0,5*	14,5 \pm 0,4	7,0 \pm 0,9*	14,6 \pm 0,7
$C_{18:1}$	11,3 \pm 0,7*	15,8 \pm 0,8	12,4 \pm 1,0	12,9 \pm 0,6	12,5 \pm 1,2*	16,1 \pm 0,7
$C_{18:2}$	12,9 \pm 1,8*	19,2 \pm 0,7	22,2 \pm 1,9*	32,7 \pm 0,3	19,3 \pm 1,5	21,4 \pm 0,7
$C_{20:3}$	0,9 \pm 0,1	0,40 \pm 0,05	0,90 \pm 0,01	–	0,80 \pm 0,01	–
$C_{20:4}$	17,0 \pm 1,7*	14,6 \pm 1,9	10,9 \pm 1,4*	7,8 \pm 0,6	6,2 \pm 0,9*	2,6 \pm 0,3
Сума нас. ЖК	57,9 \pm 1,8*	50,0 \pm 1,3	53,6 \pm 2,1*	46,6 \pm 1,3	61,2 \pm 2,0	59,9 \pm 1,0
Сума ненас. ЖК	42,1 \pm 1,8*	50,0 \pm 1,3	46,4 \pm 2,1*	53,4 \pm 1,3	38,8 \pm 2,0	40,1 \pm 1,0
Сума ПНЖК	30,8 \pm 1,2*	34,2 \pm 1,5	34,0 \pm 2,0*	40,5 \pm 0,9	26,3 \pm 1,6	24,0 \pm 0,9

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з контролем.

зниженого вмісту пальмітинової ЖК може свідчити про деструкцію лецитинової фракції фосфоліпідів у результаті активації процесу ліпідної пероксидації. Достовірне підвищення вмісту арахідонової ЖК на тлі тенденції до зменшення рівня лінолевої ЖК також вказує на активацію процесу ПОЛ, яка призводить до порушення метаболізму есенціальних ЖК на етапі утворення ейкозаноїдів. Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що при РА у хворих в ЛПНЩ і ЛПВЩ плазми крові мають місце порушення мета-

болізму есенціальних ЖК на етапі утворення біологічних регуляторів, які викликані активацією процесу ПОЛ.

ВИСНОВКИ. 1. Процес ліпідної пероксидації впливає на жирнокислотний склад ліпідів еритроцитів при РА і викликає порушення метаболізму есенціальних ЖК.

2. При РА у хворих в ЛПНЩ і ЛПВЩ плазми крові мають місце порушення метаболізму есенціальних ЖК на етапі утворення біологічних регуляторів, які викликані активацією процесу ПОЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. – К.: НМУ. 2000. – 285 с.

2. Методика выделения липопротеинов "Хемилюминесцентный анализ в профилактической и клинической медицине" // Метод. рекомендации. – М.: Медицина, – 1989. – 26 с.

3. Микунис Р.И., Станиславчук Н.А. Состояние

оксидантной и антиоксидантной системы у больных ревматоидным артритом // Тер. арх. – 1989. – № 6. – С. 111-113.

4. Станіславчук М.А., Гунько І.П., Пентюк О.О. Вплив протизапальної терапії на вміст ретинолу та токоферолу в плазмі крові хворих на ревматоїдний артрит // Укр. ревматолог. журн. – 2002. – № 3 (9). – С. 52-54.

ОЦЕНКА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.Б. Ярёмченко, Т.С. Брюзгина, О.Ю. Камыш, Г.М. Вретик
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Резюме

Приведены результаты газохроматографического анализа жирнокислотного состава липидов эритроцитов, липопротеины низкой и высокой плотности плазмы крови больных ревматоидным артритом. Полученные данные могут быть использованы в клинике для разработки терапевтических подходов с целью повышения эффективности лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, эритроциты, липопротеины низкой и высокой плотности плазмы, перекисное окисление липидов.

THE ASSESSMENT OF FATTY-ACID STRUCTURE OF BLOOD LIPIDS OF THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.B. Yaremenko, T.S. Bryuzgina, O.Yu. Kamysh, G.M. Vretik
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLET, KYIV

Summary

These are the results of gas-chromatographic analysis of fatty-acid structure of erythrocyte lipids and lipoproteins of low and high density of blood plasma of the patients with rheumatoid arthritis. The received results can be used in clinics for elaboration of therapeutic approaches in order to make the treatment more effective.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, erythrocytes, plasma lipoproteins of low and high density, lipid peroxidation.

Отримано 14.04.2005 р.

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

УДК: 615.322:57.016.6

ВИВЧЕННЯ АНТИОКИСНЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ФЕНОЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО IN VITRO

Л.М. Вороніна, О.В. Файзуллін, В.Ю. Кузнецова, А.Л. Загайко, К.В. Стрельченко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

У досліджах *in vitro* вивчено здатність екстрактів з листя та вичавок винограду культурного блокувати утворення ТБК-активних продуктів при інкубації гомогенату печінки. Встановлено, що деякі з досліджуваних екстрактів проявляють виражену антиокиснювальну активність, яка має дозозалежний характер.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна дія, фенольні сполуки, виноград культурний.

ВСТУП. Активізація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є важливою ланкою у розвитку патологічних змін різних органів та систем організму людини. На сьогодні встановлено, що близько 60 % патологій супроводжуються інтенсифікацією процесів ПОЛ. Безсумнівною є роль ліпопероксидації в патогенезі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, патологій печінки, виразкових уражень органів шлунково-кишкового тракту тощо [3, 5]. На сьогодні доведено, що в основі виникнення синдрому пероксидації лежить виснаження власної антиоксидантної системи організму, яке розвивається на тлі дефіциту екзогенних (аліментарних) антиоксидантів. Таким чином, враховуючи сучасні уявлення про значення ліпопероксидації як неспецифічного патогенетичного механізму, виникає необхідність у пошуку серед природних антиоксидантів нових ефективних препаратів. Останнім часом велику увагу приділяють фенольним сполукам, завдяки їх високій біологічній активності та низькій токсичності. Своєрідність біологічної дії фенольних сполук полягає також і в тому, що у складі рослинних тканин знаходиться, як правило, велика кількість близьких за структурою речовин, що взаємно підсилюють дію одна одної. Тому сума фенольних сполук даної лікарської рослини діє здебільшого сильніше та ефективніше, ніж індивідуальні сполуки. Система біологічно активних фенолів працює

як єдине ціле і відіграє роль буферної антиоксидантної системи.

Зараз вже відомо, що антиоксидантний, гепатопротекторний, антисклеротичний, кардіопротекторний та інші цінні фармакологічні ефекти фенолів є значною мірою наслідком їх антиоксидантної активності [6].

Серед рослин з високим вмістом фенольних сполук визначне місце займає виноград культурний – *Vitis vinifera* L. родини Виноградові – *Vitaceae*. У ході попередніх фітохімічних досліджень було встановлено значний вміст поліфенолів (особливо у вичавках винограду), антоціанів (вичавки), флавоноїдів та гідроксикоричних кислот [2].

Метою даної роботи було вивчення впливу фенольних комплексів винограду культурного на динаміку накопичення ТБК-активних продуктів при інкубації гомогенату печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження стали фенольні комплекси винограду культурного, що були отримані на кафедрі хімії природних сполук НФаУ під керівництвом проф. В.С. Кисличенко. Екстракти одержували методом мацерації у співвідношенні сировина-екстрагент 1:10. Сировину (листя винограду) обробляли 40 % (екстракт №1) та 10 % (екстракт № 2) етанолом, вичавки – 40 % (екстракт № 3) етанолом, підкисненим хлоридною кислотою. Вплив досліджуваних екстрактів на ПОЛ вивчали за допомогою модельної системи на основі гомогенатів печінки [1]. Наважку

© Л.М. Вороніна – д.біол.н., проф., О.В. Файзуллін, В.Ю. Кузнецова, А.Л. Загайко – к.біол.н., К.В. Стрельченко, 2005.

печінки використовували для приготування 25 % гомогенату на 0,1 М трис-хлоридному буфері (рН=7,0). Досліджувані екстракти додавали до одержаного гомогенату з розрахунку 0,5, 1 та 2 мг на 1 г тканини печінки у вигляді тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80. Свіжоотримані суміші по 0,2 мл вносили до пробірок з 3 мл трис-хлоридного буфера (рН=7,0). Інкубацію проводили при 37 °С протягом 10 та 20 хв у водяному термостаті при постійному струшуванні. Реакцію припиняли шляхом додавання 1,5 мл 40 % розчину трихлороцтової кислоти, після чого в інкубаційному середовищі визначали вміст ТБК-реактантів, що є прикінцевими продуктами перекисної деградації ненасичених кислот ліпідів, зокрема мембранних фосфоліпідів. Визначення вмісту ТБК-активних продуктів проводили за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаврішвілі за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою та подальшого фотометрування [4]. Як препарат порівняння було використано α -токоферол (природний антиоксидант), який додавали до гомогенату у вигляді 0,5 % емульсії, стабілізованої твіном-80, з розрахунку 1 мг на 1 г тканини печінки.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів непараметричної статистики з використанням коефіцієнта Ван-дер-Вардена.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведених досліджень наведено у таблиці 1. Встановлено, що найбільш виражений гальмівний вплив на перебіг спонтанного ПОЛ чинив екстракт № 1. Внесення екстракту до інкубаційного середовища у кількості 0,5, 1 та 2 мг на 1 г тканини печінки призводило до зменшення накопичення ТБК-реактантів відносно

контролю на 55,6, 84,6 та 89,2 % відповідно (10 хв експозиції). При інкубації протягом 20 хв рівень ТБК-активних продуктів знижувався на 39,9, 68,8 та 87,3 % відповідно до кількості екстракту, що була внесена до інкубаційного середовища. Додавання до інкубаційної суміші α -токоферолу з розрахунку 1 мг на 1 г тканини печінки спричинило зменшення вмісту ТБК-реактантів на 58,3 % при інкубації протягом 10 хв та на 53,8 % при інкубації протягом 20 хв, що на 26,3 та 15,0 % менше, ніж при застосуванні екстракту № 1 в тій самій концентрації. Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить, що екстракт № 1 чинить значно вираженіший гальмівний вплив на перебіг спонтанного ПОЛ, ніж α -токоферол.

Екстракти № 2 та № 3 поступалися за вираженням антиокиснювальної дії. Так, екстракт № 2 в концентрації 1 мг/г зменшував накопичення ТБК-активних продуктів через 10 хв на 38,2 %, що на 20,1 % менше, ніж α -токоферол у тій самій концентрації, а через 20 хв – на 30,1 %, тобто на 23,7 % менше; екстракт № 3 поступався препарату порівняння на 13,3 та 34,3 % відповідно.

Таким чином, встановлено, що етанольний екстракт з листя (екстраген – 10 % етанол) та етанольний екстракт з вичавок (екстрагент – 40 % етанол) винограду культурного хоча і виявляли помірну антиокиснювальну активність у модельній системі, але значно поступалися антиоксиданту ліпідної фази – α -токоферолу.

ВИСНОВКИ. 1. Екстракт № 1 чинить виражену пригнічувальну дію на перебіг спонтанного ПОЛ.

2. Антиокиснювальна дія фенольних комплексів винограду культурного має прямий дозалежний характер.

Таблиця 1 – Вплив екстрактів з винограду культурного на перебіг спонтанного ПОЛ

Група/Досліджуваний показник		Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль/г	
		Через 10 хв	Через 20 хв
Контроль	–	2,59±0,12	9,42±0,45
Екстракт № 1	0,5 мг/г	1,15±0,16*	5,66±0,57*
	1 мг/г	0,40±0,05*	2,94±0,23*
	2 мг/г	0,28±0,08*	1,20±0,14*
α -токоферол	1 мг/г	1,08±0,02*	4,35±0,54*
Контроль	–	4,82±0,12	17,98±1,02
Екстракт № 2	0,5 мг/г	2,98±0,26*	13,25±2,32*
	1 мг/г	2,98±0,20*	12,57±0,85*
	2 мг/г	2,65±0,38*	10,46±0,12*
Контроль	–	5,07±0,24	13,14±0,53
Екстракт № 3	0,5 мг/г	4,89±0,02	12,69±0,13
	1 мг/г	2,79±0,32*	10,58±0,41*
	2 мг/г	2,82±0,19*	10,86±0,42*

Примітка. * – різниця між контролем та дослідними групами є достовірною.

3. Экстракт № 1 виявився більш ефективним антиоксидантом, ніж α -токоферол, що ро-

бить його перспективним об'єктом для подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

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

2. Кузнецова В.Ю., Кисличенко В.С. Поліфенольні сполуки винограду культурного // Мед. хімія. – 2004. – 6, № 1.- С. 59-63.

3. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – 40, № 7. – С 48-61.

4. Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – 1977. – С. 66-68.

5. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник Рос. АМН. – 1995. – № 3. – С. 9-13.

6. Туманов В.А., Барабой В.А. Природні поліфеноли як лікарські засоби // Фітотерапія. – 2002. – № 1-2. – С. 7-11.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНОЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО IN VITRO

Л.Н. Воронина, А.В. Файзуллин, В.Ю. Кузнецова,
А.Л. Загайко, Е.В. Стрельченко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

В опытах *in vitro* изучена способность экстрактов из листьев и выжимок винограда культурного блокировать образование ТБК-активных продуктов при инкубировании гомогената печени. Установлено, что некоторые из исследуемых экстрактов проявляют выраженную антиокислительную активность, которая носит дозозависимый характер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перекисное окисление липидов, антиоксидантное действие, фенольные соединения, виноград культурный.

INVESTIGATION OF ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF PHENOLIC COMPLEXES FROM GRAPE CULTURAL IN VITRO

L.M. Voronina, A.V. Phaysullin, V.Yu. Kuznetsova,
A.L. Zagayko, K.V. Strelchenko
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

In vitro tests the ability of extracts from grape leaves and husks to prevent the accumulation of TBA-active substances under liver homogenate incubation has been investigated. It's shown, that some of the studied extracts, have strong antioxidative activity with dose-dependent features.

KEY WORD: lipid peroxidation, antioxidative action, phenolic compounds, grape cultural.

Отримано 23.03.2005 р.

Адреса для листування: Л.М. Вороніна, кафедра біологічної хімії Національного фармацевтичного університету, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.

ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ З ЛИСТЯ, ЗЕРНОВОК ТА ОЛІЇ *SETARIA ITALICA*

З.І. Омельченко, В.С. Кисличенко

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

За допомогою рідинного фракціонування отримано ліпофільні комплекси з листя, зернівок чумизи. Олія, одержана екстракційним методом, надана ТОВ "Консул" (м. Дніпродзержинськ). Визначено їх якісний склад та кількісний вміст і отримано тримірні спектри поглинання та флуоресценції олії *Setaria italica*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпофільна фракція, листя і зернівки чумизи, олія *Setaria italica*, каротиноїди, токоферолі, хлорофіли, насичені та ненасичені жирні кислоти, спектри поглинання і флуоресценції.

ВСТУП. Останнім часом велику увагу приділяють одержанню та вивченню рослинних олій, ліпофільних комплексів з нових видів рослинної сировини і розробці на їх основі лікарських препаратів, біологічно активних добавок з різнобічною фармакологічною дією.

Пошук нових джерел сировини, а також комплексна її переробка з метою більш раціонального використання для створення нових лікарських препаратів є актуальними завданнями сучасної фармації. На фармацевтичному ринку України з'явилась велика кількість різноманітних рослинних олій: кукурудзяна, оливкова, мигдалева, олії з насіння гарбуза, винограду, розторопші, амаранту. Їх біологічна цінність визначається вмістом жиророзчинних вітамінів (каротиноїдів, токоферолів), ненасичених жирних кислот. Вона також залежить від виду сировини, термінів її заготівлі, особливостей технології та умов зберігання.

Чумиза (*Setaria italica*) – однорічна культивована рослина роду Щетинник родини Злакові. Стебло пряме, майже циліндричне, заввишки від 0,5 до 2,0 м, листки широколанцетні, загострені, завдовжки 25-65 см. Суцвіття – колосоподібна волоть, плоди зернівки. Круп'яні сорти чумизи характеризуються більш крупними зернівками. Сорти, які вирощують як кормові, називають могар [3].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Цілями дослідження були отримання ліпофільних комплексів з листя і зернівок *Setaria italica*, проведення органолептичного аналізу олії, визначення якісного складу та кількісного вмісту каротиноїдів, хлорофілів, токоферолів, жирних кислот у них.

© З.І. Омельченко, В.С. Кисличенко, 2005.

Об'єктом дослідження були ліпофільні комплекси з листя, зернівок чумизи (сировину заготовлено в серпні-вересні 2005 р. в Харківській обл.) та олія *Setaria italica*, одержана екстракційним методом і надана ТОВ "Консул" (м. Дніпродзержинськ). Олія масляниста на дотик, при нанесенні на папір залишає жирну пляму, що не зникає при нагріванні, а, навпаки, ще більше розпливається. Колір олії темно-жовтий. Запах і смак специфічні.

Ліпофільні комплекси одержували за допомогою вичерпної екстракції хлороформом у апараті Сокслета. Забарвлення ліпофільного екстракту з листя зеленого, зернівок світло-жовтого кольору обумовлене наявністю хлорофілів та каротиноїдів, тому дослідження починали саме з них. Хроматографічний аналіз цих груп речовин проводили в тонкому шарі сорбенту на пластинках "Silufol" в одно- та двомірному варіантах з використанням елюентів гексан-ацетон 6:2 (перший напрямок) і гексан-ацетон 6:4 (другий напрямок).

Локалізацію хлорофілів на хроматограмах визначали за характерним темно-зеленим забарвленням при денному світлі та яскравою червоною флуоресценцією при УФ-опроміненні.

Каротиноїди на хроматограмах при денному світлі мали вигляд жовтих та жовто-гарячих плям, а при УФ-опроміненні були коричневими. Після обробки хроматограми 2 % розчином диметиламінобензальдегіду в суміші з етанолом і хлористоводневою кислотою та нагріванні її в сушильній шафі протягом 5-7 хв при 80-90 °C плями каротиноїдів набули синьо-фіолетового забарвлення.

Для детекції токоферолів по 0,05 г ліпофільних комплексів та олії розчиняли в 1 мл хлоро-

форму в пробірках з притертою пробкою та додавали 2 мл 0,2 % розчину фосфорномолібденової кислоти у льодяній оцтовій кислоті. Інтенсивне смарагдово-зелене забарвлення, що з'являлося, свідчило про наявність токоферолів.

Як показали попередні дослідження, а також аналіз флуоресценції плям на хроматограмі, олія чумизи містить речовини, здатні до флуоресценції, які можуть відігравати роль флуоресцентних маркерів при ідентифікації рослини або препаратів, одержаних на її основі. Для поглибленого дослідження флуоресцентних компонентів ми отримали тримірні спектри флуоресценції методом тримірної скануючої спектрофлуориметрії в УФ- та видимому діапазонах спектра на спектрофлуориметрі Hitachi F4010. Вимірювання спектра проводили в діапазонах збудження і випромінювання від 300 до 750 нм, кроком 5 нм. Аналіз тримірних спектрів флуоресценції олії чумизи, а також проєкцій цих спектрів на площину ($I_{exc}:I_{em}$) в логарифмічному відношенні дозволяє зробити додаткові висновки про якісний склад олії. Так, піки в межах λ_{exc} – 320-325, 360-365 нм, λ_{em} – 360, 450 нм характерні для фосфоліпідів, які мають ароматичні групи фенольного типу в першому випадку і конденсовані ароматичні сполуки в другому. Піки в ділянці збудження флуоресценції λ_{exc} – 650 нм та випромінювання λ_{em} – 690 нм властиві суміші хлорофілів А та В.

Вміст каротиноїдів (у перерахунку на β -каротин) – 0,44 мг/мл; хлорофілів (у перерахунку на хлорофіл А) – 0,14 мг/мл.

Метод визначення жирнокислотного складу базується на перетворенні жирних кислот тригліцеридів у метилові ефіри і подальшому газохроматографічному аналізі останніх. Слід зазначити, що жирні кислоти – один із важливих компонентів ліофільних екстрактів, так як ці речовини завжди беруть участь в процесі біосинтезу жирів, входять до складу рослинної клітини. Жирні кислоти відіграють важливу роль в енергетиці живої клітини, метаболізмі стероїдних сполук, забезпечуючи фармакологічний ефект ряду лікарських препаратів, мають F-вітамінну активність. Було встановлено, що жирнокислотний склад олії *Setaria italica* представлений в основному гексадекановою

(9,0 %), октадекановою (1,1 %), октадецееновою (15,6 %), октадекадієною (59,3 %), октадекатриєною (3,6 %) кислотами. Вміст вітаміну Е (токоферолу) складає 97,0 мг%, вітаміну Д – 0,16 мг на 1 г продукту, вітаміну F – 62,9 % [1, 2].

Експериментальними дослідженнями, результати яких представлені в таблиці 1, встановлено, що у ліпофільному комплексі з листя чумизи міститься тетрадеканова (24,15 %), октадеканова (5,64 %), октадекадієнова (11,30 %), октадекатриєнова (58,92 %) кислоти [1, 2].

Жирнокислотний склад ліпофільного комплексу зернівок чумизи містить тетрадеканову (7,60 %), октадеканову (1,40 %), октадецеенову (15,75 %), октадекадієнову (73,19 %), октадекатриєнову (2,06 %) кислоти [1,2]. Таким чином, результати досліджень свідчать, що в листі чумизи переважають ненасичені жирні кислоти – октадекадієнова і октадієнова, в зернівках чумизи – октадецеенова і октадекадієнова, з насичених жирних кислот – тетрадеканова.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати фітохімічного аналізу ліпофільних комплексів та олії з чумизи свідчать про досить багатий та різноманітний склад біологічно активних речовин (жиророзчинні вітаміни, хлорофіл, ненасичені жирні кислоти). Отримані дані дають підставу для подальшого вивчення цієї рослини та дозволяють попередньо прогнозувати фармакологічні властивості майбутнього лікарського засобу [4-12].

ВИСНОВКИ. 1. Було встановлено, що жирнокислотний склад олії *Setaria italica* представлений гексадекановою (9,0 %), октадекановою (1,1 %), октадецееновою (15,6 %), октадекадієною (59,3 %), октадекатриєною (3,6 %) кислотами. Вміст вітаміну Е (токоферолу) складає 97,0 мг%, вітаміну Д – 0,16 мг на 1 г продукту, вітаміну F – 62,9 %. Вміст каротиноїдів (у перерахунку на β -каротин) – 0,44 мг/мл; хлорофілів (у перерахунку на хлорофіл А) – 0,14 мг/мл.

2. У ліпофільному комплексі з листя чумизи виявлено тетрадеканову (24,15 %), октадеканову (5,64 %), октадекадієнову (11,30 %), октадекатриєнову (58,92 %) кислоти.

Таблиця 1 – Ідентифікація жирних кислот та їх кількісний вміст у ліофільних фракціях листя і зернівок

№ за/п	Жирна кислота	Концентрація жирних кислот	
		Листя	Зернівки
1	Тетрадеканова (міримистинова) $C_{14:0}$	24,15	7,60
2	Октадеканова (стеаринова) $C_{18:0}$	5,64	1,40
3	Октадецеенова (олеїнова) $C_{18:1}$	–	15,75
4	Октадекадієнова (лінолева) $C_{18:2}$	11,30	73,19
5	Октадекатриєнова (ліноленова) $C_{18:3}$	58,92	2,06
6	Ейкозадієнова $C_{20:0}$	58,92	5,84

3. Жирнокислотний склад ліпофільного комплексу зернівок чумизи містить тетрадеканову (7,60 %), октадеканову (1,40 %), окта-

деценову (15,75 %), октадекадієнову (73,19 %), октадекатриєнову (2,06 %) кислоти.

4. Отримані результати будуть використані для стандартизації сировини.

ЛІТЕРАТУРА

1. ГОСТ 30417-96. Масла растительные. Методы определения массовых долей витаминов А и Е. – К.: Госстандарт Украины, 1998.
2. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава. – К.: Госстандарт Украины, 1998.
3. Вареница Е.Т. Чумиза. – М.: Гос. изд-во сельхоз. лит-ры, 1958. – 402 с.
4. Климов А.Н., Никульева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – С.-Пб., 1995. – 303 с.
5. Масло облепиховое. *Oleum Hippophaes* // ФС 42-1730-86. – 7 с.
6. Vishnu-Mittre Remains of rice and millet // In: H.D. Sankalia, S/B. Deo and Z.D. Ansari (Eds.). – 1969. – P. 229-236.
7. Vishwanatha J.K., Aradhva K.M. Genetic Variability in a World Collection of Germplasm of Foxtail

Millet *Setaria italica* Beauv. // Mysore J. Agril. Sci. – 1981. – **15**. – P. 234-238.

8. Vishwanatha J.K., Gajanan G.N. Nutritive value of foxtail millet. // Curr. Res. – 1979. – **8**. – P. 52-53.

9. Wet J.M.J. de Finger millet – *Eleusine coracana* (Gramineae-Eragrostidae) // In: J. Smartt and N.W. Simmonds (Eds.). – 1995. – P. 137-140.

10. Wet J.M.J. de Foxtail millet – *Setaria italica* (Gramineae-Paniceae) // In: J. Smartt and N.W. Simmonds (Eds.). – 1995. – P. 170-172.

11. Wet J.M.J. de, Pasada Rao K.E., Mangesha M.H., Brink D.E. Diversity in Kodo millet // Economic Botany 37. – 1983. – P. 159-163.

12. Wet J.M.J. de Pearl millet – *Pennisetum glaucum* (Gramineae-Paniceae) // In: J. Smartt and N.W. Simmonds (Eds.). – 1995. – P. 156-159.

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ИЗ ЛИСТЬЕВ, ЗЕРНОВОК И МАСЛА *SETARIA ITALICA*

З.И. Омельченко, В.С. Кисличенко

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

С помощью жидкостного фракционирования получены липофильные комплексы из листьев, зерновок чумизы. Масло, полученное экстракционным методом, предоставлено ТОВ "Консул" (г. Днепродзержинск). Определены их качественный состав и количественное содержание, получены трехмерные спектры поглощения и флуоресценции масла *Setaria italica*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липофильная фракция, листья и зерновки чумизы, масло *Setaria italica*, каротиноиды, токоферолы, хлорофиллы, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, качественный состав, количественное определение, спектры поглощения и флуоресценции.

PHYTOCHEMICAL STUDY OF LIPOPHILIC FRACTIONS FROM *SETARIA ITALICA* LEAVES, GRAINS, FATTY OIL

Z.I. Omelchenko, V.S. Kyslychenko

NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

By means of liquid chromatographic fractionating the lipophilic complexes from *Setaria italica* leaves, grains have been obtained. Fatty oil to be obtained by extraction method has been presented by company "Konsul" (Dniprodzerzhynsk). Their qualitative and quantitative content has been determined, the spectra of absorbtion and fluorescence of *Setaria italica* have been established.

KEY WORDS: lipophilic fraction, leaves, grains, fatty oil of *Setaria italica*, carotinoids, tocopherols, chlorophylls, saturated and unsaturated fatty acids, qualitative content, quantitative determination, spectra of absorbtion and fluorescence.

Отримано 23.03.2005 р.

Адреса для листування: В.С.Кисличенко, науково-дослідна частина, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ РІЗНИХ ГРУП БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК У КЛЕНІ ЯСЕНЕЛИСТОМУ ТА ГУСТИХ ЕКСТРАКТАХ ЙОГО КОРИ ТА ЛИСТЯ

Ю.А. Федченкова, О.П. Хворост

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Визначено вміст суми органічних кислот та аскорбінової кислоти у свіжозібраному та повітряно сухому листі клена ясенелистого, а також встановлено вміст різних груп фенольних сполук (суми окиснювальних фенолів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та катехінів) у бруньках, листі, корі, зелених плодах та густих екстрактах, що отримані з листя і кори цієї рослини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клен ясенелистий, бруньки, листя, кора, плоди, кількісний вміст органічних кислот, аскорбінової кислоти, суми окиснювальних фенолів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та катехінів.

ВСТУП. Нашу увагу привернув клен ясенелистий *Acer negundo* L. родини кленові (Aceraceae) через значну поширеність, швидкість відтворення і невибагливість, а також недостатню вивченість хімічного складу [8].

У наших дослідженнях за допомогою методів якісної хроматографії на папері та в тонкому шарі сорбенту доведено наявність органічних кислот у листі клена ясенелистого, а також гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та катехінів в усіх досліджуваних частинах рослини.

Метою нашої роботи було визначення вмісту різних груп біологічно активних сполук (такі, як сума органічних кислот, аскорбінова кислота, сума окиснювальних фенолів, сума гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, катехінів), та у різних частинах клена ясенелистого та густих екстрактах з його кори і листя.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Сировину заготовлювали протягом 2004 р. на околицях міста Харкова (кору – на початку сокоруху, бруньки – в стадії набубнявіння, листя – після повного розгортання листової пластинки, плоди – в стадії молочної стиглості), сушили до повітряносухого стану [5], подрібнювали до розміру часток, що проходять крізь сито № 1. Втрату в масі при висушуванні визначали за методикою ДФУІ видання [3]. Для встановлення кількісного вмісту окиснювальних фенолів користувалися методикою ДФ СРСР XI видання (перманганатометричне визначення рівня дубильних

речовин у рослинній сировині) [1]. Суму гідроксикоричних кислот у розрахунку на хлорогенову кислоту, суму флавоноїдів у розрахунку на рутин та суму катехінів у розрахунку на (+)-катехін визначали спектрофотометричним методом за допомогою спектрофотометра "Спекорд М 40" [3]. За методиками ДФ СРСР XI видання (ФС 38 "Плоди шипшини" [2]) визначали вміст суми органічних кислот у розрахунку на яблучну кислоту і вміст аскорбінової кислоти у свіжозібраній сировині, яку починали обробляти безпосередньо в польових умовах з подальшим продовженням роботи в лабораторії. Проводили статистичну обробку отриманих даних за загальновідомими методиками [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дані визначення вмісту суми органічних кислот та аскорбінової кислоти у свіжозібраному та повітряносухому листі клена ясенелистого наведено в таблиці 1. На органічні кислоти та аскорбінову кислоту багатше свіжозібране листя клена ясенелистого. Цей вид сировини містить органічних кислот майже втричі більше, ніж аскорбінової кислоти ($(4,44 \pm 0,01)$ та $(1,14 \pm 0,01)$ % відповідно). У процесі сушіння вміст аскорбінової кислоти знижується майже в 3,9 раза (до $(0,066 \pm 0,01)$ %), а суми органічних кислот – в 1,4 раза (до $(3,08 \pm 0,01)$ %). Таким чином, повітряносухе листя клена ясенелистого містить аскорбінової кислоти вже майже в 45 разів менше порівняно із вмістом суми органічних кислот (див. табл. 1). Резуль-

тати визначення вмісту різних груп фенольних сполук у бруньках, листі, корі, зелених плодах клена ясенелистого, густих екстрактах з його листя та кори наведено в таблиці 2. Листя, порівняно з рештою видів сировини, багатше на вміст суми окиснювальних фенолів ($6,014 \pm 0,023$ %), суми гідроксикоричних кислот ($2,332 \pm 0,010$ %) та суми катехінів ($2,218 \pm 0,010$ %). Листя містить більш ніж у 4 рази менше флавоноїдів в порівнянні з корою ($0,118 \pm 0,010$ та $0,512 \pm 0,010$ % відповідно). Бруньки містять менше сполук усіх досліджуваних груп, ніж листя (див. табл. 2). Густий екстракт з листя, порівняно з густим екстрактом з кори клена ясенелистого, містить у 2,6 рази більше суми окиснювальних фенолів,

у 3,7 рази більше суми гідроксикоричних кислот та в 10 разів більше суми катехінів. Виходячи з вищесказаного, листя клену ясенелистого та густий екстракт можуть бути джерелом отримання біологічно активних сполук, таких як гідроксикоричні кислоти, що мають широкий спектр фармакологічної активності [4, 7].

ВИСНОВКИ. 1. Вперше проведено кількісне визначення суми органічних кислот, аскорбінової кислоти у свіжозібраному та повітряносухому листі, а також суми окиснювальних фенолів, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та катехінів у бруньках, листі, корі, зелених плодах клена ясенелистого та густих екстрактах з його кори та листя.

Таблиця 1 – Вміст суми органічних кислот та аскорбінової кислоти у свіжозібраному та повітряносухому листі клена ясенелистого ($m=3$, в розрахунку на абсолютну суху речовину)

Досліджуваний об'єкт	Вміст	
	суми органічних кислот у розрахунку на яблучну кислоту	аскорбінової кислоти
Свіжозібране листя	$4,440 \pm 0,012$ $S^2 = 0,000100000$ $S_{cp.} = 0,00447213$ $\varepsilon, \% = 0,28$	$0,144 \pm 0,007$ $S^2 = 0,000030000$ $S_{cp.} = 0,00244949$ $\varepsilon, \% = 4,73$
Повітряно сухе листя	$3,080 \pm 0,012$ $S^2 = 0,000100000$ $S_{cp.} = 0,00447213$ $\varepsilon, \% = 0,40$	$0,066 \pm 0,007$ $S^2 = 0,000030000$ $S_{cp.} = 0,00244949$ $\varepsilon, \% = 10,31$

Таблиця 2 – Вміст різних груп фенольних сполук у різних частинах клена ясенелистого та густих екстрактах з кори та листя ($m=5$, $p=0,95$, у %, в розрахунку на абсолютну суху речовину)

Досліджуваний об'єкт	Вміст груп фенольних сполук			
	Суми окиснювальних фенолів (метод Ф XI видання)	Суми гідроксикоричних кислот (у розрахунку на хлорогенову кислоту) методом спектрофотометрії	Суми флавоноїдів (у розрахунку на рутин) методом спектрофотометрії	Катехінів (у розрахунку на (+)-катехін) методом спектрофотометрії
Листя	$6,014 \pm 0,023$ $S^2 = 0,000350800$ $S_{cp.} = 0,008376157$ $\varepsilon, \% = 0,3872$	$2,332 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 0,4460$	$0,118 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 8,8151$	$2,218 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 0,4690$
Густий екстракт з листя	$12,920 \pm 0,056$ $S^2 = 0,002000000$ $S_{cp.} = 0,020000000$ $\varepsilon, \% = 0,4303$	$4,380 \pm 0,104$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 0,2374$	$3,580 \pm 0,009$ $S^2 = 0,000050000$ $S_{cp.} = 0,003162278$ $\varepsilon, \% = 0,2456$	$3,120 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 0,3336$
Кора	$1,082 \pm 0,052$ $S^2 = 0,001720000$ $S_{cp.} = 0,018547237$ $\varepsilon, \% = 4,7654$	$0,218 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 4,7715$	$0,122 \pm 0,010$ $S^2 = 0,0000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 8,5261$	$0,318 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 3,271$
Густий екстракт з кори	$4,926 \pm 0,057$ $S^2 = 0,002130000$ $S_{cp.} = 0,020639767$ $\varepsilon, \% = 1,1648$	$1,186 \pm 0,007$ $S^2 = 0,000030000$ $S_{cp.} = 0,002449490$ $\varepsilon, \% = 0,5742$	$0,512 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 2,0316$	$0,318 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 3,271$
Бруньки	$2,258 \pm 0,041$ $S^2 = 0,001070000$ $S_{cp.} = 0,014628739$ $\varepsilon, \% = 1,8011$	$1,918 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 0,5423$	$0,038 \pm 0,001$ $S^2 = 0,000020000$ $S_{cp.} = 0,002$ $\varepsilon, \% = 14,632$	$0,342 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 3,0415$
Зелені плоди	$1,952 \pm 0,044$ $S^2 = 0,001270000$ $S_{cp.} = 0,015937377$ $\varepsilon, \% = 2,2698$	$0,828 \pm 0,010$ $S^2 = 0,000070000$ $S_{cp.} = 0,003741657$ $\varepsilon, \% = 1,2563$	$0,376 \pm 0,011$ $S^2 = 0,000080000$ $S_{cp.} = 0,004$ $\varepsilon, \% = 2,9574$	$0,414 \pm 0,007$ $S^2 = 0,000030000$ $S_{cp.} = 0,00244949$ $\varepsilon, \% = 1,6448$

2. Листя клена ясенелистого і густий екстракт з цієї сировини є перспективними для подальшого дослідження з огляду на вміст

суми органічних кислот, суми окиснювальних фенолів та гідроксикоричних кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 332 с.

2. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

3. Державна Фармакопея України. – Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-ше вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 С.

4. Дрогозов С.М., Слышков В.В., Сальникова С.И. Эффективность оксикоричных кислот при

токсических поражениях печени // Эксперим. и клин. фармакология. – 1993. – **56**, № 2. – С. 55-58.

5. Дудченко Л.Г., Гарник Т.П., Шураєва Т.К. Збирання фітосировини // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С.58-65.

6. Крылова Г.Д. Основы стандартизации, сертификации, метрологии: Учебник. для вузов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 1999. – 711 С.

7. Симонян А.В. Активность производных коричных кислот и новые методы их синтеза // Хим. – фар. Журнал. – 1993. – **23**, № 2. – С. 21-27.

8. <http://learnbiology.narod.ru>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАЗНЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КЛЕНЕ ЯСЕНЕЛИСТНОМ И ГУСТЫХ ЭКСТРАКТАХ ЕГО КОРЫ И ЛИСТЬЕВ

Ю.А. Федченкова, О.П. Хворост
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Определено содержание суммы органических кислот и аскорбиновой кислоты в свежесобранных и воздушносухих листьях клена ясенелистного, а также установлено содержание разных групп фенольных соединений (суммы окисляемых фенолов, гидроксикоричных кислот, флавоноидов и катехинов) в почках, листьях, коре, зеленых плодах и густых экстрактах, полученных из листьев и коры этого растения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клен ясенелистный, почки, листья, кора, плоды, количественное содержание органических кислот, аскорбиновой кислоты, суммы окисляемых фенолов, оксикоричных кислот, флавоноидов и катехинов.

DETERMINATION OF CONTENT OF DIFFERENT GROUPS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS IN ACER NEGUNDO AND DENSE EXTRACTS FROM ITS BARK AND LEAVES

Yu.A. Fedchenkova, O.P. Hvorost
PHARMACEUTICAL NATIONAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

It was determined the content of sum of organic acids and ascorbic acid in fresh and airily dry leaves of *Acer negundo* as well as the content of different groups of phenolic compounds (sums of oxydized phenols, hydroxycinnamic acids, flavonoids and catechines) in buds, leaves, bark, green fruit and dense extracts obtained from leaves and bark of this plant.

KEY WORDS: *Acer negundo*, buds, leaves, bark, fruit, quantitative content of organic acids, ascorbic acid, sum of oxydized phenols, hydroxycinnamic acids, flavonoids and catechines.

Отримано 23.03.2005 р.

Адреса для листування: Ю.А. Федченкова, пр-т Московський, 191, кв. 171, Харків, 61077, Україна.

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ПРОЛАПСОМ МАТКИ ТА СТІНОК ПІХВИ

С.С. Леуш, В.В. Мехедко, О.І. Темченко, І.М. Кліщ, С.Б. Ходаківський
 КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА

Проведено вивчення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом проміжних та кінцевих продуктів, а також рівня копонентів антиоксидантної системи (АОС) у хворих з пролапсом внутрішніх статевих органів. Виявлено зміни вмісту ПОЛ та АОС, підвищення рівня ендогенної інтоксикації, що обґрунтовує необхідність застосування відповідної корекції в післяопераційний період.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пролапс матки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

ВСТУП. Опущення і випадання внутрішніх статевих органів (ОіВВСО) – гінекологічна проблема, яка часто зустрічається в практиці лікаря акушера-гінеколога і, хоча не загрожує життю, може суттєво погіршити його якість та знизити працездатність багатьох жінок, особливо в перименопаузі та менопаузі.

У структурі гінекологічних хвороб ОіВВСО становлять до 28 % [4], а серед прооперованих жінок у гінекологічному стаціонарі на частку генітального пролапсу припадає до 15 % [5].

Хірургічне лікування, яке дозволяє повністю реабілітувати хворих з опущенням і випаданням піхви та матки, має не тільки медичне, але і соціальне значення [5]. Частота післяопераційних запальних ускладнень не має тенденції до зниження і складає від 7 до 25 % [3]. Особливу увагу слід приділяти хворим з анемією, серцево-судинною патологією, діабетом та іншими екстрагенітальними захворюваннями, оскільки вони складають групу ризику виникнення післяопераційних ускладнень. В станні роки контингент хворих, направлених на оперативне лікування, суттєво змінився: збільшилась кількість жінок похилого та літнього віку, а також хворих з екстрагенітальною патологією [7]. За сучасними даними, пролапс внутрішніх статевих органів виявлено у жінок з вираженим клітинним та гуморальним імунodefіцитом, який залежить від віку та супровідної патології [2], розладом різних ланок метаболічних процесів [8].

Мета дослідження – аналіз стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиокси-

дантної системи (АОС) у хворих на генітальний пролапс з метою їх адекватної корекції.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведено клінічне обстеження 84 хворих жінок з пролапсом матки різного ступеня. Усі вони напередодні оперативного втручання були піддані клінічному та лабораторному обстеженням. Оперативне лікування в обсязі передньої та задньої кольпоперинелеватаропластики (КПЛП) проведено 28 хворим, середній вік яких склав 48,6 року, та вагінальної гістеректомії з передньою та задньою КПЛП – 31 хворій. середній вік яких становив 51,2 року. До контрольної групи ввійшли 25 здорових жінок того ж віку.

З метою уточнення структурного складу основні показники цих груп порівнювали з аналогічними даними у контролі.

У всіх хворих з КПЛП відмічено по 2-3 супровідні соматичні захворювання (ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба, хронічний холецистит).

Відомо, що здатність організму опиратись оксидантному стресу визначається системою антиоксидантних механізмів. Групи хворих порівнювали за вихідними даними гемограми, рівнем ендогенної інтоксикації, станом ПОЛ, АОС. Дослідження показників проводили в день госпіталізації та на 5 добу післяопераційного періоду. У плазмі крові визначали вміст гідроперекисів ліпідів (ГЛ), дієнових кон'югат (ДК) [11], малонового діальдегіду (МДА) [1, 12], активність супероксиддисмутази (СОД) (С. Чевари и др., 1985). Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) визначали за Кальф-Каліфом, співвідношення нейтрофільних лейкоцитів до

лімфоцитів (Н/Л) за методикою [6], вміст відновленого глутатіону (ВГ) за методом G.L. Ellman (1959), вітамінів А та Е – флуориметричним методом [10], вітаміну С – за [9]. Отримані дані оброблено методом варіаційної статистики.

Обсяг втручання та особливості лікування в післяопераційний період (інфузійна терапія, антибіотикотерапія, антикоагулянти, мембраностабілізатори) у всіх обстежених мало відрізнялися.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведений аналіз стану ПОЛ та вмісту компонентів АОС у крові досліджуваних хворих показав, що основні досліджувані показники хворих суттєво відрізняються від таких у здорових людей (табл. 1).

Отже, порівняно з групою здорових жінок, мало місце зниження рівня неферментних компонентів антиоксидантного захисту в післяопераційний період. Так, виявлено достовірне зменшення вмісту ВГ, вітамінів Е і С та підвищення рівня ендогенної інтоксикації за Н/Л.

Аналіз стану ПОЛ до хірургічного лікування не виявив вірогідних відмінностей з аналогічними показниками у здорових жінок.

Аналіз показників метаболічних процесів після хірургічного лікування виявив накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та зниження вмісту неферментних компонентів АОС, подальше зростання рівня ендогенної інтоксикації. Так, порівняно з доопераційним рівнем збільшився вміст ДК та МДА, відбулось зменшення вмісту вітамінів Е та С, підвищився рівень ендогенної інтоксикації за Н/Л.

ВИСНОВКИ. 1. Результати аналізу різних ланок метаболічних процесів показали їх значні зміни у жінок з пролапсом внутрішніх статевих органів, які готуються до оперативного лікування, та тих, що перебувають у післяопераційному періоді.

2. Виявлені накопичення продуктів ПОЛ та дефіцит факторів АОС, зростання ендогенної інтоксикації обґрунтовують необхідність корекції цих ланок метаболізму.

Таблиця 1 – Показники ПОЛ та АОС у жінок з пролапсом матки (М±m)

Показники		Група здорових жінок, n=25	Група хворих до лікування, n=51	Група хворих після КПЛП без гістеректомії, n=28	Група хворих після піхвової гістеректомії з КПЛП, n=31
ДК, мкм/л		0,842±0,023	0,910±0,041	1,36±0,16	1,54±0,15**
ВГ, мкм/л		2,18±0,14	1,98±0,16	1,27±0,10*	1,23±0,12
МДА, мкм/л		1,03±0,08	1,09±0,06	2,21±0,15	2,38±0,12**
СОД, % блок		13,10±0,42	11,30±0,37	11,40±0,35	11,20±0,31
Вітаміни	А, мкм/л	1,65±0,12	1,41±0,14	1,42±0,15	1,45±0,16
	Е, мкм/л	5,24±0,61	4,46±0,53	4,23±0,42*	3,80±0,41**
	С, мкм/л	46,4±2,8	37,2±3,3*	35,3±3,5*	25,2±2,6**
ЛПІ		0,690±0,051	0,710±0,067	1,10±0,12	1,30±0,14
Н/Л		1,75±0,24	1,88±0,28	2,40±0,14*	2,80±0,18*

Примітка. * – різниця достовірна відносно групи здорових;

** – різниця достовірна відносно хворих до хірургічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

4. Краснопольский В.И., Радзинский В.С., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. – М.: Медицина, 1997. – С. 209–231.

5. Макаров О.В. Оперативное лечение больных с опущением и выпадением матки и влагалища // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3. – С. 59–60.

7. Оперативная гинекология / Под. ред. В.И. Кулакова. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1999. – 504 с.

3. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. – М.: МЕДпресс, 2001. – С. 268–273.

2. Григоренко А.П. Стан імунної системи у жінок з пролапсом матки та стінок піхви // Педіатрія,

акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 124–126.

8. Парпалей Є.І. Медикаментозна підготовка у передопераційному періоді у жінок, що готуються до піхвових пластичних операцій: Автореф. дис. канд. мед. Ннаук. – К., 2000. – 19 С.

6. Неудахин Е.В., Суходолова Г.Н., Кальянова Н.А. и др. Изменение соотношения форменных элементов крови при острых экзогенных отравлениях у детей // Анест. и реанимат. – 1995. – № 5. – С. 35–40.

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.

10. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флюорометрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362-365.

9. Соколовский В.В., Лебедева Л.В., Лиэлуп Т.В. О методе раздельного определения аскорбиновой, дигидроаскорбиновой и дикетоглуоновой кислот в

биологических тканях // Лаб. дело. – 1974. – № 3. – С. 160-161.

11. Folch., Lees M., Staenley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957 – **22**. – P. 497-499

12. Smith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indication of prostaglandin production by human platelets // J. Lab. Clin. Med. – 1976. – **88** (1). – P. 497-499.

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ МАТКИ И СТЕНОК ВЛАГАЛИЩА

С.С. Легуш, В.В. Мехедко, А.И. Темченко, И.Н. Клищ, С.Б. Ходаковский

КИЕВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМ. П.Л. ШУПИКА

Резюме

Проведен анализ перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию промежуточных и окончательных продуктов окисления, а также уровня факторов антиоксидантной системы (АОС) у больных с пролапсом внутренних половых органов. Обнаружено изменения содержания ПОЛ и АОС, повышение уровня эндогенной интоксикации, что обосновывает необходимость применения соответствующей коррекции в послеоперационный период.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролапс матки, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN WOMEN WITH PROLAPSE OF UTERUS AND VAGINAL WALLS

S.S. Leush, V.V. Mekhedko, O.I. Temchenko, I.M. Klisch, S.B. Khodakivsky

KYIV MEDICAL ACADEMY OF POST-GRADUATE EDUCATION BY P.L. SHUPYK

Summary

The analysis of lipid peroxidation (LPO) by content of intermediate and final products of oxidation as well as level of antioxidation system (AOS) factors has been carried out in patients with prolapse of internal genital organs. The changes of LPO and AOS content, the increase of endogenic intoxication level have been revealed. That substantiates the necessity of the using of corresponding correction in postoperative period.

KEYWORDS: uterus prolapse, lipid peroxidation, antioxidant system.

Отримано 21.03.2005 р.

Адреса для листування: О.І. Темченко, бул. Д. Галицького, 7, кв. 29, Тернопіль, 46013, Україна.

РЕАКЦІЯ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ НА ВОДНУ ДЕПРИВАЦІЮ У БІЛИХ ЩУРІВ

В.І. Швець

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

В експериментах на 46 білих щурах-самцях показано, що в умовах водного дефіциту через 48 год суттєво активується ренін-ангіотензинова система: активність реніну плазми зростає у 6,5 раза, концентрація альдостерону – в 2,1 раза. Активація антинатрійуретичної системи супроводжується активацією антидіуретичної системи – рівень вазопресину в крові підвищується у 4,8 раза. При цьому плазмова концентрація α -передсердного натрійуретичного гормону не змінюється. Після 48-годинної водної депривації зникає властива для у контрольних тварин позитивна кореляційна залежність між вмістом у крові вазопресину й активністю реніну плазми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: водний дефіцит, активність реніну плазми, альдостерон, вазопресин, α -передсердний натрійуретичний гормон, кореляція.

ВСТУП. Питання інтеграції гормональних систем контролю водно-сольового гомеостазу при екстремальних зсувах водного балансу організму має не тільки теоретичний інтерес, але й практичне значення [1, 8, 11], що зумовлено участю, за певних умов, ренін-ангіотензинової системи (РАС), альдостерону, α -передсердного натрійуретичного гормону (α -ПНУГ) і вазопресину в патологічному процесі [3, 9, 7]. При надмірній активації зазначених систем в організмі хворої людини створюється умови для порушення компенсаторних процесів зі швидким розвитком декомпенсації, що значно погіршує прогноз захворювання [4, 6, 13]. Водночас питання інтеграції гормональних факторів регуляції водно-сольового обміну (навіть у відповідь на фізіологічні стимули) на системному рівні з'ясовано недостатньо, особливо при дефіциті надходження в організм води [10, 12].

Метою роботи було з'ясувати зміни активності реніну плазми крові, плазмового вмісту альдостерону, вазопресину і α -передсердного натрійуретичного гормону за умов 48-годинної водної депривації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Роботу виконано на 46 статевозрілих білих щурах-самцях масою тіла 0,14-0,16 кг, яких утримували в станартних умовах віварію у зимовий період року (лютий) при температурі 18-20 °С на раціоні харчування з низьким вмістом натрію (пшеничне зерно). Тварини дослідної групи (22 щури) не отримували води впродовж 48 год. Щури контрольної групи (24 тварини) мали вільний доступ до води. Усі дослідження виконано відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

© В.І. Швець – к.біол.н., 2005.

Тварин виводили з експерименту шляхом забору крові з черевної аорти під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла). Для стабілізації крові використовували 3,8 % розчин натрію цитрату.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення активності реніну плазми ("SB-REN-2", CIS International, Франція), концентрацій у плазмі крові альдостерону ("SB-ALDO-2", CIS International, Франція), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і α -ПНУГ ("Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide", Peninsula Lab. Inc., США).

Екстракцію пептидних гормонів із плазми крові проводили за інструкціями фірм-виробників: застосовували твердофазовий метод екстракції на мікроколонках Amprep C18 (Amersham, Велика Британія), який дозволяє у невеликому об'ємі розчинника отримати досліджуваний фактор з виходом до 80 %. Як елюант використовували: для вазопресину – етиловий спирт, для α -ПНУГ – ацетонітрил. Визначення радіоактивності проводили на апаратних комплексах "Гамма-12", "Бета-1" (Росія).

Статистичну обробку отриманих даних з визначенням t-критерію Стюдента, кореляційний і регресійний аналіз виконували за допомогою програми "BioStat" [5].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Через 48 год водної депривації (рис. 1) активність реніну плазми крові збільшувалась з $(2,17 \pm 0,30)$ до $(14,14 \pm 1,50)$ нг/мл за 1 год ($p < 0,001$; $n=46$), тобто у 6,5 раза. Концентрація альдостерону в плазмі крові зростала з $(1,00 \pm 0,14)$ до $(2,12 \pm 0,20)$ нг/мл і перевищувала контроль у 2,1 раза ($p < 0,001$; $n=46$). Вміст у крові вазопресину підвищувався майже у 5 раза: $(4,08 \pm 0,56)$ пг/мл у контролі й $(19,89 \pm 2,20)$ пг/мл у досліді ($p < 0,001$; $n=46$). Водночас плазматичний рівень α -ПНУГ не змінювався: $(14,58 \pm 1,85)$ пг/мл у контролі й $(13,80 \pm 1,78)$ пг/мл у досліді ($p > 0,7$; $n=46$).

Отже, за умов 48-годинного дефіциту надходження в організм води у щурів активується РАС при збільшенні концентрації в плазмі крові вазопресину, тобто відбувається одночасна активація антинатрійуретичної та антидіуретичної систем. Проте рівень α -ПНУГ, який у відповідь на відносний надлишок натрію в плазмі крові мав би зростати, залишається сталим, що підтверджує пріоритет об'ємної регуляції секреції передсердних натрійуретичних пептидів [2].

У контрольних тварин між досліджуваними показниками було встановлено лише одну кореляційну залежність – між вмістом у крові вазопресину й активністю реніну плазми, яка мала позитивний характер ($r=0,685$; $p < 0,001$; $n=22$), що віддзеркалює тісний зв'язок між антинатрійуретичною та антидіуретичною системами в умовах нормального надходження в організм води при дефіциті вмісту натрію в їжі (рис. 2).

Однак після 48-годинної водної депривації у тварин дослідної групи, незважаючи на значне підвищення активності реніну плазми і вмісту в крові альдостерону та вазопресину, жодної достовірної кореляційної залежності не виявлялось. На нашу думку, це свідчить про перехід систем регуляції на автономний режим функціо-

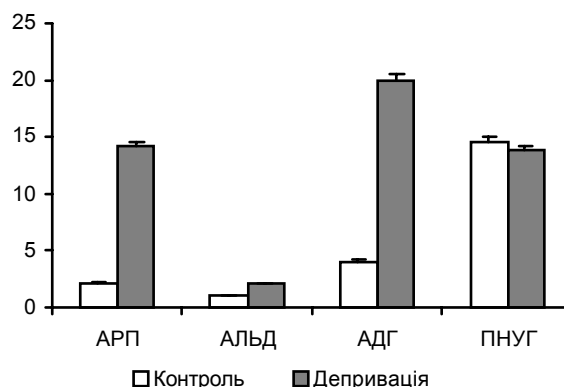


Рис. 1. Вплив 48-годинної водної депривації на активність реніну плазми (АРП, нг/мл за 1 год) і концентрації у крові альдостерону (Альд, нг/мл), вазопресину (АДГ, пг/мл) і α -передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУГ, пг/мл).

нування – кожна з них реагує на свій пріоритетний параметр гомеостазу. В результаті створюється потужний потенціал вазоконстрикції, що за умов наявності патологічного процесу на рівні серцево-судинної системи або нирок може призвести до декомпенсаційних розладів.

ВИСНОВКИ. 1. В умовах водного дефіциту в щурів через 48 год суттєво активується ренін-ангіотензинова система: активність реніну плазми зростає у 6,5 раза, концентрація альдостерону – у 2,1 раза.

2. Активація антинатрійуретичної системи поєднується з активацією антидіуретичної системи – рівень вазопресину в крові зростає у 4,8 раза. При цьому плазматична концентрація α -передсердного натрійуретичного гормону не змінюється.

3. Після 48-годинної водної депривації зникає характерна для контрольних тварин позитивна кореляційна залежність між вмістом у крові вазопресину й активністю реніну плазми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батурина Г.С., Исаева Л.Е., Ходус Г.Р. и др. Водная проницаемость базолатеральной мембраны клеток собирательных трубок наружного и внутреннего мозгового вещества почки крыс в условиях дегидратации и при действии десмопрессина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – **90**, № 7. – С. 865-872.
2. Вандер А. Физиология почек. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
3. Визир А.Д., Березин А.Е. Особенности нейрогуморальной активации у больных застойной сердечной недостаточностью при длительном применении энalapрила. Результаты исследования случай – контроль // Праці Української науково-практичної конференції "Сучасні проблеми кардіо-

логії та ревматології – від гіпотез до фактів". – К.: Моріон, 2001. – С. 102.

4. Воронков Л.Г., Сердюк Т.Е., Рябенко Д.В., Парашенюк Л.П. Сравнительная оценка клинико-гемодинамических эффектов метопролола (корвинтола) и его сочетания с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента у больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 4. – С. 57-59.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
6. Коломиец В.В., Бобрышев К.А., Хорунжая Л.В. Влияние метапролола на водно-электролитный баланс у больных с хронической сердечной недостаточностью, получающих блокаторы ренин-ангио-

тензиновой системы // Праці Української науково-практичної конференції "Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів". – К.: Моріон, 2001. – С. 105.

7. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с.

8. Моруков Б.В., Носков В.Б., Ларина И.М., Наточин Ю.В. Водно-солевой обмен и функция почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – **89**, № 3. – С. 357-367.

9. Ситникова М.Ю., Беляева О.Д., Сычева Ю.А. и др. Гемодинамика и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности // Кардиология. – 2000. – **40**, № 1. – С. 34-38.

10. Соленов Е.И., Батурина Г.С. Нестеров В.В. и др. Влияние дегидратации и dDAVP на проницаемость для воды базолатеральной мембраны клеток эпителия собирательных трубок почки // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – **88**, № 3. – С. 387-395.

11. Цзе Гао, Шахматова Е.И., Наточин Ю.В. Исследование реакции почек на водную нагрузку и вазопрессин при нормальном кормлении и натошак // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – **90**, № 2. – С. 202-211.

12. Christensen B.M., Wang W., Frokiaer J., Nielsen S. Axial heterogeneity in basolateral AQP-2 localization in rat kidney: effect of vasopressin V2-receptor activation and deactivation // Amer. J. Physiol. – 2003. – **284**. – P. F701-F717.

13. Hebert L.A., Falkenhain M.E., Nahman J.N.S. et al. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy // Amer. J. Nephrol. – 1999. – **19**, № 1. – P. 1-6.

РЕАКЦИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА НА ВОДНУЮ ДЕПРИВАЦИЮ У БЕЛЫХ КРЫС

В.И. Швец

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

В экспериментах на 46 белых крысах-самцах показано, что в условиях водного дефицита через 48 часов существенно активируется ренин-ангиотензиновая система: активность ренина плазмы возрастает в 6,5 раза, концентрация альдостерона – в 2,1 раза. Активация антинатрийуретической системы сопровождается активацией антидиуретической системы – уровень вазопрессина в крови повышается в 4,8 раза. При этом плазменная концентрация α -предсердного натрийуретического гормона не изменяется. После 48-часовой водной депривации исчезает присутствующая у контрольных животных позитивная корреляционная зависимость между содержанием в крови вазопрессина и активностью ренина плазмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: водный дефицит, активность ренина плазмы, альдостерон, вазопрессин, α -предсердный натрийуретический гормон, корреляция.

REACTION OF HORMONAL SYSTEMS REGULATING THE WATER-SALT METABOLISM ONTO THE WATER DEPRIVATION IN ALBINO RATS

V.I. Shvets

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

In experiments on 46 male albino rats it was proved that water deficiency during 48 hours activates significantly renin-angiotensin system: plasma renin activity and aldosterone concentration accordingly increase in 6,5 and 2,1 times. Activation of antisodiumuretic system is followed by activation of antidiuretic system – vasopressin blood level increases in 4,8 times. Plasma concentration of α -atriumuretic hormone is stable. After 48 hours of water deprivation disappears the positive correlation between vasopressin blood concentration and plasma renin activity.

KEY WORDS: water deficiency, plasma renin activity, aldosterone, vasopressin, α -natriumuretic hormone, correlation.

Отримано 15.03.2005 р.

Адреса для листування: В.І. Швець, вул. Чапаєва, 43А, кв. 48, Чернівці, 58022, Україна.

ЧАСТОТНИЙ РОЗПОДІЛ ГРУП КРОВІ СИСТЕМ АВ0 І RH У ЛЮДЕЙ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРАМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

І.Б. Чень

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. ВОЛОДИМИРА ГНАТЮКА

Вивчали групи крові систем АВ0 і Rh у хворих із злоякісними пухлинами різної локалізації (n=978). Встановлено, що А група крові частіше зустрічається у хворих на рак молочної залози, шкіри, органів сечовидільної системи, лімфогранулематозу та інших локалізацій; О і А – на рак шлунка, кишечника, яєчників; О – на рак легень і чоловічих статевих органів; АВ і О – на рак матки. При цьому, незалежно від локалізації захворювання, відмічають зменшення кількості Rh-негативних хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: групи крові системи АВ0 і Rh, рак, онкологічні захворювання.

ВСТУП. Вважають, що наявність у людини тієї чи іншої групи крові визначає її генетичну схильність або опірність до розвитку захворювань [6]. Особливої уваги у цьому відношенні потребують онкологічні захворювання, бо їх кількість серед населення в останні роки зростає.

Зв'язок між групами крові системи АВ0 і злоякісними пухлинами досліджується протягом тривалого часу. Наприклад, встановлено кореляцію між А групою крові та захворюваннями на рак шлунка [9]. Щодо інших локалізацій раку дані різних авторів є суперечливими [1-5, 7, 10-12]. Публікацій, присвячених вивченню резус-фактора у ракових хворих є недостатньо. Слід зазначити, що в Україні проведено лише одиничні дослідження у цьому напрямку [2, 5, 7, 10-12].

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження стало вивчення особливостей розподілу груп крові системи АВ0 і Rh серед хворих із злоякісними пухлинами різної локалізації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчали 978 історій хвороб пацієнтів, які перебували на лікуванні в Тернопільському обласному онкологічному диспансері протягом 2000-2003 рр. Зазначали групу крові систем АВ0 і Rh, стать, локалізацію захворювання. Контролем служили 1804 здорових людей м. Тернополя та області (аналізували індивідуальні медичні картки). Результати обробляли статистично.

© І.Б. Чень, 2005.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Розподіл груп крові в онкологічних хворих (сумарно) в загальному відповідає характеру розподілу їх у населення. Однак серед хворих відмічають зростання числа осіб з О(I) і А(II) групами та значне (майже у 2 рази) зменшення кількості Rh-негативних осіб (табл. 1).

Вивчення частоти груп крові системи АВ0 і резусу у із хворих злоякісними новоутвореннями різних органів і систем, порівняно з контролем (див. табл. 1), показало, що серед хворих на рак молочної залози, шкіри, сечовидільної системи, лімфогранулематоз та інших локалізацій відмічається зростання А фенотипу (на 3,49-9,06 %); на рак легень і чоловічих статевих органів – О (на 6,47-14,17 %); на рак шлунка, кишечника, яєчників – О і А (на 4,77-7,95 і 6,36-9,76 % відповідно); на рак матки – АВ і О (на 4,9 і 1,8 %). При цьому в усіх клінічних групах спостерігається зниження кількості резус-негативних осіб.

У таблиці 2 наведено результати обчислення величини відносного ризику захворюваності людей з А і О групами крові.

Аналіз розподілу за групами крові системи АВ0 залежно від статі (табл. 3) показав, що у жінок, хворих на рак шкіри, кишечника, найбільше представлена вибірка А групи крові, а у хворих чоловіків – О групи крові. У клінічній групі "Інші локалізації" серед чоловічої і жіночої статі з неоднаковою частотою зустрічаються А і АВ фенотипи, а у хворих з лімфограну-

Таблиця 1 – Розподіл груп крові системи АВ0 серед хворих на рак різної локалізації і здорових людей

Захворювання	Резус-фактор	N	Група крові, %			
			0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Усього хворих (сумарно)		978	33,44	43,15	15,54	7,87
	Rh+	837	83,49	86,26	86,84	83,31
	Rh-	141	16,51	13,74	13,16	11,69
Рак легень		94	37,23	38,30	15,96	8,51
	Rh+	80	80,00	88,89	80,00	100,0
	Rh-	14	20,00	11,11	20,00	–
Рак шлунка		31	38,71	48,39	9,68	3,22
	Rh+	29	91,67	93,33	100,0	100,0
	Rh-	2	8,33	6,67	–	–
Рак кишечника		91	36,26	49,45	9,89	4,40
	Rh+	71	72,73	80,00	88,89	75,00
	Rh-	20	27,27	20,00	11,11	25,00
Рак молочної залози		177	29,94	44,63	16,95	8,48
	Rh+	161	94,34	89,87	86,67	93,33
	Rh-	16	5,66	10,13	13,33	6,67
Рак матки		86	32,56	36,05	17,44	13,95
	Rh+	74	82,14	83,87	100,0	83,33
	Rh-	12	17,86	16,13	–	16,67
Рак яєчників		76	35,53	46,05	13,16	5,26
	Rh+	70	88,89	100,0	80,00	75,00
	Rh-	6	11,11	–	20,00	25,00
Рак чоловічих статевих органів		69	44,93	31,89	75,94	7,25
	Rh+	61	83,87	95,45	90,91	80,00
	Rh-	8	16,13	4,55	9,09	20,00
Рак органів сечовидільної системи		80	28,75	48,75	15,00	7,5
	Rh+	67	95,65	74,36	91,67	83,33
	Rh-	13	4,35	25,64	8,33	16,67
Рак шкіри		88	31,82	43,18	17,05	7,95
	Rh+	70	67,86	86,84	80,00	85,71
	Rh-	18	32,14	13,16	20,00	14,29
Лімфогранулематоз		34	26,47	44,12	20,59	8,82
	Rh+	28	77,78	80,00	85,71	100,0
	Rh-	6	22,22	20,00	14,29	–
Інші локалізації раку		152	31,58	44,08	16,45	7,89
	Rh+	126	81,25	82,09	84,00	91,67
	Rh-	26	18,75	17,91	16,00	8,33
Контрольна група (здорові жителі м. Тернополя та області)		1804	30,76	39,69	19,79	9,76
	Rh+	1325	76,40	71,65	71,65	68,18
	Rh-	479	23,60	28,35	28,35	31,82

Таблиця 2 – Відносна захворюваність людей з А і 0 групами крові

Захворювання	N	Групи крові, які порівнюємо		Коефіцієнт відносної захворюваності
		A : 0	0 : A	
Рак легень	94	–	35:36	1,25
Рак шлунка	31	–	12:15	1,03
Рак кишечника	91	45:33	–	1,05
Рак молочної залози	177	79:53	–	1,15
Рак яєчників	76	35:27	–	1,00
Рак чоловічих статевих органів	69	–	31:22	1,81
Рак органів сечовидільної системи	80	39:23	–	1,32
Рак шкіри	88	38:28	–	1,05
Лімфогранулематоз	34	15:9	–	1,29
Інші локалізації раку	152	67:48	–	1,08

лематозом відмічаються значні відмінності у розподілі всіх чотирьох фенотипів.

Слід зазначити, що при вивченні поширення груп крові системи АВ0 серед жінок і

чоловіків усіх гено-географічних зон України відмінностей у розподілі не було виявлено [9].

Враховуючи відмінності у розподілі груп крові серед онкохворих жіночої і чоловічої статі,

Таблиця 3 – Розподіл груп крові системи АВО у хворих жінок і чоловіків

Захворювання	N	Група крові, %			
		0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Всього	526	30,23	45,25	15,78	8,74
жінки	452	37,17	40,71	15,26	6,86
чоловіки					
Рак шкіри	47	23,41	51,06	17,02	8,51
жінки	41	41,46	34,15	17,07	7,32
чоловіки					
Рак кишечника	44	31,82	54,54	9,09	4,55
жінки	47	40,43	22,68	10,64	4,25
чоловіки					
Лімфогранулематоз	18	22,22	61,11	11,11	5,56
жінки	16	31,25	25,00	31,25	12,50
чоловіки					
Інші локалізації раку	54	31,48	38,89	16,67	12,96
жінки	98	31,63	46,94	16,33	5,10
чоловіки					

можна припустити, що зростання частоти 0 групи крові у хворих на рак легень і шлунка відбувається за рахунок хворих чоловіків, бо жінки цими захворюваннями уражуються значно рідше (в нашому дослідженні при раці легень $n_{\text{ж}}=6$, $n_{\text{ч}}=88$; при раку шлунка $n_{\text{ж}}=8$, $n_{\text{ч}}=23$).

ВИСНОВКИ. На основі проведеного дослідження можна вважати, що люди з А групою крові мають більшу схильність захворіти

на рак кишечника, молочної залози, органів сечовидільної системи, шкіри, лімфогранулематозом та інших локалізацій пухлин, а з 0 групою крові – на рак чоловічих статевих органів, легень і шлунка. У чоловіків з 0 групою крові ризик захворіти на злоякісне захворювання більший, ніж у жінок з цією ж групою крові. Особи з резус-позитивним фактором частіше піддаються злоякісним захворюванням незалежно від локалізації пухлини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бадретдинов М.А., Федорова З.И., Воробьев А.С., Лагутина А.В. Группы крови системы АВ0 и заболеваемость некоторыми злокачественными опухолями // Диагностика и лечение опухолей органов пищеварения: Тез. докл. – Уфа, 1988. – С. 121-124.
2. Войтенко А.В., Полюхов А.М., Колодченко В.П., Рудакова Н.И. Группы крови АВ0 и злокачественные новообразования // Генетика. – 1977. – **13**, № 1. – С. 165-167.
3. Герасимова Н.Д. Распределение эритроцитарных аллоантигенов и антител у онкологических больных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2003. – 20 с.
4. Голубцов В.И., Ключко С.В. Группы крови и некоторые онкологические заболевания человека // Морфология, клиника, диагностика и лечение передопухолевых процессов и опухолей: Сб. научн. тр. – Краснодар, 1986. – С. 24-28.
5. Гнедкова И.А., Лисяный Н.И. Распределение групп крови системы АВ0 у нейроонкологических больных // II Украинский съезд гематологов и трансфузиологов: Тез. докл. – К., 1986. – **1**. – С. 186-187.
6. Дизик Г.М. Структурно-функціональні особливості ізосерологічної системи груп крові АВ0(Н) як

складової частини імунного гомеостазу людини // Імунологія та алергологія. – 2001. – № 1. – С. 36-39.

7. Живецкий А.В., Андрусенко В.А., Боднар Г.В. Группы крови и заболеваемость злокачественными опухолями // Врач. дело. – 1976. – № 6. – С. 107-109.

8. Карпушин В.П., Белинская Н.В., Евтушенко Н.Н. и др. Группы крови системы АВ0 у больных опухолями женской половой сферы // Вопросы онкологии. – 1981. – **27**, № 3. – С. 81.

9. Тимошенко Л.И. Распространенность групп крови системы АВ0 и Rho(D)-фактора на территории Украинской ССР // Гематология и переливание крови. – К., 1987. – Вып. 22. – С. 81-85.

10. Туманов А.К., Томилин В.В. Наследственный полиморфизмизоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. – М.: Медицина, 1969. – 435 с.

11. Михайличенко В.А. Группы крови системы АВ0 у больных на рак поджелудочной железы // Вопросы онкологии. – 1976. – **22**, № 12. – С. 72-73.

12. Пелешук А.П., Никула Т.Д., Кушнирук Ю.И. Частота групп крови системы АВ0 и резус при язвенной болезни и злокачественных новообразованиях // Врач. дело. – 1971. – № 6. – С. 26-28.

ЧАСТОТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП КРОВИ СИСТЕМЫ АВ0 И RH У ЛЮДЕЙ С ЗЛОКАЧЕТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

И.Б. Чень

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. ВЛАДИМИРА ГНАТЮКА

Резюме

Изучали группы крови систем АВ0 и Rh у больных с злокачественными опухолями различной локализации (n=978). Установили, что А группа крови чаще встречается у больных на рак молочной железы, кожи, органов мочевой системы, ЛГМ и других локализаций; 0 и А – на рак желудка, кишечника, яичников; 0 – на рак легких и мужских половых органов; АВ и 0 – на рак матки. При этом, независимо от локализации болезни, отмечается уменьшение количества Rh-отрицательных больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: группы крови систем АВ0 и Rh, рак, онкологические заболевания.

FREQUENCY DIVISION OF THE BLOOD GROUPS OF THE SYSTEMS AB0 AND RH OF THE PEOPLE WITH MALIGNANT TUMOURS OF DIFFERENT LOCALIZATION

I.B. Chen

TERNOPIL NATIONAL PEDAGOGICAL UNIVERSITY BY V. HNATYUK

Summary

In the course of the research the blood groups AB0 and Rh of the patients with malignant tumours of different localization have been studied. We have concluded that A blood group is more typical for the patients with breast cancer, skin cancer, urinary system cancer and those of the other localizations; 0 and A – for the patients with gastric cancer, intestine cancer, ovarian cancer; 0 – lung cancer and cancer of the masculine genitals; AB and 0 – for uterus cancer. Irrespective of the localization of the disease we have noticed the reducing of amount of Rh-negative patients.

KEY WORDS: blood group of the systems AB0 and Rh, cancer, oncological diseases.

Отримано 08.04.2005 р.

Адреса для листування: І.Б. Чень, Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка, Тернопіль, 46000, Україна.

**Для отримання оперативної інформації звертайтеся
до нашої сторінки в Інтернеті:
www.tdmu.edu.te.ua**

ВИКОРИСТАННЯ КОНЮШИНИ ЛУГОВОЇ ЯК ПЕРСПЕКТИВНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

П.Г. Лихацький, Л.С. Фіра

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

У статті наведено літературні дані про умови зростання, поширення, морфо-анатомічну характеристику, хімічний склад та використання в медицині конюшини лугової. Відмічено її сечогінні, ранозагоювальні, відхаркувальні та в'язучі властивості конюшини. Звернуто увагу на субстанції, які виготовляють з даної рослини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: конюшина лугова, біологічно активні речовини, настойка, біологічно активні добавки.

Конюшина лугова – *Trifolium pratense* L.

Родина Бобові – *Fabaceae*

Конюшина лугова відома з давніх-давен як добрий медонос, що дає один з найкращих сортів меду. Рослина введена в культуру і використовується як кормова рослина, фіксатор азоту, а також це ще і лікарська рослина.

Лікувальні властивості конюшини вперше згадуються в рукописах Абу Алі Ібн-Сіна. Він використовував сік свіжої трави як ранозагоювальний засіб при золотусі, відвар з трави – як сечогінний засіб при захворюваннях нирок [2, 14].

У наш час багато дослідників повертаються до цієї простої, на перший погляд, рослини. Вивчають її хімічний склад, виділяють біологічно активні речовини та досліджують їх властивості в біологічних експериментах.

Конюшина лугова належить до родини Бобові (*Fabaceae*). Це багаторічна трав'яниста рослина висотою 15-40 см зі стрижневим коренем. Стебла переважно в кількості 2-5, висхідні, розсіяно-волосисті. Листки трійчастоскладні, нижні – на довгих, верхні – на коротких черешках, листочки нижніх листків зворотно-яйцеподібні, верхні овальні або яйцеподібні, знизу зазвичай більш опушені. Квітки лілово-червоні, рідше темно-пурпурові або білі, зібрані в кулеподібні суцвіття (головки). Суцвіття знизу огорнуте верхніми листками та їх розширеними прилистками. Квітки неправильні, довжиною 11-14 мм, сидячі. Віночок в основі зростається з тичинковою трубкою; 9 тичинок зрослих і 1

вільна. Плід – односім'яний яйцеподібний біб, насіння яйцеподібне, сплюснуте, жовтувате або бурувате [1, 4]. Цвіте рослина у травні-вересні. Конюшина створює стійкий покрив. Широко розповсюджена в Європейській частині Росії, на Україні, в Сибіру, на Кавказі, Далекому Сході та в Середній Азії по луках, полянах, у зарослях кущів та на окраїнах лісів [5, 12].

Рослина, як правило, обживає ґрунти, збагачені кальцієм, фосфором та калієм. Протягом багатьох років конюшина відома як цінна кормова культура. Її трава досить багата білком. За вмістом незамінних амінокислот (лізин, метіонін, триптофан) вона значно перевищує всі злакові трави, а за кількістю цистеїну, триптофану, лейцину – зерно кукурудзи та вівса [3, 23].

З лікувальною метою використовують квіткові головки та листки.

Листки конюшини містять аспарагін, тирозин, гіпоксанти та ксанти, аскорбінову кислоту, пігменти [7, 21]. Головки використовують разом із верхніми листками, які зібрані під час цвітіння (з весни до осені). Запах відсутній, смак слабкий, в'язучий. Квітки та листки червоної конюшини з давніх часів використовуються травниками як джерело багатьох мікро- та макроелементів (магнію, кальцію, хрому, заліза, міді, фосфору), а також вітамінів А, С та комплексу вітамінів В.

У квітках конюшини лугової виявлено глікозиди трифолін та ізотрифолін, смоли та 0,03 % ефірної олії, алкалоїди, жирну олію, ізофлавоноїди, кумарини (кумєстрол, кумаринова кислота), трифолезин (виявляє фунгіцидну актив-

© П.Г. Лихацький, Л.С. Фіра – д.біол.н., 2005.

ність), сполуки, які мають естрогенні властивості, вітаміни (аскорбінова кислота, каротин, вітамін Е, вітаміни групи В) [8, 9, 20].

Трава конюшини містить кумаринову та саліцилову кислоти, фітостерини, вітаміни Е, С, каротин, метиловий ефір кверцетину, ізорамнетил, тирозин, ситостероли. До складу висушених суцвіть рослини входять ефірна олія, глікозиди, органічні кислоти, вітаміни С, К та В1, В2 [9, 10, 17].

З коріння конюшини виділений трифолезин (протигрибкова речовина) [11].

Таким чином, різноманітність хімічного складу конюшини лугової зумовлює різні її властивості та вплив на організм, що здавна використовують в народній медицині [6, 13].

Травники відвар суцвіть конюшини застосовують як ранозагоювальний, в'яжучий засіб для лікування легеневих, ниркових захворювань, бронхіальної астми, злоякісних пухлин, атеросклерозу, зовнішньо – при опіках, у вигляді присипок – при нарівах. Настій з квіток використовують для лікування гіпертонії, при головному болю. Листяні верхівки, зібрані в період цвітіння, застосовують при атеросклерозі з нормальним артеріальним тиском, що супроводжується шумом у вухах та головним болем [12, 13, 22].

У літературі є дані про використання квіток конюшини як відхаркувального, пом'якшувального, сечогінного, потогінного, протизапального та антисептичного засобу [14, 19, 21, 23].

Подрібнені, обварені кип'ятком листки народна медицина рекомендує прикладати до загноєних виразок, опіків, ран.

Сік конюшини втирають у корінці волосся з метою сповільнення їх посивіння.

Народна медицина квітки та траву використовує при запаленнях гортані, епідемічному паротиті, ангіні, а також при лихоманці та малярії [19, 23].

Настій листя покращує апетит. Настій із суцвіть рекомендується в народі при кон'юктивах, ларингітах. При втраті сил його засто-

совують як тонізуючий засіб. Він знаходить застосування при анеміях, жовтяниці. Болетамувальні властивості настою проявляються при ревматизмі, кишкових та ниркових коліках, болісних менструаціях [13, 15, 18].

Із суцвіть конюшини виготовляють мазь, яка проявляє позитивний вплив на організм при ракових пухлинах. Червона конюшина відома як онкопротектор, активно рекомендується при ракові молочної залози, яєчників, лімфатичної системи. Використовується для лікування ракових пухлин у 33 країнах світу [16].

Широкий спектр дії біологічно активних речовин із конюшини лугової спонукав медиків, фармацевтів та біологів створювати лікарські засоби на їх основі. Отримано перші ефективні середники: Ред Кlover та Кlover [17].

Кlover захищає організм від токсичних хімічних речовин, очищає кров, лімфу, шкіру, сприяє підвищенню імунітету. Використовують для збалансування раціону харчування.

Ред Кlover – м'яка за своєю дією біологічно активна добавка, яка чудово підходить для збалансування навіть дитячого харчування. Використовують як добавку до їжі по 1 капсулі 3 рази на день під час приймання їжі (для дорослих). Добавка дозволена до застосування Міністерством охорони здоров'я РФ [18].

Виходячи з наведеного огляду літератури, можна передбачити, що потенційні можливості конюшини лугової дуже великі. Це спонукає дослідників до виділення біологічно активних речовин з рослини, створення на їх основі нових субстанцій, які могли б проявити ефективний вплив на організм людини за різних патологічних станів, а також в умовах складної екологічної ситуації, яка склалася останнім часом у довкіллі [22].

Конюшина лугова привернула нашу увагу як перспективний антиоксидантний засіб у зв'язку з достатнім вмістом у її складі вітамінів, мікроелементів та флавоноїдів, що і стане предметом наступних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаскин В.С., Барабанов Е.И. Динамика морфо-анатомических признаков надземных частей растений некоторых видов рода Клевер (*Trifolium* L.) в ходе онтогенеза / Фармация. – 1992. – № 6. – С. 30.
2. Бабаскин В.С., Киселевский М.В., Добрянский В.С. Антиаритмические свойства суммы флавоноидов клевера лугового (*Trifolium pratense* L.) // Фармация. – 1992. – № 3. – С. 65.
3. Бензель Л.В., Олійник П.В., Бабій В.Є. та ін. Харчові лікарські рослини в медицині та кулінарії. Фітодовідник. – Львів: Галицька Видавнича Спілка,

2004. – 292 с.

4. Бензель Л.В., Олійник П.В., Грицик А.Р. та ін. Лікування соками рослин. Фітодовідник. – Івано-Франківськ: Видавництво ІФДМА. – 2003. – 180 с.
5. Гродзинський А.М. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. Головна редакція Київської Радянської Енциклопедії ім. Бажана, 1991.
6. Гур'янов Б.М., Даниленко В.С., Омеляненко З.П. Фітотерапія в Україні. – 1998. – № 2. – С. 26.
7. Жогло Ф.А., Попович В.П., Олійник П.В. Вітаміноносні лікарські рослини: Довідник. – Львів: Світ,

1992. – С. 92-93.

8. Кисліченко В.С., Вороніна Л.М. Виділення флавоноїдів з листя винограду та вивчення біологічної активності сумарного поліфенольного комплексу на їх основі // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 3. – С.87.

9. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. – 2002. – № 2. – С.8.

10. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды. – Харьков, 1995. – 56 с.

11. Лутцева А.И., Маслов Л.Г. Содержание витаминов А и Д в рыбьем жире // Фармация. – 2003. – № 2. – С. 10.

12. Максютин Н.П. Растительные лекарственные средства // Фармацевт. журнал. – 1996. – № 3. – С. 190, 252.

13. Максютин Н.П., Пилипчук Л.Б. Лікарські та харчові рослини як засоби протирадіаційного захисту // Фармацевтичний журнал. – 1996. – № 2. – С. 42.

14. Олійний П.В., Бензель Л.В., Сятиня М.Л. Лікарські рослини. Фітотерапевтичний довідник. К.: Рідний край, 1999. – 320 с.

15. Слеува Е.К., Жукович Е.Н., Шарикова Л.А. Оценка содержания суммы флавоноидов в настойке

календулы // Фармация. – 2003. – № 1. – С.13.

16. Сур С.А., Гриценко О.В. Проблеми та перспективи розробки та впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження // Ліки України. – 2002. – № 4 (57). – С. 47-49.

17. Талатова С.В., Попова Т.П., Фурса М.Ф. Сировина, препарати та їх якість // Фармацевт. журнал. – 1995. – № 3. – С. 69.

18. Чекман І.С. Флавоноїди – клініко-фармацевтичний аспект // Фітотерапія в Україні. – № 2. – 2000. – С. 3.

19. Ускова С.І., Ковальов В.М., Сумська Н.Р. Лікарські засоби рослинного походження, що використовуються при захворюванні органів дихання, та їх технологія // Фармацевт. журнал. – 1996. – № 1. – С. 14.

20. Фоженкова Т.А., Николаев С.М., Самбуева З.Г. Желчегонное действие экстракта клевера лугового (*Trifolium lupinaster* L.) // Фармация. – 1992. – № 4. – С. 47.

21. Фомичева Е.А., Костеникова З.П. Изучение компонентного состава флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в гомеопатических настойках чистотела большого хроматографическими методами // Фармация. – 2001. – № 3. – С. 17.

22. http://med-lib.ru/encik/rastn/10/klever_lug.shtml. Клевер луговой.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО КАК ПЕРСПЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

П.Г. Лихацкий, Л.С. Фира

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В статье приведены литературные данные об условиях роста, распространения, морфо-анатомической характеристике, химическом составе и использовании в медицине клевера лугового. Отмечены его мочегонные, ранозаживляющие, отхаркивающие и вяжущие свойства. Обращено внимание на субстанции, которые изготовляют из данного растения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клевер луговой, биологически активные вещества, настойка, биологически активные добавки.

APPLICATION OF TRIFOLIUM PRATENSE AS A PERSPECTIVE MEDICAL MEANS

P.H. Lykhatsky, L.S. Fira

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.Y. HORBACHEVSKY

Summary

Literary data concerning terms of growth, distribution, morphologic and anatomic description, chemical composition and use in medicine of clover are pointed in the article. Diuretic, wound-healing, expectorant and astringent properties of clover are marked. Attention is paid to the substances manufactured from the given plant.

KEY WORDS: *Trifolium pratense* L., biologically active matters, tincture, biologically active additions.

Отримано 25.04.2005 р.

Адреса для листування: П.Г. Лихацький, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.