

Академія медичних наук України

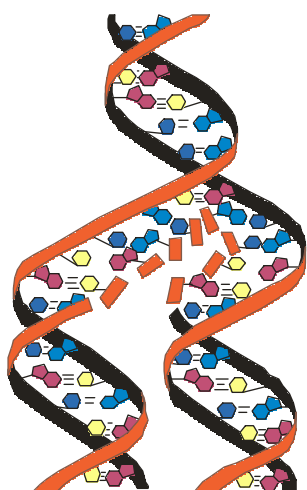
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

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

3 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

- Щокіна К.Г., Лящева О.А.* (Харків) ПОРІВНЯННЯ АНТИАЛТЕРАТИВНОЇ ДІЇ СУЧАСНИХ І ПЕРСПЕКТИВНИХ ІПЗЗ ПРИ КСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МІОКАРДИТІ У ЩУРІВ 5
- Загайко А.Л., Вороніна Л.М., Стрельченко К.В., Красова Н.С.* (Харків) ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ 11
- Парченко В.В., Буряк В.П., Панасенко О.І., Книш Є.Г.* (Запоріжжя) ОПТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕЛЕКТРОННИХ СМУГ ВБИРАННЯ (ОХЕСВ) 5-ФУРИЛ-2-ІЛ-4-ФЕНІЛ-2,4-ДИГІДРО-(1,2,4)-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ-ТІООЦТОВОЇ КИСЛОТИ 17
- Акрамова Г.С., Саатов Т.С., Хайдарова Ф.А., Саїдова С.Х.* (Ташкент) ГЛІКОСФІНГОЛІПІДИ ЯК МАРКЕРИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕЙРОПАТІЙ 22
- Гурінович Х.Є.* (Львів) ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЕКСКРЕЦІЇ КРЕАТИНІНУ ПІД ВПЛИВОМ РУХЛИВИХ ІГОР У ГЛУХИХ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ 28
- Лихацька Г.В.* (Тернопіль) ЗМІНИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ СЕЛЕНОВМІСНИМ ПРЕПАРАТОМ "ТРИОВІТ" У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНУ ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ З МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ ПЕЧІНКИ 32
- Тофан І.П.* (Тернопіль) ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ПІСЛЯІНФАРКТНОМУ СИНДРОМІ 36
- Іншина Н.М., Каліман П.А.* (Харків) 5-АМІНОЛЕВУЛІНАТСИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ І ВМІСТ ДЕЯКИХ ГЕМОПРОТЕЇНІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ХЛОРИДІВ КАДМІЮ І МЕРКУРІЮ 40
- Варецька Т.В., Метеліцина І.П., Кудинів С.О., Петрецька О.С.* (Київ, Одеса) ВПЛИВ ГЕНТАМІЦИНУ НА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ФІБРИНОВОГО КЛЕЮ ІN VITRO 44
- Губський Ю.І., Нікітін В.О., Коваленко С.І., Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Авраменко А.І., Марченко О.М.* (Київ, Запоріжжя) ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНТИРАДИКАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІЗ КВАНТОВОХІМІЧНИМИ ТА ІНШИМИ ПАРАМЕТРАМИ СІРКОВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ 49
- Левицький П.Р., Гнатюк М.С.* (Тернопіль) ВПЛИВ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-БІОХІМІЧНІ ПРОЯВИ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ 54
- Андрейчин С.М., Лихацька Т.В.* (Тернопіль) КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ОЦІНКА СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГАСТРОДУОДЕНІТАХ І ПАНКРЕАТИТАХ 58
- Бережна Л.Г., Коваленко В.М., Вороніна А.К., Шаяхметова Г.М., Волошина О.С.* (Київ) ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІВІТАМІННОЇ КОМПОЗИЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ІЗОНІАЗИДУ ЩУРАМ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛКОГОЛІЗМОМ 61

Contents

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Shchokina K.H., Lyashcheva O.A.* (Kharkiv) COMPARISON OF ANTIALTERATIVE EFFECT OF MODERN AND PERSPECTIVE NSAIDS IN THE MODEL OF ISADRINE MYOCARDITIS IN RATS 5
- Zahayko A.L., Voronina L.M., Strel'chenko K.V., Krasova N.S.* (Kharkiv) LIPID METABOLISM CHANGES IN LIVER OF SYRIAN HAMSTERS UNDER EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME 11
- Parchenko V.V., Buryak V.P., Panasenko O.I., Knysh Y.H.* (Zaporizhzhia) OPTICAL CHARACTERISTICS OF ELECTRONIC ABSORPTION BANDS (OCHEBA) OF 5-FURIL-2-IL-4-PHENYL-2,4-DIHYDRO-(1,2,4)-TRIAZOLE-3-ITHIOACETIC ACID 17
- Akramova H.S., Saatov T.S., Khaydarova F.A., Saidova S.Kh.* (Tashkent) GLYCOSPHINGOLIPIDS AS MARKERS OF DEVELOPMENT OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHIES 22
- Gurinovich H.Y.* (Lviv) THE INTERELATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT INDICES AND KREATYNIN EXCRETION UNDER THE INFLUENCE OF ACTIVE GAMES OF JUNIOR DEAF CHILDREN 28
- Lykhatska H.V.* (Ternopil) CHANGES OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AND THEIR CORRECTION BY SELENIUM-CONTAINING REMEDY "TRIOVITUM" IN PATIENTS WITH HELICOBACTERIUM-DEPEDENT DUODENAL ULCER WITH MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES IN LIVER 32
- Tofan I.P.* (Ternopil) FEATURES OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN PATIENTS SUFFERING FROM POSTINFARCTION MYOCARDIAL SYNDROME 36
- Inshyna N.M., Kaliman P.A.* (Kharkiv) 5-AMINOLEVULINATE SYNTHASE ACTIVITY AND CONTENTS OF SOME HEMOPROTEINS IN RAT LIVER DURING ACTION OF CADMIUM AND MERCURY CHLORIDES 40
- Varetska T.V., Metelitsyna I.P., Kudynov S.O., Petretska O.S.* (Kyiv, Odessa) THE EFFECT OF GENTAMICIN ON PHYSICAL AND CHEMICAL FEATURES OF FIBRIN GLUE IN VITRO 44
- Hubsy Y.I., Nikitin V.O., Kovalenko S.I., Belenichev I.F., Levytsky Y.L., Avramenko A.I., Marchenko O.M.* (Kyiv, Zaporizhzhia) CORRELATION OF ANTIRADICAL ACTIVITY WITH QUANTUM-CHEMICAL AND OTHER PARAMETERS OF SULFUR-CONTAINING QUINAZOLINES 49
- Levytsky P.R., Hnatyuk M.S.* (Ternopil) INFLUENCE OF LIGHT STIMULATION ON FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS OF ADRENALIN MYOCARDIUM DYSTROPHY 54
- Andreychyn S.M., Lychatska T.V.* (Ternopil) CLINICAL AND BIOCHEMICAL EVALUATION OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME AT CHRONICAL GASTRODUODENITES AND PANCREATITES 58
- Berezhna L.H., Kovalenko V.M., Voronina A.K., Shayakhmetova H.M., Voloshyna O.S.* (Kyiv) HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF POLYVITAMIN COMPOSITION OF METABOLIC ACTION UNDER CONDITION OF ISONIAZID INJECTION TO RATS WITH EXPERIMENTAL ALCOHOLISM 61

Березнякова Н.Л., Попов С.Б., Бризицька О.А.,
Срьоміна З.Г., Бур'ян Г.О. (Харків) ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЛЕЖНОСТІ ЗВ'ЯЗКУ "СТРУКТУРА – БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ" У РЯДІ ПОХІДНИХ ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ

Bereznyakova N.L., Popov S.B., Bryzyska O.A.,
Yeryomina Z.H., Buryan H.O. (Kharkiv) THE CHARACTERISTICS OF DEPENDENCE OF CONNECTION "STRUCTURE – BIOLOGICAL ACTIVITY" AMONG PROPIONIC ACID DERIVATIVES

Малиновський Ю.Ю., Картмазова Л.С., Бондар В.С. (Харків) АНАТОМО-ГІСТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ БОЛИГОЛОВУ ПЛЯМИСТОГО

Malynovsky Y.Y., Kartmazsova L.S., Bondar V.S. (Kharkiv) ANATOMIC AND HISTOCHEMICAL STUDY OF SPOTTED HEMLOCK

Корда М.М., Ярошенко Т.Я. (Тернопіль) РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ КСЕНОБІОТИКАМИ

Korda M.M., Yaroshenko T.Ya. (Ternopil) ROLE OF NITRIC OXIDE IN PATHOGENESIS OF LIVER INJURY BY XENOBIOTICS

Мазур О.Є. (Львів) ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ ГЛІКОЛІЗУ В ЕМБРІОНАЛЬНИХ ТРАНСПЛАНТАТАХ ПІСЛЯ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЗРІЛОМУ РЕЦІПІЄНТУ

Mazur O.Ye. (Lviv) RESEARCH OF GLYCOLYSIS ACTIVITY IN EMBRYONIC TRANSPLANTS AFTER ALOTRANSPLANTATION TO A MATURE RECIPIENT

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Гриців О.В. (Тернопіль) ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У МОЗКУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГІПОКСИЧНИХ СТАНАХ

Hrytsiv O.V. (Ternopil) THE EFFECT OF GLUTARGINE ON METABOLIC PROCESSES IN THE BRAIN AT CHRONIC HIPOXIC STATES

Пилипчак О.М., Брюзгина Т.С. (Київ) СЕЗОННА АДАПТАЦІЯ ДО ХОЛОДУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ЗАГОСТРЕННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Pylypchak O.M., Bryusgina T.S. (Kyiv) SEASONAL COLD ADAPTATION AS A RISK-FACTOR OF EXACERBATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Малиш П.М., Комаревцева І.О., Клімочкіна О.М., Гусакова В.Я., Золотаревська М.В. (Луганськ) ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПОХІДНИХ ОКСИДУ АЗОТУ В КОНСЕРВОВАНІЙ КРОВІ ДОНОРІВ НА ЕТАПАХ ЗБЕРІГАННЯ ПРИ ПОЗИТИВНИХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Malysh P.M., Komarevtseva I.O., Klimochkina O.M., Gusakova V.Y., Zolotarevska M.V. (Luhansk) RESEARCH OF NITRIC OXIDE DERIVATIVES LEVEL IN PRESERVED DONATED BLOOD ON THE STAGES OF THEIR STORAGE AT POSITIVE TEMPERATURE

Ткачук Н.І., Марчишин С.М., Цибульська Л.С., Дахим І.С., Калушка О.Б. (Тернопіль) АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ПИРІО ПОВЗУЧОГО (AGROPYRON REPENS L.)

Tkachuk N.I., Marchyshyn S.M., Tsybulska L.S., Dakhym I.S., Kalushka O.B. (Ternopil) ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COUCH-GRASS (AGROPYRON REPENS L.). EXTRACTS

Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. (Запоріжжя) СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ У РЯДУ 5-[2-(3-,4-)-НІТРОФЕНІЛ]-2,4-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІОНІВ

Kaplaushenko A.H., Knysh Ye.H., Panasenکو O.I. (Zaporizhzhia) SYNTHESIS, TRANSFORMATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY IN THE LINE OF 5-[2-(3-,4-NITROPHENYL)-2,4 DIHYDRO-1,2,4-TRIAZOLIL-3-THIONS

МЕТОДИ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Козелкова Ю.В., Грудько В.О. (Харків) ДОСЛІДЖЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ З МАЗЕВИХ ОСНОВ

METHODS OF BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS

Kozelkova Yu.V., Hrudko V.O. (Kharkiv) INVESTIGATION OF SODIUM DICLOFENAC RELEASING FROM OINTMENT BASES

Ісаєв С.Г., Павлій О.О., Бевз Н.Ю., Антоненко О.В. (Харків) СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЦИНКОВИХ КОМПЛЕКСІВ 3,5-ДИНІТРО-Н-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Isaev S.G., Pavliy O.O., Bevs N.Y., Antonenko O.V. (Kharkiv) SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ZINCI COMPLEXES OF 3,5-DINITRO-2-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

ОГЛЯДИ

Белік Г.В., Столетов Ю.В. (Харків) ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У КАРДІОЛОГІЇ

REVIEWS

Belik H.V., Stoletov Y.V. (Kharkiv) PERSPECTIVES OF USAGE OF LIPOSOMAL DRUGS IN CARDIOLOGY

Громов Л.О., Філоненко М.А., Євтушенко О.О., Сироватська Л.П., Ємельянова О.І. (Київ) НЕЙРОХІМІЧНІ МІШЕНІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Gromov L.O., Filonenko M.A., Yevtushenko O.O., Syrovatska L.P., Emelyanova O.I. (Kyiv) NEUROCHEMICAL TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL ACTION OF NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS

ІНФОРМАЦІЯ, ХРОНІКА, ЮБІЛЕЇ

Юрій Іванович ГУБСЬКИЙ

INFORMATION, CHRONICLE, JUBILEES

121 Yuriy Ivanovych HUBSKY

УДК 615.212:615.27

**ПОРІВНЯННЯ АНТИАЛЬТЕРАТИВНОЇ ДІЇ СУЧАСНИХ
І ПЕРСПЕКТИВНИХ НПЗЗ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
МІОКАРДИТІ У ЩУРІВ****К.Г. Щокіна, О.А. Лящева**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

У фармакодинаміці НПЗЗ важливе значення належить антиальтеративному ефекту. Однак дані літератури з питань дії сучасних НПЗЗ на процес альтерації суперечливі, тому що експериментальні та клінічні дослідження антиальтеративної активності цих препаратів було проведено в різні пори року, в неоднакових умовах, на різних моделях, з використанням різних показників для оцінки антиальтеративної активності препаратів, що не дає змоги порівнювати їх за антиальтеративною дією. Тому становило інтерес в ідентичних умовах експерименту вивчити вплив класичних і перспективних НПЗЗ на розвиток альтеративного запалення, що було проведено на моделі ізадринового міокардиту в щурів.

Для порівняльного вивчення було відібрано амізон, супероксиддисмутазу (рексоид) і кверцетин, індометацин, диклофенак, піроксикам, мелоксикам і целекоксиб.

При експериментальному міокардиті найбільш вираженою антиальтеративною активністю володіли рексоид (55,3 %) і кверцетин (49,2 %), найменшою – індометацин (17,5 %) і піроксикам (13,3 %). Диклофенак, мелоксикам, амізон і целекоксиб проявили помірну антиальтеративну дію (42,2, 39,7, 38,1, 28,7 %, відповідно).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: НПЗЗ, антиальтернативна дія, ізадриновий міокардит.

ВСТУП. Стадія альтерації включає різноманітні зміни клітинних і позаклітинних компонентів у збудженій тканині (біохімічні й морфологічні), які проявляються у вигляді дистрофії і некробіозу та спрямовані на втягнення в запальний процес інтегральних регуляторних систем усього організму [2, 4, 7]. Для лікування альтеративних процесів використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

За останні 25 років кількість НПЗЗ значно збільшилася, і сьогодні дана група нараховує понад 80 оригінальних препаратів (близько 500 торговельних марок), які відрізняються за особливостями дії та використання. Однак дані літератури з питань впливу сучасних НПЗЗ на процес альтерації суперечливі, тому що експериментальні та клінічні дослідження активності цих препаратів було проведено в різні пори року, в неоднакових умовах, на різних моделях, з використанням різних показників для оцінки антиальтеративної активності препаратів, що не дає змоги порівнювати їх за антиальтеративною дією [1, 4, 6, 10].

© К.Г. Щокіна, О.А. Лящева, 2005.

З погляду доказової медицини, достовірним підтвердженням фармакологічної активності препарату є дані, отримані в ході проведення рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебоконтрольованих, багатоцентрових клінічних досліджень [15, 18, 19]. Однак виконати рандомізовані порівняльні клінічні дослідження антиальтеративної активності сучасних НПЗЗ на великій кількості хворих практично неможливо у зв'язку зі складністю їх організації, великими матеріальними витратами, труднощами в підборі досить великого числа (1000 і більше) пацієнтів з однаковими основними і супровідними захворюваннями, одного віку, статі, необхідністю дотримувати суворих вимог (рандомізації, статистичної обробки і т. ін.) [13, 19].

У зв'язку з вищевикладеним, становило інтерес в ідентичних умовах експерименту вивчити вплив класичних і перспективних НПЗЗ на розвиток альтеративного запалення, що було проведено на моделі ізадринового міокардиту в щурів. Дана модель ураження міокарда відповідає основним клініко-патоморфологічним порушенням при запальному ураженні міокарда в людей.

У літературі є дані про використання НПЗЗ при лікуванні міокардитів [15, 17]. Однак також відомі негативні результати впливу на серцевий м'яз деяких НПЗЗ (целекоксибу, рофекоксибу). Так, є дані, що вони порушують кисневий режим і кровопостачання міокарда, наслідком чого можуть бути дистрофічні зміни у серцевому м'язі [11, 12, 14, 17].

Дослідження проводили відповідно до Медичних рекомендацій Державного Фармакологічного центру МОЗ України [3] з вивчення антиальтеративної активності на безпородних білих щурах.

Для порівняльного вивчення було відібрано вісім препаратів: новий ненаркотичний анальгетик з вираженими протизапальними властивостями – амізон; перспективні протизапальні препарати з нетрадиційним (нециклооксигеназним) механізмом дії – антиоксиданти рекомбінантна супероксиддисмутаза (рексод) і кверцетин, а також препарати з вираженою протизапальною дією і традиційним механізмом дії, які успішно використовують для лікування запально-дистрофічних захворювань опорно-рухової системи, – індометацин, диклофенак, піроксикам, мелоксикам і високоселективний інгібітор циклооксигенази-2 – целекоксиб [8, 15].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Ізадринний міокардит викликали у щурів шляхом 4-денного введення ізадрину в дозі 60 мг/кг відповідно до вимог ГФЦ із доклінічного вивчення [3]. Адреноміметик ізадрин у великих дозах викликав підвищення потреби міокарда в кисні, що призвело до гіпоксії та ішемії серцевого м'яза, порушення його скорочувальної здатності, розвитку автолізу кардіоміоцитів, активації лізосомальних ферментів окиснення і виникнення типової запальної реакції з переважанням альтерації. Досліджувані НПЗЗ вводили в лікувальному режимі у вигляді розчинів чи суспензій внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 4 днів: індометацин у дозі 10 мг/кг; диклофенак – 8 мг/кг; піроксикам – 2 мг/кг; мелоксикам – 1 мг/кг; целекоксиб – 3 мг/кг; амізон – 60 мг/кг; кверцетин – 5 мг/кг. Рексод – внутрішньоочеревинно в дозі 0,02 мг/кг. Для одержання максимально об'єктивних результатів в експерименті були використані групи щурів по 10-14 голів (половина – самки, половина – самці) приблизно однакового віку і маси (190-210 г). Досліди проводили в одну пору року (восени), протизапальні засоби вводили в однаковий час доби (в ранці) для уникнення хронофармакологічних розходжень в активності порівнюваних препаратів, тому що,

за даними хронофармакологічних досліджень, НПЗЗ найбільш активні восени і навесні.

Функціональний стан серцевого м'яза оцінювали за показниками ЕКГ (ЧСС, амплітуда зубців R, P, T, інтервали PQ, QRS, QT, підняття сегмента ST над ізолінією). Вираження дистрофічних і проліферативних порушень у тканині міокарда при ізадринному ураженні визначали за показником вагового коефіцієнта серця (ВКС). Інтенсивність цитолітичних процесів (альтеративні зміни) у міокарді оцінювали за рівнем АсАТ (зменшення маркера альтерації свідчить про зниження ознак альтерації і цитолізу кардіоміоцитів).

Результати проведених досліджень представлено в таблицях 1-2.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз показників експериментального міокардиту у щурів (табл. 1-2) показав, що при введенні ізадрину розвинувся запальний процес з переважанням альтеративної фази, що підтвердило підвищення рівня АсАТ у 2,5 раза порівняно з групою інтактного контролю.

Підвищення показника ВКС в 1,3 раза в групі контрольної патології свідчило про наявність як запального набряку, так і компенсаторної гіпертрофії неушкоджених м'язових волокон. ЧСС збільшилася на 205 уд./хв порівняно з групою інтактних тварин.

Тривалість поширення електричного імпульсу в міокарді (інтервали PQ, QRS, QT) відображала стан біоелектричних процесів на плазматичній мембрані провідних і скорочувальних елементів міокарда. У групі контрольної патології скорочення інтервалу PQ на 55 % і зменшення амплітуди зубця Р на 26 % було наслідком зниження скорочувальної активності передсердь за рахунок виснаження міокарда. Зменшення тривалості шлуночкового комплексу QT на 43 % спричинило дистрофічні зміни шлуночків. Зменшення амплітуди зубця R на 28 % дозволило судити про зниження скорочувальної здатності міокарда, підняття сегмента ST на 75 % – наявність вираженої ішемії. У деяких тварин контрольної групи розвинулася поперечна блокада у поєднанні з миготливою аритмією.

Рексод, кверцетин, диклофенак, мелоксикам, амізон вірогідно зменшували значення ВКС (у середньому на 13 %), що побічно свідчило про зниження запальної інфільтрації, набряку і переповнення крові термінального русла. ВСК у групах тварин, які одержували індометацин, піроксикам, целекоксиб, не відрізнявся від такого у групі контрольної патології.

Таблиця 1 – Вплив порівнюваних НПЗЗ на ВКС і показники ЕКГ при експериментальному міокардиті

Умови дослідження	ВКС	Показники ЕКГ							
		ЧСС, уд./хв	PQ, с	QRS, с	QT, с	P, мВ	T, мВ	R, мВ	Підняття ST над ізолінією, мм
Інтактні тварини	0,34± 0,018	405,02± 10,50	0,044± 0,002	0,015± 0,002	0,065± 0,001	0,100± 0,012	0,18± 0,01	0,57± 0,04	0,51± 0,1
Група контрольної патології	0,45± 0,007**	610,8± 18,2**	0,020± 0,001**	0,010± 0,001**	0,036± 0,001**	0,074± 0,01**	0,07± 0,02**	0,41± 0,03**	2,000± 0,017**
Індометацин	0,440± 0,012	590,9± 16,4	0,027± 0,002	0,012± 0,001	0,041± 0,002	0,082± 0,002	0,08± 0,01	0,39± 0,04	1,23± 0,17*
Диклофенак	0,380± 0,017*	540,2± 14,8*	0,040± 0,002*	0,013± 0,002	0,045± 0,003	0,058± 0,004*	0,11± 0,03*	0,50± 0,02*	0,95± 0,09*
Піроксикам	0,430± 0,014	580,5± 15,5	0,028± 0,001	0,012± 0,001	0,044± 0,004	0,066± 0,005	0,09± 0,01	0,42± 0,03	1,12± 0,18
Мелоксикам	0,400± 0,013*	550,2± 16,2*	0,032± 0,002*	0,012± 0,002	0,051± 0,004*	0,057± 0,007*	0,10± 0,01	0,51± 0,05*	0,88± 0,07*
Целекоксиб	0,420± 0,010	570,1± 11,4	0,039± 0,002*	0,012± 0,001	0,042± 0,003	0,064± 0,003	0,10± 0,05	0,45± 0,02	0,86± 0,23*
Амізон	0,410± 0,014*	560,1± 12,4*	0,034± 0,002*	0,011± 0,002	0,041± 0,002	0,052± 0,004*	0,10± 0,04	0,52± 0,03*	1,04± 0,10
Рексод	0,380± 0,006*	490,5± 10,8*	0,041± 0,001*	0,015± 0,003*	0,052± 0,002*	0,036± 0,02*	0,15± 0,003*	0,54± 0,03*	0,61± 0,24*
Кверцетин	0,390± 0,012*	510,4± 11,2*	0,040± 0,001*	0,014± 0,002*	0,049± 0,004*	0,042± 0,002*	0,13± 0,02*	0,52± 0,02*	0,79± 0,08*

Примітка. * – вірогідно відносно групи контрольної патології (p≤0,05);
** – вірогідно відносно інтактних тварин (p≤0,05).

Під впливом рексоду, кверцетину, диклофенаку, мелоксикаму, амізону ЧСС зменшувалася на 120-50 уд./хв у порівнянні з групою із контрольної патологією, що можна розцінювати як позитивний вплив даних НПЗЗ на перебіг міокардиту. В групі тварин, які одержували піроксикам, індометацин і целекоксиб, відзначалося статистично незначне зниження ЧСС на 40-20 уд./хв.

Застосування досліджуваних НПЗЗ збільшило інтервали PQ, QRS, QT порівняно з групою контрольної патології. При цьому викорис-

тання рексоду і кверцетину дозволило максимально відновити скорочувальну активність предсердь (у середньому на 50 %), піроксикам, диклофенак, мелоксикам, целекоксиб і амізон проявили значно менший вплив на скорочувальну активність міокарда (у середньому на 20 %), в індометацину, піроксикаму дані показники вірогідно не відрізнялися від групи контрольної патології.

Показники потенціалу порушень у передсердях і шлуночках (виражена тенденція до збільшення амплітуди зубців P і R порівняно з

Таблиця 2 – Порівняння антицитолітичної активності досліджуваних НПЗЗ

Препарати	Рівень АсАТ, ммоль/л. год	Антицитолітична (антиальтеративна) активність, %
Інтактна група	0,70±0,03	-
Група контрольної патології	1,90±0,10**	-
Індометацин	1,69±0,05	17,5
Диклофенак	1,39±0,03*	42,2
Піроксикам	1,74±0,04	13,3
Мелоксикам	1,42±0,04*	39,7
Целекоксиб	1,56±0,05*	28,7
Амізон	1,44±0,04*	38,1
Рексод	1,27±0,02*	55,3
Кверцетин	1,31±0,05*	49,2

Примітка. * – вірогідно відносно контрольної патології (p≤0,05);
** – вірогідно відносно інтактних тварин (p≤0,05).

групою контрольної патології) свідчать про нормалізацію електрокардіографічних процесів у серці (покращання скорочувальної здатності міокарда порівняно з групою контрольної патології). Найліпшими ці показники були у тварин, яких лікували рексодом і кверцетином; диклофенак, мелоксикам, амізон і целекоксиб меншою мірою впливали на показники потенціалу порушень у передсердях і шлуночках; в індометацину, піроксикаму вони майже не відрізнялися від аналогічних показників у групі контрольної патології.

У всіх групах тварин, які одержували досліджувані препарати, спостерігалось зменшення гіпоксії серцевого м'яза порівняно з групою контрольної патології (сегмент ST був менше піднятий над ізолінією). Це свідчить про зниження ішемії міокарда. Найменш виражена ішемія міокарда мала місце в групах тварин, лікованих рексодом (на 70 %) і кверцетином (на 60 %), найбільш виражена – у шурів, які одержували індометацин і піроксикам (на 34-38 %).

За результатами біохімічних досліджень, при експериментальному міокардиті найбільш виражена антиальтеративна активність притаманна рексоду (55,3 %) і кверцетину (49,2 %), найменше – індометацину (24,5 %) і піроксикаму (13,3 %). Диклофенак, целекоксиб, амізон, мелоксикам проявили помірну антиальтеративну дію (42,2 %, 28,7 %, 38,1 %, 39,7 % відповідно) (табл. 2).

При патоморфологічному дослідженні міокарда було встановлено, що у всіх нелікованих тварин субепікардіально визначалися різного розміру крововиливи, мали місце значний набряк строми, масивні інфільтрати в товщі шлуночків. Інфільтрати містили лімфоцити, поодинокі макрофаги та розташовувалися як у міжм'язових просторах, так і на місці загиблих кардіоміоцитів.

При застосуванні кверцетину і рексоду структурні зміни міокарда були мінімальними: кардіоміоцити із збереженою структурою, набряк строми і лімфоїдна інфільтрація не визначалися.

Використання мелоксикаму, диклофенаку, амізону і целекоксибу викликало деяке поліпшення в альтеративних процесах у міокарді порівняно з групою контрольної патології: лімфоїдні інфільтрати – невеликого розміру як субепікардіально, так і в товщі міокарда. Однак спостерігався набряк строми.

Застосування піроксикаму, індометацину не покращило структури міокарда порівняно з групою контрольної патології: кардіоміоліз,

масивні крововиливи, лімфоїдні інфільтрати, набряк строми.

Таким чином, найбільшу кардіопротекторну активність у даному дослідженні мали рексод і кверцетин, найменшу – індометацин і піроксикам. Диклофенак, мелоксикам, амізон та целекоксиб проявили помірну антиальтеративну дію за умов даної моделі.

Виражену кардіопротекторну активність рексоду і кверцетину можна пояснити їх антиоксидантною активністю. Ізадрин індукує процеси ПОЛ кардіоміоцитів, активні форми кисню підсилюють нейтрофілну та пригнічують моноцитарну реакцію і, таким чином, прозапальні клітинні ефекти, а одним з механізмів реалізації протизапальної дії даних препаратів є зниження інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і цитолізу. Також посилення процесів вільнорадикального окиснення компенсаторно викликає активацію ферментів, які перетворюють глутатіон [5]. За умов підвищеної активності ферментів, що перетворюють глутатіон, введення антиоксидантних препаратів частково компенсує їх дію. Така взаємодія при патології серця має позитивне значення.

Основний механізм дії стандартних НПЗЗ пов'язаний із пригніченням синтезу циклооксигенази (ЦОГ), що регулює синтез простагландинів, які беруть участь, зокрема, у розвитку альтерації (ізофермент ЦОГ-2). Під цим розуміють антиальтеративну активність порівнюваних НПЗЗ. Піроксикам, індометацин більшою мірою пригнічують ЦОГ-1, ніж ЦОГ-2, цим можна пояснити їх слабку антиальтеративну активність [4, 6, 16].

Що стосується помірної антиальтеративної дії целекоксибу на моделі ізадринового міокардиту (28,7 %), то в літературі є дані про те, що у хворих кардіологічного профілю (міокардит, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія) при застосуванні специфічних інгібіторів ЦОГ-2 пригнічується синтез простацикліну і розвивається гіперпродукція тромбоксану, що підвищує можливий ризик розвитку судинних ускладнень [9, 11, 12, 17].

ВИСНОВОК. На моделі міокардиту виражену антиальтеративну (антицитолітичну) дію проявили рексод і кверцетин, що дозволяє рекомендувати їх до використання у фармакоterapiї міокардитів різної етіології. Можливим є також застосування мелоксикаму, диклофенаку й амізону, які в умовах експерименту теж мали значну антиальтеративну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барсукова Е. Эффективность и безопасность современных НПВС // "Аптека". – 2004. – № 46 (467) – С. 7.
2. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – К.: Морион, 1999. – 122 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів // Методичні рекомендації / За ред.: О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Зупанець І.А., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів // Методичні рекомендації. – К.-Х., 2002. – 23 с.
5. Максютіна Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. та ін. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях // Методичні рекомендації. – К., 2000. – 13 с.
6. НПВП: реальність і перспективи в ліченні захворювань суглобів // Здоров'я України. – 2003. – № 21 (82) – С. 25.
7. Свилицкий А.С., Пузанова О.Г. Отдельные клинические аспекты применения НПВП // Провизор. – 2004. – № 23. – С. 15–17
8. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтиарова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения амизона // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 1-2 (39). – С. 69-74.
9. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease // Arthritis Rheum. – 2003. – **48**. – P. 12-20.
10. Bennett A. Nimesulide: a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory disease // In: Therapeutic robes of Selective COX-2 inhibitors / Ed. Vane J.R. and Batting R.M. – 2001. – Part 24. – P. 524-540.
11. Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection // Lancet. – 2001. – **357**. – P 1222-1223.
12. Burke T., Pettit D., Henderson S.C. et al. Incidence of blood pressure destabilisation associated with rofecoxib, celecoxib, ibuprofen, diclofenac, and naproxen utilization among a US insured population. 2002 EULAR Annual Congress of Rheumatology. – Stockholm. Sweden, SAT0338 (abst).
13. Del Tacca M., Colucci R., Fornai M., Blandizzi C. Efficacy and tolerability of meloxicam, COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // Clin. Drug Invest. – 2002. – **22** (12). – P. 799-818.
14. Gannedahloand E.L., Yue Q.Y. Coxibs and the reporting of adverse reactions // Medical Products Agency. – 2000. – **11**. – P. 74-77.
15. Kolaczowska E. Cyclooxygenases II. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Their Inhibitor // Cell Biology. – 2002. – № 29. – P. 533-554.
16. Lichtenstein D.R., Wolfe MM. COX-2-selective NSAIDs // Journal of the American Medical Association. – 2000. – **284**. – P. 1297-1299.
17. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.L. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // JAMA. – 2001. – **286**. – P. 954-959.
18. National Institute of Clinical Excellence. Guidelines on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidelines No. 27. London Government Publication. – 2001.
19. Whelton A., Fort J.G., Puma J.A. et al. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal functions: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients // Ibid. – 2001. – **8**. – P. 85-98.

СРАВНЕНИЕ АНТИАЛЬТЕРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СОВРЕМЕННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ НПВС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МИОКАРДИТЕ У КРЫС

Е.Г. Щекина, Т.А. Ляцева
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

В фармакодинамике НПВС важное значение принадлежит антиальтеративному эффекту. Однако данные литературы по вопросам воздействия современных НПВС на процесс альтерации противоречивы, так как экспериментальные и клинические исследования антиальтеративной активности этих препаратов были проведены в разное время года, в неодинаковых условиях, на разных моделях, и с использованием различных показателей для оценки антиальтеративной активности препаратов, что не дает возможности сравнивать их за альтеративным действием. Поэтому представляло интерес в идентичных условиях эксперимента изучить влияние классических и перспективных НПВС на развитие альтеративного воспаления, что и было проведено на модели изадринового миокардита у крыс.

Для сравнительного изучения были отобраны амизон, супероксиддисмутаза (рексоид) и кверцетин, индометацин, диклофенак, пироксикам, мелоксикам и целекоксиб.

При экспериментальном миокардите наиболее выраженной антиальтеративной активностью обладали рексоид (55,3 %) и кверцетин (49,2 %), наименьшей – индометацин (17,5 %) и пироксикам (13,3 %). Диклофенак, мелоксикам, амизон и целекоксиб проявили умеренное антиальтеративное действие (42,2, 39,7, 38,1, 28,7 % соответственно).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НПВС, антиальтеративное действие, изадриновый миокардит.

COMPARISON OF ANTIALTERATIVE EFFECT OF MODERN AND PERSPECTIVE NSAIDS IN THE MODEL OF ISADRINE MYOCARDITIS IN RATS

K.H. Shchokina, O.A. Lyashcheva
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

The antialterative effect is very important in pharmacodynamics of NSAIDs. However, the data concerning the influence of modern NSAIDs on alteration process are different, because experimental and clinical studies of antialterative activity of these drugs were carried out in different seasons, models, conditions, using various markers for estimation of their antialterative effect, which doesn't allow to compare the drugs by their antialterative action. That's why it was interesting to study the antialterative effect of traditional and perspective NSAIDs on the development of alterative inflammation in the same experimental conditions as in the model of isadrine myocarditis in rats.

For the comparative investigation were selected amison, superoxide dismutase (recsod), quercetin, indometacin, diclofenac, pyroxicam, meloxicam and celecoxib.

In experimental myocarditis recsod (55,3 %) and quercetin (49,2 %) had the maximal antialterative effect, indometacin (17,5 %) and pyroxicam (13,3 %) had the lowest effect. Diclofenac, meloxicam amison, celecoxib, had moderate antialterative effect (42,2, 39,7, 38,1, 28,7 % accordingly).

KEY WORDS: NSAIDs, antialterative effect, isadrine myocarditis.

Отримано 15.06.2005 р.

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

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

ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ СИРІЙСЬКИХ ХОМ'ЯЧКІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

А.Л. Загайко¹, Л.М. Вороніна¹, К.В. Стрельченко¹, Н.С. Красова²

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ¹, ХАРКІВ

ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ²

Вивчено вміст окремих фракцій ліпідів та ліпопротеїнів у печінці та сироватці крові, а також деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, кислій лізосомальної ліпази і глутатіонредуктази у печінці хом'ячків різної статі та віку з експериментальним метаболічним синдромом (МС). Встановлено, що гіперкалорійна дієта з додаванням фруктози призводить до розвитку гіперінсулінемії та інсулінорезистентності в дослідних тварин незалежно від статі та віку. В дорослих самок та самців незалежно від віку при експериментальному МС у печінці спостерігається збільшення рівня Апо-В-вмісних ліпопротеїнів (Апо-В-ЛП), що, ймовірно, зумовлено як посиленням поглинання ліпопротеїнів печінкою, так і інтенсивним надходженням до органа вільних жирних кислот (ВЖК). При цьому має місце дисліпідемія, характерна для МС. У молодих самок з експериментальним МС активація утворення Апо-В-ЛП у печінці відбувається за рахунок посилення поглинання печінкою ліпопротеїнів, а не надходження ВЖК до органа, у сироватці крові при цьому досліджувані показники обміну ліпідів не змінюються. Експериментальний МС загалом спричиняє активацію перекисного окиснення ліпідів у печінці незалежно від статі та віку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболічний синдром, метаболізм ліпідів, перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, печінка, хом'ячки.

ВСТУП. Метаболічний синдром (МС) – це комплекс гормональних та функціональних порушень, які мають виражений проатерогенний характер. Згідно з класифікацією ВОЗ, МС включає: порушення толерантності до глюкози, дисліпідемію, абдомінальне ожиріння, системне запалення та гіпертензію [4]. Вважається, що ключову роль у розвитку МС відіграє інсулінорезистентність (ІР), яка являє собою порушення біологічної відповіді периферичних тканин на вплив ендо- та екзогенного інсуліну [1, 19].

Порушення метаболізму при ІР включає патологію вуглеводного, ліпідного та білкового обміну. [2]. Це призводить до характерної для МС дисліпідемії: підвищення вмісту триацилгліцеролів (ТАГ), зниження ХС ЛВГ та накопичення ЛНГ фенотипу В, що мають виражені проатерогенні властивості [2, 4].

Інтенсивне надходження ВЖК до клітин м'язів спричиняє зниження утилізації глюкози м'язовою тканиною, стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози знижує

© А.Л. Загайко, Л.М. Вороніна, К.В. Стрельченко, Н.С. Красова, 2005.

екскрецію інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії [1, 19, 21].

Активація вільнорадикальних процесів при МС також відбувається за рахунок збільшення секреції запальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини) жировою тканиною [4, 8, 19].

Відомо, що ризик виникнення МС суттєво залежить від статі та віку. За даними епідеміологічних досліджень, МС частіше виникає у чоловіків порівняно з жінками [22]. Це пов'язують з більшою кількістю у чоловіків вісцеральної жирової тканини, яка характеризується низькою чутливістю до інсуліну [15].

Ключову роль у регуляції рівня ліпопротеїнів у крові відіграє печінка. Але, зміни метаболізму ліпідів у печінці, а також антиоксидантно-прооксидантного статусу цього органа при розвитку МС залишаються недостатньо вивченими.

У зв'язку з цим, метою даної роботи було вивчення деяких показників метаболізму ліпідів у сироватці крові та печінці, а також показників антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки хом'ячків різної статі та віку за умов розвитку експериментального МС.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використовували сирійських хом'ячків обох статей, різного віку. Тварин поділили на групи: інтактні та тварини, яких утримували на дієті, що містить 29 % жиру (переважно насичені ліпіди) [25] з додаванням фруктози. Хом'ячків брали в дослід через 5 тижнів з моменту початку експерименту. Тварин декапітували під хлоралозо-уретановим наркозом. Дослідження проводили відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001. Об'єктом дослідження були сироватка крові та гомогенат печінки. Вміст глюкози натще в крові тварин визначали глюкозооксидазним методом із застосуванням ферментативного аналізатора глюкози "Ексан Г" (Литва). Рівень імунореактивного інсуліну (IPI) в сироватці крові – за допомогою стандартних наборів "рио-Инс-ПГ-1251" (Білорусь) методом радіоімунного аналізу. Індекс інсулінорезистентності (IR) розраховували за допомогою алгоритму НОМА [16]. Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) визначали за реакцією з ваніліновим реактивом. Вміст триацилгліцеролів (ТАГ) – за реакцією із хлоридним фенілгідразинном [3]. Вміст фракцій ліпопротеїнів – турбідиметрично [7]. Вміст дієнових кон'югат – спектрофотометрично в гептан-ізопропанольних екстрактах [4]. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [17]. Вміст загальних гідроперекисів – за реакцією з тіоціанатом амонію [12]. Визначення концентрації α -токоферолу (α -Т) проводили за кольоровою реакцією з двовалентним залізом; до результатів вносили поправку на присутність холестеролу [6]. Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) визначали спектрофотометрично за відновленням НАДФ⁺ [11]. Активність глутатіонредуктази (ГР) – спектрофотометрично за окисненням НАДФН(Н⁺) [9]. Вміст аскорбінової кислоти (АК) – спектрофотометрично за реакцією з 2,4-динітрофенолом [23]. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) – за реакцією з алоксаном [10]. Активність кислої лізосомальної ліпази (ЛЛ) лізосомально-мітохондріальній фракції печінки – за розщепленням субстрату – 4-метилумбелліферил-олеату. Вміст продукту гідролізу – флуориметрично (E=449 нм, 410 нм) [14]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з даних, наведених у таблиці 1, гіперкалорійна дієта з використанням фруктози призводить до розвитку гіперінсулінемії та інсулінорезистентності в усіх групах дослідних тварин. Це

дозволяє констатувати розвиток МС у хом'яків незалежно від статі та віку.

При цьому встановлені деякі особливості метаболізму у ліпідів у хом'ячків різної статі. Так, у печінці самців, незалежно від віку, спостерігається підвищення рівня ЗЛ що ймовірно, є наслідком збільшення вмісту Апо-В-ЛП, оскільки вміст ЛВГ не змінюється (табл. 2). При цьому активації синтезу de novo ЖК у печінці, мабуть, не відбувається, про що свідчить зниження у цьому органі активності Г-6-ФДГ, яка є одним з основних генераторів відновленого НАДФН(Н⁺), що корелює з активністю ліпогенезу.

Зростання вмісту Апо-В-ЛП в печінці, очевидно, пов'язане з активацією синтезу ТАГ з використанням ВЖК, які надійшли до цього органа з жирової тканини внаслідок активації ліполізу. Про активацію ліполізу свідчить і збільшення вмісту ВЖК у сироватці крові (4-тиж.: інтакт – 1,02±0,07, МС – 1,44±0,29*; 10-тиж.: інтакт – 1,64±0,16, МС – 2,29±0,25*, * – p<0,05 відносно контролю).

Таким чином, у самців за умов розвитку МС спостерігається активація утворення Апо-В-ЛП в печінці через надходження до цього органа ВЖК із жирової тканини. При цьому має місце посилення секреції Апо-В-ЛП печінкою, про що свідчить підвищення їх рівня у сироватці крові (4-тиж.: інтакт – 4,72±0,23, МС – 6,68±0,15*; 10-тиж.: інтакт-5,66±0,34, МС-6,68±0,21*, * – p<0,05 відносно контролю). У сироватці крові також спостерігається зростання вмісту ХС (4-тиж.: ін такт – 2,93±0,19, МС – 3,56±0,10*; 10-тиж.: ін такт – 2,84±0,25, МС-3,71±0,18*, * – p<0,05 відносно контролю). При цьому рівень ЛВГ не змінюється (дані не наведено). Останнє вказує на те, що підвищення рівня ХС відбувається за рахунок ХС Апо-В-ЛП. Встановлені нами зміни є характерними для МС і мають виражений проатерогенний характер.

Зміни метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів у печінці й сироватці крові самок істотно змінюються з віком. Так, у сироватці крові молодих тварин не спостерігається збільшення вмісту ВЖК, рівень ТАГ, АпоВ-ЛП та ХС також не відрізняється від контрольних значень. Відсутність підвищення вмісту ВЖК у крові, можливо, пов'язана зі спроможністю естрогенів блокувати ліполіз у жировій тканині навіть за умов нечутливості до інсуліну [15, 18]. Відомо, що мобілізація ЖК із жирової тканини при ожирінні значно нижча у жінок порівняно з чоловіками [26]. Незважаючи на нормальний рівень Апо-В-ЛП в сироватці крові, в печінці самок цієї вікової групи спостерігається збільшення вмісту даної фракції ліпопротеїнів (табл. 2), що, можливо, пов'язано з активацією

синтезу ліпідів із використанням ВЖК, які вивільняються при гідролізі ліпопротеїнів, що надійшли з кров'яного руслу. Про це свідчить підвищення активності кислої лізосомальної ліпази в печінці (табл. 2), яка здійснює гідроліз ліпідів, що надійшли до печінки шляхом рецепторопосередкованого ендцитозу.

У печінці дорослих самок також встановлено збільшення вмісту Апо-В-ЛП (табл. 2), але, на відміну від молодих тварин, у синтезі ТАГ, що входять до складу Апо-В-ЛП, ймовірно, беруть участь ВЖК, які надійшли до печінки з кров'яного руслу за рахунок активації ліполізу в жировій тканині. Про це свідчить зростання рівня ВЖК у сироватці крові самиок даної вікової групи (інтакт – $0,85 \pm 0,04$, МС – $1,20 \pm 0,14^*$, * – $p < 0,05$ відносно контролю). Згідно з даними літератури, з віком знижується секреція естрогенів і, як наслідок, підвищується ліполіз у жировій тканині за умов ІР [26]. Це збільшує ризик виникнення МС у жінок з віком. Крім того, у сироватці крові дорослих самок встановлено зростання вмісту ТАГ (інтакт – $0,97 \pm 0,03$, МС – $2,14 \pm 0,06^*$, * – $p < 0,05$ відносно контролю) та зменшення вмісту ЛВГ (інтакт – $0,99 \pm 0,01$, МС – $0,68 \pm 0,06^*$, * – $p < 0,05$ відносно контролю), що свідчить про наявність характерної для МС дисліпідемії.

Отримані дані дозволяють припустити, що у самок з віком підвищується схильність до розвитку атерогенної дисліпідемії, що, можливо, пов'язано зі змінами у метаболізмі статевих гормонів з віком.

У печінці самок, незалежно від віку, спостерігається зниження рівня ЛВГ (табл. 2). Враховуючи дані літератури щодо статевих особливостей обміну ліпопротеїнів [15], можна припустити, що встановлене зниження вмісту ЛВГ у печінці самок з експериментальним МС пов'язане не стільки зі змінами в їх утворенні, скільки з активним поглинанням тканинами, в тому числі – жировою, що менш характерне для самців. Відомо, що накопичення абдомінального жиру в самців відбувається за рахунок ліпопротеїнів, багатих на ТАГ, оскільки тестостерон підвищує чутливість тканин до інсуліну [20, 22, 24]. Крім того, відомо, що у самок метаболізм фосфоліпідів є більш активним, ніж у самців [13].

Як видно з отриманих даних, експериментальний МС одночасно спричиняє активацію ПОЛ у печінці. На користь цього свідчить як зростання рівня продуктів ліпопероксидації, так і зниження вмісту антиоксидантів (табл. 3). Так, у самців при МС підвищується рівень ТБК-АП, знижується вміст АК та ВГ і активність ГР.

Таблиця 1 – Показники інсулінорезистентності в сироватці крові золотистих хом'ячків при модельній гіперкалорійній дієті ($M \pm m$, $n=6$)

Стать	Вік (на початок експерименту)	Група	Глюкоза, ммоль/л	ІРІ, пмоль/л	ІР
Самці	4 тиж.	Інт	$5,37 \pm 0,34$	$221,74 \pm 20,79$	$8,44 \pm 1,39$
		МС	$7,72 \pm 0,43^*$	$317,97 \pm 39,72^*$	$16,99 \pm 2,21^*$
	10 тиж.	Інт	$4,83 \pm 0,33$	$167,13 \pm 21,68$	$5,69 \pm 1,04$
		МС	$7,70 \pm 0,68^*$	$258,47 \pm 28,32^*$	$14,54 \pm 2,53^*$
Самки	4 тиж.	Інт	$5,27 \pm 0,17$	$183,06 \pm 18,69$	$6,69 \pm 0,70$
		МС	$5,86 \pm 0,19^*$	$288,83 \pm 31,07^*$	$11,93 \pm 1,68^*$
	10 тиж.	Інт	$5,43 \pm 0,24$	$216,60 \pm 38,53$	$8,39 \pm 1,90$
		МС	$6,18 \pm 0,55^*$	$448,66 \pm 34,73^*$	$19,43 \pm 2,39^*$

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – зміни достовірні ($p < 0,05$ до інтакту).

Таблиця 2 – Зміни показників ліпідного обміну в гомогенаті печінки золотистих хом'ячків при метаболічному синдромі ($M \pm m$, $n=6$)

Стать	Вік (на початок експерименту)	Група	Г-6-ФДГ, нмоль НАДФН/хв×мг білка	ЗЛ, мг/г	Апо-В-ЛП, мг/г	ЛВГ, мг/г	ЛЛ, нмоль/хв×мг білка
Самці	4 тиж.	Інт.	$3,74 \pm 0,33$	$104,24 \pm 2,52$	$11,46 \pm 0,37$	$1,25 \pm 0,14$	$0,67 \pm 0,03$
		МС	$2,80 \pm 0,17^*$	$124,16 \pm 2,05^*$	$15,16 \pm 0,54^*$	$1,11 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,07^*$
	10 тиж.	Інт.	$4,44 \pm 0,28$	$112,62 \pm 2,66$	$13,03 \pm 0,50$	$9,94 \pm 0,10$	$0,54 \pm 0,03$
		МС	$3,13 \pm 0,28^*$	$143,59 \pm 2,65^*$	$15,69 \pm 0,36^*$	$1,10 \pm 0,20$	$1,27 \pm 0,09^*$
Самки	4 тиж.	Інт.	$4,72 \pm 0,17^*$	$117,67 \pm 4,72$	$8,87 \pm 0,24$	$1,87 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,03$
		МС	$5,38 \pm 0,13^*$	$144,34 \pm 5,00^*$	$10,24 \pm 0,25^*$	$0,65 \pm 0,05^*$	$1,24 \pm 0,05^*$
	10 тиж.	Інт.	$5,15 \pm 0,22$	$137,54 \pm 3,91$	$10,65 \pm 0,46$	$0,89 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,04$
		МС	$5,80 \pm 0,15$	$179,22 \pm 3,44^*$	$13,44 \pm 0,30^*$	$0,46 \pm 0,06^*$	$1,33 \pm 0,08^*$

Таблиця 3 – Зміни показників ліпопероксидації в гомогенаті печінки золотистих хом'ячків при метаболічному синдромі (M±m, n=6)

Стать	Вік (на початок експерименту)	Група	ДК, нмоль/г	ТБК-АП, нмоль/г	α-Т, нмоль/мл	АК, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/г	ГР, нмоль НАДФН/хв× мг білка
Самці	4-тиж.	Інт.	19,82±0,99	2,67±0,11	20,06±0,84	3,98±0,46	2,63±0,16	17,19±0,64
		МС	21,34±1,15	3,18±0,13*	23,07±0,86*	1,99±0,22*	1,54±0,05*	11,61±1,06*
	10-тиж.	Інт.	26,40±1,42	2,96±0,33	27,28±0,75	4,90±0,14	2,73±0,22	13,07±0,58
		МС	31,10±0,94 [#]	5,19±0,37*	20,63±0,64*	2,71±0,17*	1,32±0,16*	10,75±0,85
Самки	4-тиж.	Інт.	14,37±0,54	2,07±0,06	29,02±0,72	3,64±0,29	3,20±0,19	20,54±1,12
		МС	16,73±0,56	1,78±0,07*	28,44±0,89	5,24±0,27*	1,61±0,11*	11,45±0,55*
	10-тиж.	Інт.	12,04±0,40	1,68±0,04	28,73±0,52	4,46±0,30	3,89±0,23	22,44±0,69
		МС	14,24±0,32*	1,71±0,03	23,93±9,13*	7,42±0,25*	1,74±0,06*	8,58±0,65*

Зменшення активності ГР у даному випадку відбувається, очевидно, через нестачу НАДФН(H⁺), який, як відомо, використовується на синтез холестерину, що активується при МС. На користь цього непрямо свідчить і зростання вмісту Апо-В-ЛП (табл. 2), що є багатими на холестерин частинками. Можливо, саме використання НАДФН(H⁺) у відновних біосинтезах є однією з причин зменшення рівня ВГ через зниження активності ГР. Іншою причиною, безумовно, є активація ПОЛ, що виникає внаслідок загального ліпідозу.

Привертають увагу зміни вмісту α-токоферолу, що залежать від віку. Так, у молодих самок зниження вмісту цього антиоксиданта не спостерігається, а у самців даний показник навіть зростає (табл. 3). У дорослих тварин, навпаки, незважаючи на вищий бізальний рівень α-токоферолу, за умов експериментального МС має місце зменшення рівня цього антиоксиданта (табл. 3). Ці дані, на фоні зниження вмісту водорозчинних антиоксидантів, вказують на вікові особливості інтенсивності вільнорадикального окиснення, яке, як відомо, більш активне в ювенільний період, а отже, і антиоксидантна система повинна бути активнішою в молодому віці. Ймовірно, інтенсивне використання водорозчинних антиоксидантів, які захищають α-токоферол від окиснення, допомагає краще захистити ліпідну фазу від пошкодження вільними радикалами.

ВИСНОВКИ. 1. Гіперкалорійна дієта з використанням фруктози призводить у дослідних тварин до розвитку гіперінсулінемії та інсуліно-резистентності незалежно від статі та віку.

2. У печінці самців, незалежно від віку, за умов розвитку МС спостерігається збільшення рівня Апо-В-ЛП, що, ймовірно, пов'язано з посиленням надходження до цього органа ВЖК за рахунок активації ліполізу в жировій тканині. При цьому має місце дисліпідемія, характерна для МС.

3. У молодих самок з експериментальним МС підвищення вмісту ВЖК у сироватці крові не спостерігається. При цьому активація утворення Апо-В-ЛП у печінці відбувається за рахунок посилення поглинання ліпопротеїнів. У сироватці крові досліджувані показники обміну ліпідів не змінюються.

4. Підвищення вмісту в печінці дорослих самок із МС Апо-В-ЛП відбувається, ймовірно, за рахунок як інтенсивного поглинання печінкою ліпопротеїнів, так і надходження до цього органа ВЖК. При цьому також розвивається характерна для МС дисліпідемія.

5. У печінці самиць за умов розвитку МС спостерігається зниження вмісту ЛВГ що, ймовірно, пов'язане з активним поглинанням ліпопротеїнів цього класу тканинами.

6. Експериментальний МС загалом спричиняє активацію ЛПЛ в печінці незалежно від статі та віку. При цьому встановлені деякі вікові особливості у змінах рівня антиоксидантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Синдром инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. – 1997. – **3**, № 1. – С. 7-17.
2. Биологические мембраны. Методы/ Под ред. Дж.Б. Финдлея, У.Г. Эванза. – М.: Мир, 1990. – 424 с.
3. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. Метаболический синдром: природа и механизмы развития // Журн. АМН Украины. – 2001. – **10**, № 4. – С. 646-670.
4. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яро-

винский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – № 1. – С. 127-131.

5. Кибардин С.А. Определение витамина Е в сыворотке крови // *Биохимия.* – 1951. – **16**. – С. 511-514.

6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 241-242.

7. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // *РМЖ.* – 2001. – **2**, № 9. – С. 82-87

8. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова. Е. И. – СПб.:Изд-во СПбГМУ, 1999. – 208 с.

9. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под. ред. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленинградского университета. – 1982. – С. 181-183.

10. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под. ред. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленинградского университета. – 1982. – С. 183-185

11. Путилина Ф.Е., Зоидзе С.Д. Определение активности дегидрогеназ пентозофосфатного пути // *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / Под. ред. М.И. Прохоровой. – Ленинград: Изд-во Ленинградского университета. – 1982. – С. 168-172.

12. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // *Современные методы в биохимии* / Под. ред. В. Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С. 64-66.

13. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 656 с.

14. Aslanidis C. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by

residual lysosomal acid lipase activity // *Genomics.* – 1996. – **33**. – P. 85-93

15. Bjorntorp P. Adipose tissue distribution and function // *Int. J. Obes.* – 1991. – **2**. – P. 67-81.

16. Goldschmidt M.G., Barret-Conner E., Edelstein S.L. et al. Dyslipidaemia and ischaemic heart disease mortality among men and women with diabetes // *Circulation.* – 1994. – **89**. – P. 991-997.

17. Hinara M., Chigama M., Fukuzanava K. Tiobarbiturate acid reactive products content in fresh homogenate of rats // *Biochem. Med.* – 1980. – **23**. – P. 302-311.

18. Jensen M.D. Lipolysis: contribution from regional fat // *Annu. Rev. Nutr.* – 1997. – **17**. – P.127-139.

19. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* – 2000. – **106**, № 4. – P. 473-481.

20. Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R., Stokes J., Kreger B.E., Higgs M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // *J. Clin. Epidemiol.* – 1991. – **44**, № 2. – P. 183-90.

21. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* – 1985. – **28**, № 3. – P. 412-419.

22. Mauriege P., Despres J.P, Moorjani S., et al. Abdominal and femoral adipose tissue lipolysis and cardiovascular disease risk factors in men // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – **23**, № 11. – P. 729-740.

23. Ogawa Y., Kishigami M. Study regarding to the measurement method for vitamin C in tissues // *Ann. Rep. Shionogi Res. Lab.* – 1957. – **7**. – P. 635-647.

24. Smith S.R, Lovejoy J.C, Greenway F. et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity // *Metabolism.* – 2001. – **50**, № 4. – P. 425-435.

25. Wang P.R., Guo Q., Ippolito M. et al. High fat fed hamster, a unique animal model for treatment of diabetic dyslipidemia with peroxisome proliferator activated receptor alpha selective agonists // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – **427**. – P. 285-293.

26. Williams C.M. Lipid metabolism in women // *Proc. Nutr. Soc.* – 2004. – **63**, №1. – P. 153-160.

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ СИРИЙСКИХ ХОМЯЧКОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Л. Загайко¹, Л.Н. Воронина¹, Е.В. Стрельченко¹, Н.С. Красова²
НАЦИОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ¹, ХАРЬКОВ,
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ²

Резюме

Изучено содержание отдельных фракций липидов и липопротеинов в печени и сыворотке крови, а также некоторые показатели антиоксидантно-прооксидантного статуса и активность глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназы, кислой лизосомальной липазы и глутатионредуктазы в печени хомячков разных пола и возраста с экспериментальным метаболическим синдромом (МС). Установлено, что гиперкалорийная диета с добавлением фруктозы приводит к развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у подопытных животных независимо от пола и возраста. У взрослых самок и самцов независимо от возраста при экспериментальном МС в печени наблюдается увеличение уровня Апо-В-содержащих липопротеинов (Апо-В-ЛП), что, по-видимому, обусловлено как усиленным поглощением липопротеинов печенью, так и интенсивным поступлением в этот орган свободных жирных кислот (СЖК). При этом имеет место дислипидемия, характерная для МС. У молодых самок с экспериментальным МС активация образования Апо-В-ЛП в печени осуществляется за счет усиления поглощения печенью липопротеинов, а не поступления СЖК в этот орган. В сыворотке крови при этом исследуемые показатели метаболизма липидов не изменяются. Экспериментальный МС в целом приводит к активации ПОЛ в печени независимо от пола и возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром, метаболизм липидов, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, печень, хомячки.

LIPID METABOLISM CHANGES IN LIVER OF SYRIAN HAMSTERS UNDER EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

A.L. Zahayko¹, L.M. Voronina¹, K.V. Strel'chenko¹, N.S. Krasova²

NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY¹, KHARKIV

INSTITUTE OF ENDOCRINE PATHOLOGY PROBLEMS BY V.Y. DANYLEVSKY OF AMS OF UKRAINE²

Summary

The content of some fractions of lipids and lipoproteins in liver and blood serum, as well as some parameters of antioxidative-prooxidative status and activity of glucose-6-phosphate-dehydrogenase, acid lisosomal lipase products and glutathion-reductase activities in liver of hamsters with experimental metabolic syndrome (MS) have been investigated. It has been shown, that hypercaloric diet with fructose results in hyperinsulinemia and insulin-resistance development at explored animal independently on sex and age group. In the liver of adult male and female independently on the age the increasing of Apo-B-containing lipoproteins (Apo-B-LP) level was observed at experimental MS. Probably, it was due to both intensified absorption of lipoproteins by liver and free fatty acids entering into this organ. Under these conditions the typical for MS dyslipidemia took place. The Apo-B-LP activation in liver of young female, was due to only the intensive lipoprotein absorption by liver. The studied parameters of lipid metabolism in the blood serum did not change. Experimental MS caused the lipid peroxidation processes activation in the liver of hamsters independently on sex and age.

KEY WORDS: metabolic syndrome, lipid metabolism, lipid peroxidation, antioxidants, liver, hamsters.

Отримано 12.05.2005 р.

Адреса для листування: А.Л. Загайко, Національний фармацевтичний університет, кафедра біохімії, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

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

ОПТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕЛЕКТРОННИХ СМУГ ВБИРАННЯ (ОХЕСВ) 5-ФУРИЛ-2-ІЛ-4-ФЕНІЛ-2,4-ДИГІДРО-(1,2,4)-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ-ТІООЦТОВОЇ КИСЛОТИ

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

Вивчено УФ-спектри 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-іл-тіооцтової кислоти в розчинах різної полярності (н-гексан, вода, 95 % етанол, 0,1 м H_2SO_4 і NaOH, 0,5 м H_2SO_4 і NaOH). Встановлено природу походження всіх трьох смуг поглинання досліджуваної речовини, а їх максимуми віднесено до відповідних переходів електронів. Уперше для 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти досліджено основні оптичні характеристики (напівширина смуги вбирання, сила осцилятора, інтегральна інтенсивність смуги вбирання, матричний елемент переходу електронів), які дозволили провести кореляцію між протимікробною і протигрибковою активністю та головним хромофором, який у даному випадку є і фармакофором.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **УФ-спектри, 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтова кислота, оптичні характеристики, фармакофор.**

ВСТУП. До оптичних характеристик електронних смуг поглинання (ОХЕСВ) органічних сполук зазвичай відносять розташування максимуму ($\lambda_{\text{макс}}$, нм), питомий показник вбирання ($E_{1\text{ см}}^{1\%}$), молярний коефіцієнт вбирання ($\epsilon_{\text{макс}}$) та десятичний логарифм останнього ($\lg \epsilon_{\text{макс}}$).

Слід зауважити, що наведені ОХЕСВ мають лише інформативний характер і практично не можуть бути застосовані навіть для ідентифікації органічних сполук з подібною структурою.

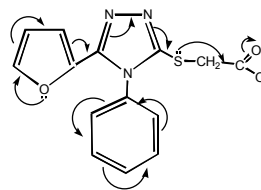
Останнім часом з'явилися наукові повідомлення про використання додаткових ОХЕСВ, таких, як напівширина смуги вбирання ($\Delta\nu_{1/2}$), інтегральна інтенсивність (A), сила осцилятора (f), матричний перехід електронів (M_{ij}), для вивчення реакційної здатності молекули, виявлення залежності між характером спектра вбирання речовини та її будовою і фармакофора, тобто угруповання атомів, які обумовлюють фармакологічну дію речовини [2-10].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для одержання максимально можливої інформації про розрахунок електронного стану, передбачення та пояснення різноманітних властивостей досліджуваної речовини нами були вивчені УФ-спектри 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-

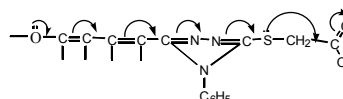
(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти у воді, 95 % етанолі, 0,1 м розчинах кислоти сульфатної та гідроксиду натрію, 0,5 м розчинах сульфатної кислоти та гідроксиду натрію, а також у н-гексані (табл.1).

Експериментальна частина

На підставі будови та характеру спектрів вбирання досліджуваної речовини можна зробити висновок, що основним хромофором, який частково збігається із фармакофором, є такий ланцюг переходу електронів у молекулі 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти:

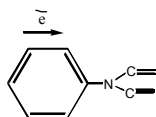


В ізольованому вигляді він має таку структуру:



Визначений ланцюг спряження обумовлює характер досліджуваних смуг поглинання, і безумовним є той факт, що в даному випадку слід враховувати перехід електронів бен-

зольного циклу в положенні 4 молекули досліджуваної сполуки:



Таким чином, на спектрах вбирання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти в різних розчинниках спостерігаються три смуги вбирання. Перша смуга характеризується максимумами в межах 195-222 нм доволі високої інтенсивності ($\epsilon_{\text{макс}} - 24100-60250$), друга смуга виявляє максимуми тільки у воді, 95 % етанолі, н-гексані, 0,1 та 0,5м розчинах сульфатної кислоти. У лужних розчинах ця смуга не спостерігається.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з квантово-механічними уявленнями [11], ультрафіолетовий спектр обумовлений вбиранням світлової енергії електромагнітного випромінювання валентними електронами при їх переході з основного на енергетично вищий рівень. До головного стану електрони повертаються, лише використавши поглинуту енергію. Поодинокому зв'язку типу C-C відповідає $\sigma \rightarrow \sigma^*$ -перехід, який потребує значної витрати енергії, йому відповідають смуги вбирання в далекій УФ-ділянці (А-смуга; $\lambda < 200$ нм). Електрони подвійного зв'язку C=C, C=O, N=N легше збуджуються, а відповідний їм $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід має спектральну смугу в межах 200 нм (К-смуга). Незв'язані пари електронів кисню, азоту та сірки при збудженні переходять на n або π^* -рівні. Зона вбирання $n \rightarrow \pi^*$ переходу – 260-280 нм (В-смуга), але вона малоінтенсивна.

Складовими частинами досліджуваної речовини є такі цикли: фурановий, 1,2,4-триазоловий, фенільний та залишок тіооцтової кислоти. Безумовно, характер спектра вбирання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти обумовлюється переходами електронів її складових частин.

Як відомо, фуран характеризується двома смугами вбирання, перша з яких (К-смуга) є інтенсивною ($\epsilon_{\text{макс}}$ у гексані – 10 000) і розташована в межах 200 нм [13]. Бензол у н-гексані [1] має три смуги поглинання (184 нм, $\epsilon_{\text{макс}} - 60\,000$; 204 нм, $\epsilon_{\text{макс}} - 7900$ та 256 нм, $\epsilon_{\text{макс}} - 200$). Симетричний триазин (1,2,4-триазол) у межах 195-222 нм є оптично прозорим в УФ-спектрі.

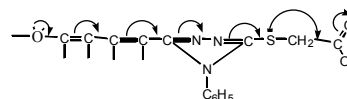
Таким чином, першу смугу вбирання досліджуваної речовини слід вважати такою, яка обумовлюється дієним хромофором

фурану та локальним збудженням фенільного ядра, тобто вона є наслідком сумарного вкладу смуг фуранового циклу та фенільного радикала.

Друга смуга вбирання перебуває в межах 245-265 нм з молярними коефіцієнтами від 10540 до 37650. З огляду на будову досліджуваної речовини, слід наголосити на тому, що в межах 245-265 нм проявляють вибіркоче світлопоглинання фуран (252 нм, $\epsilon_{\text{макс}} - 1,0$), 1,2,4-триазол, в якому спостерігаються валентні коливання характерні для триазолів ($\lambda_{\text{макс}} - 317$ та 380 нм). Бензольний хромофор у цій ділянці також має здатність до світловбирання [13]. Тому ця смуга вбирання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти є сумарною і обумовлена локальним збудженням фенільного радикала ($\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід електронів), синглетним $n \rightarrow \pi^*$ -переходом триазолового ядра та другою малоінтенсивною смугою вбирання фурилового ядра (В-смуга).

Слід зауважити, що у лужних розчинниках (0,1 м NaOH та 0,5 м NaOH) друга смуга не спостерігається і це пояснюється впливом полярності розчинників на розташування максимумів у даній ділянці довжин хвиль.

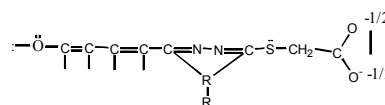
Третя смуга вбирання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти доволі інтенсивна ($\epsilon_{\text{макс}} -$ від 21088 до 33620) і перебуває в межах вузького інтервалу довжин хвиль (280-285 нм). Це додатково свідчить про те, що вона обумовлена переходом електронів у найдовшому ланцюгу смуги і відповідає $p-\pi$ -спряженню в ній.



Наявність зазначеного ланцюга спряження як основного хромофора молекули 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти пояснюється ще і тим фактом, що при збільшенні полярності максимумами третьої смуги вбирання зазнають батохромного зміщення:

Вода	280 нм
0,1 м H_2SO_4	282 нм
0,5 м H_2SO_4	283 нм
0,1 м NaOH	285 нм

Батохромне зміщення основного хромофора можна пояснити ще й тим, що у лужних розчинниках він має такий вигляд:



Таблиця 1 – Спектри вбирання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти у розчинниках різної полярності

Розчинники	Перша смуга $\lambda_{\text{макс}}$ нм (lg ϵ)	Друга смуга $\lambda_{\text{макс}}$ нм (lg ϵ)	Третя смуга $\lambda_{\text{макс}}$ нм (lg ϵ)
Вода	195(4,34); 220(4,08)*	260(4,18)*	280(4,23)
95 % етанол	208(4,27)*	245(4,09); 265(4,08)*	285(4,12)
н-гексан	200(3,38)*	258(3,58)	285(3,58)*; 298(3,32)
0,1 м H ₂ SO ₄	199(4,16)	258(4,02)*	282(4,08)
0,5 м H ₂ SO ₄	200(4,23)	265(4,10)*	283(4,23)
0,1 м NaOH	219(4,11)	-	285(4,18)
0,5 м NaOH	222(4,08)	-	282(4,18)

Примітка. * – середнє значення на вигоні.

Це, безумовно, сприяє збільшенню ланцюга спряження, тому відбувається вищезазначений ефект.

Для одержання додаткової інформації про структуру досліджуваної сполуки та пояснення характеру її спектрів вбирання було розраховано ОХЕСВ 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти такі, як напівширина смуги вбирання ($\Delta\nu_{1/2}$, см⁻¹), інтегральна інтенсивність смуги вбирання ($A \cdot 10^8$), сила осцилятора (f) та матричний елемент переходу електронів (M_{ik}). Зазначені ОХЕСВ розраховано для спектра вбирання досліджуваної речовини в етанолі (табл. 2).

Слід наголосити на тому, що розраховані нами ОХЕСВ є складовою частиною рівняння Гаммета, яке застосовують для встановлення кореляції між різними властивостями (реакційна здатність, термодинамічні властивості, біологічна активність) та параметрами структури, середовища або властивостями того чи іншого ряду сполук [12].

Смуги досліджуваної речовини в розчині етанолу є інтенсивними або високоінтенсивними, на що вказує молярний коефіцієнт вбирання, значення якого складають від 12 600 до 18 500 (друга і перша смуги вбирання). Слід відзначити, що для досліджуваної сполуки значення даних величин емакс перебувають у вузьких межах. Це свідчить про те, що всі смуги вбирання не можуть відповідати $n \rightarrow \pi^*$ -переходам, які, як відомо, характеризуються низькоінтенсивними смугами.

Напівширина смуг вбирання буває широкою (від 5565 до 9107 см⁻¹) або дуже широкою, тобто $\Delta\nu_{1/2}$ 9107 см⁻¹ друга смуга вбирання.

Значення інтегральної інтенсивності (A) 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти для всіх трьох смуг вбирання являють собою відносно однорідну групу. Всі ці величини є високими і перебувають в межах від $1,10 \cdot 10^8$ до $1,19 \cdot 10^8$, що вказує на високу вірогідність переходу електронів, які

обумовлюють виникнення смуг вбирання досліджуваної речовини.

Слід відзначити, що високі значення інтегральної інтенсивності ($A=1,11 \cdot 10^8$) третьої смуги вбирання є результатом $p \rightarrow \pi$ -спряження в хромофорах, які вміщують у собі фурановий радикал, 1,2,4-триазоловий цикл та тіооцтову кислоту. Наявність цього основного хромофора й обумовлює помірну протимікробну та антигрибкову активність, у зв'язку з чим її слід вважати фармакофором (або більшою частиною фармакофора).

Величини сили осцилятора (f) для всіх трьох смуг досліджуваної речовини коливаються в межах від 1,17 до 1,28 (табл. 2). Десятинні логарифми цих величин lg f становлять від +0,068 до +0,107. Таким чином, згідно із шкалою сили осциляторів молекулярних електронних переходів, яка складена Kasha, Rawls [14], переходи електронів, що обумовлюють виникнення смуг вбирання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти є дозволеними [3].

Виявлені нами величини матричного елемента M_{ik} є високими і складають від $4,15 \cdot 10^{-18}$ (перша смуга вбирання) до $4,88 \cdot 10^{-18}$ (третя смуга вбирання). Ці величини не є прямо пропорційними реакційній здатності, яка відповідає певному хромофору або фармакофору, але все ж таки вказує на те, що зазначені градування атомів є високореакційноздатними.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено УФ-спектри поглинання 5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіооцтової кислоти у розчинниках різної полярності (н-гексан, 95 % етанол, вода, 0,1 м H₂SO₄ і NaOH, 0,5 м H₂SO₄ і NaOH).

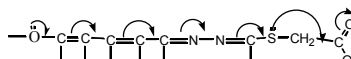
2. Встановлено, що спектри вбирання досліджуваної речовини характеризуються трьома смугами – 195-222 нм, 245-265 нм та 280-285 нм.

3. Доведено, що основним хромофором, який збігається з фармакофором, є ланцюг спряження:

Таблиця 2 – Оптичні характеристики електронних смуг поглинання
5-фурил-2-іл-4-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-ілтіоцтової кислоти

Розчинник С, мг %	λ , нм	ν , см ⁻¹	$\epsilon \cdot 10^4$	Ig ϵ	$\Delta\nu_{1/2}$	A $\cdot 10^8$	f	$M_{\text{ік}} \cdot 10^{-18}$
95 % етанол 2 мг %	208*	48076	1,85	4,27	5565	1,10	1,17	4,15
95 % етанол 2 мг %	245	40816	1,23	4,09	9107	1,19	1,28	4,71
95 % етанол 2 мг %	263*	38462	1,20	4,08	8790	1,13	1,21	4,74
95 % етанол 2 мг %	285	35088	1,33	4,12	7824	1,11	1,19	4,88

Примітка. * – середні значення на вигоні.

 , перехід електронів у якому й обумовлює виникнення третьої смуги вбирання.

4. Основні характеристики електронних спектрів ($\Delta\nu_{1/2}$, A, f та $M_{\text{ік}}$) доводять, що досліджувані смуги є інтенсивними або високоінтенсивними. Це свідчить про відсутність $n \rightarrow \pi^*$ переходів електронів.

5. Напівширина ($\Delta\nu_{1/2}$) буває широкою або дуже широкою, а значення інтегральної інтенсивності (A) вказує на високу вірогідність пере-

ходу електронів, які обумовлюють виникнення смуг вбирання досліджуваної речовини.

6. Визначені величини сили осцилятора (f) для всіх трьох смуг вбирання речовини та їх десятинні значення (Igf) свідчать про те, що переходи електронів у хроматофорах є дозволеними.

7. Розраховані величини матричного елемента ($M_{\text{ік}}$) спектра досліджуваної речовини є високими і вказують на те, що градування атомів, які обумовлюють перехід електронів, проявляють високу реакційну здатність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бранд Дж., Эглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. – М.: Мир, 1967. – 280 с.
2. Буряк В.П. Основні електронні характеристики естрогенів // Фармацевт. журнал. – 1980. – № 3. – С. 46-48.
3. Буряк В.П. Применение оптических характеристик электронных полос поглощения в фармацевтическом анализе. II: Использование интегральной интенсивности для количественного определения лекарственных средств, производных фурана // Экспресс-информ /ЦБНТИ мед. промышленности. Передовой опыт в химико-фармацевтической промышленности. – 1980. – № 10. – С. 23-28.
4. Буряк В.П. Применение основных характеристик электронных полос поглощения в фармации // Фармац. – 1981. – 30, № 2. – С. 19-23.
5. Буряк В.П., Гурина Л.А., Петренко В.В. Применение метода сравнения дисперсий для идентификации лекарственных средств // Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов: Тез. докл. Всесоюзной науч. конференции. – Львов, 1987. – С. 90-91.
6. Буряк В.П., Моряк З.Б. Применение оптических характеристик электронных полос поглощения в фармацевтическом анализе. I: Идентификация лекарственных средств из группы кетостероидов и их синтетических аналогов // Экспресс-информ/

- ЦБНТИ мед. промышленности. Серия. Передовой опыт в хим.-фармац. промышленности. – 1980. – № 10. – С. 18-23.
7. Буряк В.П., Святненко Б.А. Основные электронные оптические характеристики эстрогенов // Тез. докл. III Всесоюз. съезда фармацевтов. – Кишинев, 1980. – С. 254.
8. Буряк В.П., Эгерт В.Э. Основные характеристики электронных спектров лекарственных средств, производных пирона // Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР. – Харьков, 1979. – С. 160-161.
9. Гафарі А.В. Основні оптичні характеристики налідиксової кислоти // Фармацевт. журнал. – 1977. – № 1. – С. 55-56.
10. Сайдов Т.В., Свердлова О.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии. – Л.: Наука, 1974. – 277 с.
11. Хикаси К., Баба Х., Рембаум А. Квантовая органическая химия. – М.: Мир, 1967. – 379 с.
12. Химическая энциклопедия: В 2 т. / Редкол.: Кнунянц И.А. (гл. ред.) и др. – М.: Сов. Энциклопедия, 1990. – Т. 2. – 671 с.
13. Штерн Э., Тиммонс К. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. – М.: Мир, 1974. – 296 с.
14. Kasha M., Rawls H.R. Correlation of orbital classification of molecular electronic transitions with transition mechanism: the aromatic amines // Photochem. and Photobiol. – 1968. – 7, № 6. – P. 561-569.

ОПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЛЕКТРОННЫХ ПОЛОС ПОГЛОЩЕНИЯ (ОХЭП) 5-ФУРИЛ-2-ИЛ-4-ФЕНИЛ-2,4-ДИГИДРО-(1,2,4)-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

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

Резюме

Изучены УФ-спектры 5-фурил-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-(1,2,4)-триазол-3-илтиоуксусной кислоты в растворах разной полярности (n-гексан, вода, 95 % этанол, 0,1 м H_2SO_4 и NaOH, 0,5 м H_2SO_4 и NaOH). Установлена природа происхождения всех трех полос поглощения исследуемого вещества а их максимумы отнесены к определенным переходам электронов. Впервые для 5-фурил-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-(1,2,4)-триазол-3-илтиоуксусной кислоты исследованы основные оптические характеристики (полуширина полосы поглощения, сила осциллятора, интегральная интенсивность полосы поглощения и матричный элемент перехода электронов), которые позволили провести корреляцию между противомикробной и противогрибковой активностью и главным хромофором, который в данном случае является и фармакофором.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **УФ-спектры, 5-фурил-2-ил-4-фенил-2,4-дигидро-(1,2,4)-триазол-3-илтиоуксусная кислота, оптические характеристики, фармакофор.**

OPTICAL CHARACTERISTICS OF ELECTRONIC ABSORPTION BANDS (OCHEBA) OF 5-FURIL-2-IL-4-PHENYL-2,4-DIHYDRO-(1,2,4)-TRIAZOLE-3-ILTHIOACETIC ACID

V.V. Parchenko, V.P. Buryak, O.I. Panasenko, Y.H. Knys
ZAPORIZHZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

UV-spectra of 5-furil-2-il-4-phenyl-2,4-dihydro-(1,2,4)-triazole-3-ilthioacetic acid in solutions of different polarity (n-hexane, water, 95 % ethanol, 0,1 m H_2SO_4 and NaOH, 0,5 m H_2SO_4 and NaOH) were studied. The nature of origin of all three absorption bands of researched substance was defined and their maximums were referred to definite electron passages. For the first time were studied basic optical characteristics for 5-furil-2-il-4-phenyl-2,4-dihydro-(1,2,4)-triazole-3-ilthioacetic acid (hemi-breadth of absorption band, force of oscillator, integral intensivity of absorption band and matrix element of electron passage, which permitted to conduct the correlation between antimicrobial and antifungal activity and basic chromophore, which is pharmacophore in given case.

KEY WORDS: **UV-spectra, 5-furil-2-il-4-phenyl-2,4-dihydro-(1,2,4)-triazole-3-ilthioacetic acid, optical characteristics, pharmacophore.**

Отримано 16.05.2005 р.

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

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

ГЛІКОСФІНГОЛІПІДИ ЯК МАРКЕРИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕЙРОПАТІЙ

Г.С. Акрамова, Т.С. Саатов, Ф.А. Хайдарова, С.Х. Саїдова
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ АКАДЕМІЇ НАУК РЕСПУБЛІКИ УЗБЕКИСТАН,
ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ, МОЗ РЕСПУБЛІКИ УЗБЕКИСТАН

Вивчено зміни рівня гліколіпідів у сироватці та формених елементах крові хворих на цукровий діабет з різним ступенем тяжкості судинних ускладнень. Встановлено кореляцію між вмістом гліколіпідів у крові та ступенем тяжкості діабетичних нейропатій. Із зростанням останнього значно збільшується рівень сульфатидів та сіалових кислот. Отримані результати дозволяють розглядати вміст сульфатидів та сіалових кислот у сироватці крові як біохімічних маркерів розвитку різних стадій діабетичних периферичних нейропатій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гліколіпіди, сульфатиди, цереброзиди, плазматичні мембрани, цукровий діабет, судинні ускладнення цукрового діабету, діабетична периферична нейропатія.

ВСТУП. Широке розповсюдження, рання інвалідизація та висока смертність виділили цукровий діабет (ЦД) як пріоритет національних систем охорони здоров'я більшості країн світу, оскільки дана хвороба призводить до ушкодження всіх функціональних систем організму. Генералізований патологічний процес захоплює перш за все судинну систему, від найдрібніших капілярів до магістральних артерій та аорти. Саме пізні судинні ускладнення – нейроангіопатія, ретинопатія, ішемічна хвороба серця (ІХС), синдром діабетичної ступні та інсульт мозку – є головними причинами високої летальності хворих на діабет. Комплексні клініко-епідеміологічні дослідження популяції хворих на ЦД, які проживають у м. Ташкенті, виявили високу розповсюдженість судинних ускладнень цукрового діабету (СУЦД). Зокрема частота ІХС склала 66,9 %, діабетичної ретинопатії – 79,1 %. Хронічний перебіг захворювання, і ускладнення та висока інвалідизація потребують проведення досліджень спрямованих на вивчення патогенезу СУЦД та вироблення засобів їх ранньої діагностики і профілактики.

Патогенез СУЦД багатопрофільний. Ризик розвитку ускладнень обумовлений такими факторами як гіпертензія, гіперінсулінемія,

© Г.С. Акрамова – к.біол.н., Т.С. Саатов – акад., д.біол.н., проф., Ф.А. Хайдарова – к.мед.н., С.Х. Саїдова, 2005.

порушення обміну холестерину, ліпопротеїдів, гемореологічні та імунологічні порушення. Разом із тим, накопичуються дані, які вказують на те, що одним з головних чинників у патогенезі ЦД та його ускладнень є структурно-функціональний стан плазматичних мембран клітин периферичних тканин. Незважаючи на те, що досягнуто певних успіхів у розшифруванні механізмів розвитку хвороби та її ускладнень, багато сторін патогенезу на рівні плазматичних мембран та вивчення ролі їх окремих компонентів залишаються нез'ясованими. У цьому відношенні досить інформативними є зміни з боку вуглеводскладових компонентів мембран, які відповідають за міжклітинні взаємодії, розпізнавання біологічно-активних молекул та модуляцію активності рецепторів, ферментів та транспортних білків. На сьогодні кандидатами для інформативних маркерів різних судинних захворювань усе частіше називають гліколіпіди мембран (гангліозиди, цереброзиди та сульфатиди). Гангліозиди, цереброзиди та сульфатиди, будучи універсальними мінорними вуглеводскладовими компонентами плазматичних мембран, разом із глікопротеїнами утворюють на їх поверхні глікокалікс. Це зумовлює їх участь в явищах поверхневого розпізнавання, диференціації та трансформації клітин, транспорті іонів та в імунологічних процесах [3, 6, 8, 11, 21, 22]. Вста-

новлено, що склад нейтральних та аніонних гліколіпідів значно змінюється при гіпертонії, гострому інфаркті міокарда та післяінфарктному кардіосклерозі, у зв'язку з чим низкою дослідників запропоновано використовувати вивчення динаміки гліколіпідів для контролю за станом хворих та ефективністю лікування при різних кардіоваскулярних патологіях. Обговорюється можливість вивчення гліколіпідів як індикаторів ступеня розвитку атеросклерозу. Останнім часом увагу вчених прикувало питання взаємозв'язку між рівнем окремим представників гліколіпідів у сироватці крові хворих на ЦД і розвитком у цих хворих СУЦД. Виявлено зв'язок між концентрацією продукту обміну гангліозидів (сілової кислоти) у плазмі та мікро-, макросудинними ускладненнями діабету I типу. В попередніх дослідженнях, які провели автори, показано зміну вмісту та обміну гліколіпідів у плазматичних мембранах органів щурів з експериментальним діабетом та в мембранах еритроцитів хворих як з I, так і з II типами ЦД. Доступність їх вуглеводного залишку зовнішнім впливам та, одночасно, прямий контакт з рідкою ліпідною фазою мембрани зумовлюють можливість участі гліколіпідів у механізмі дії інсуліну та інших гормонів. Внаслідок цього якісні зміни в цих компонентах мембрани призводять до якісних змін проявів ефекту інсуліну на клітину. Кількісні та якісні зміни гліколіпідів можуть бути викликані генетичним дефектом ферментів їх синтезу та дегенерації [20]. Можливим є метаболічний контроль за синтезом та деградацією гліколіпідів з боку інсуліну. Раніше, в ході проведених нами досліджень було встановлено, що ЦД у нервовій тканині викликає зниження вмісту нейтральних гліколіпідів – цереброзидів та підвищення рівня кислих гліколіпідів – сульфатидів. Зменшення вмісту цереброзидів у нервовій тканині при діабеті є наслідком зниження активності ферментів синтезу цереброзидів, на які інсулін чинить регулювальний вплив. Поряд із тим, однією з причин пригнічення синтезу цереброзидів є зростаюча гіпоксія, що характерна для ЦД, при якій синтез головного компонента мієліну – галактозилцераміду пригнічується на 65 % за рахунок пригнічення транспорту новосинтезованого цераміду до місця його галактозування, яке також знижується при кисневій недостатності. Гліколіпідний склад мієліну при діабеті змінюється не тільки в бік зниження вмісту галактоцереброзидів, але і в бік підвищення рівня глюкоцереброзидів, які за нормальних умов є мінорними компонентами мієліну. Тенденція до накопичення глікоцереброзидів у мієліні спо-

стерігається при багатьох нейродегенеративних захворюваннях [15]. Вказані порушення зумовлені зміною активності цереброзидази – вона стимулюється кислими гліколіпідами та фосфатидною кислотою і ненасиченими жирними кислотами, вміст яких при діабеті також знижується [15].

Однією з причин зміни співвідношення мембранних ліпідів у нервовій тканині при діабеті, можливо, є збільшення концентрації іонів кальцію за рахунок послаблення роботи кальціотранспортуючих систем [7, 13]. Наслідком цього є підвищення активності ферментів деградації мембранних глікофінголіпідів.

Переважну локалізацію цереброзидів у мієлінових оболонках, де їх вміст становить 24 % від суми всіх ліпідів мієліну, розцінюють як показник їх значення у наданні стабільності та міцності мієліновим мембранам [26], а також у забезпеченні цереброзидами структурної цілісності мієлінових мембран з одночасним зменшенням прохідності їх для іонів, що дозволяє відносити цереброзидази до ліпідів мієліну, які запобігають іррадіації нервового імпульсу в зовнішнє середовище [10, 23]. З цієї причини зміна рівня цереброзидів у нервовій тканині при ЦД має для організму ряд негативних наслідків, які проявляються у розвитку пізніх ускладнень захворювання, одним з яких є нейропатія.

У механізмах розвитку діабетичної нейропатії відмічають порушення вмісту та метаболізму всіх компонентів мембран нервових клітин [24]. Але, разом з тим, у багатьох випадках, за даними світлової мікроскопії, виявляють демієлінізацію, а за даними електронної мікроскопії – стоншення мієлінової оболонки [24], що є провідним фактором розвитку діабетичної нейропатії. Зміна ліпідного стану мембран нервових клітин призводить, у свою чергу, до зміни метаболізму глюкози за умов гіперглікемії, при якій активується сорбітоловий шлях окиснення глюкози. У результаті такого “переключення” з одного метаболічного шляху на інший у клітинах накопичуються сорбітол та фруктоза, що призводить до осмотичних порушень у внутрішньоклітинному середовищі, а це у свою чергу зумовлює зниження споживання кисню нервовими клітинами та порушує їх функцію [12, 24]. Але, на жаль, на сьогоднішня діагностика діабетичної нейропатії має певні труднощі, пов'язані з відсутністю інформативних біохімічних тестів, які здатні виявити ознаки розвитку цього ускладнення ЦД на більш ранніх стадіях. Тому метою цього дослідження було вивчити вміст сульфатидів та сілових кислот у сироватці крові здорових і

хворих на ЦД, які мають різний ступінь СУЦД, а також можливість використання гліколіпідів як біохімічних маркерів розвитку діабетичних нейропатій.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили у 101 хворого на ЦД на базі консультативної поліклініки НДІ Ендокринології МОЗ РУз. Вік коливався від 42 до 65 років з тривалістю захворювання від 1 місяця до 25 років. Групу контролю складала 101 людина (чоловіки), яка не мала ЦД та судинних ускладнень печінки і нирок в анамнезі.

Діагностику судинних та неврологічних ускладнень проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ. Дослідження включали: огляд, антропометричні виміри (зріст, масу тіла), вимірювання артеріального тиску, електрокардіографічне дослідження у спокої, огляд окуліста та невропатолога. У досліджуваних осіб визначали вміст глікозильованого гемоглобіну, коагулограму, мікроальбумінурію та протеїнурію за допомогою тест-смужок фірми "Бермінгем-Матхейл", а також рівень сульфатидів та сіалових кислот у сироватці крові.

Кількісне визначення сульфатидів проводили за методом Radin, який ґрунтується на здатності органічного барвника Азур А давати специфічне забарвлення у присутності сульфатних груп. Вміст сіалових кислот визначали резорциновим методом за Svennerholm.

Обробку результатів проводили за допомогою методу варіаційної статистики для малих вибірок з оцінкою достовірності за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На першому етапі досліджень хворих на ЦД було вивчено вміст гліколіпідів в еритроцитах та сироватці крові (табл. 1). Наведені в таблиці дані свідчать про те, що дане захворювання

Таблиця 1 – **Вміст сульфатидів у еритроцитах та сироватці крові хворих на цукровий діабет на стадіях компенсації та декомпенсації захворювання (мкг сульфатидів/мг білка, n=40)**

Варіанти груп	Еритроцити	Сироватка
Здорові	25,8±3,1	сліди
Декомпенсація	13,4±2,2	8,7±1,6
Компенсація	22,1±2,3	3,6±1,9

призводить до вираженої зміни вмісту у еритроцитах та сироватці крові (табл. 1). Наведені в таблиці дані свідчать про те, що дане захворювання призводить до вираженої зміни вмісту у еритроцитах. Це проявляється в зростанні рівня цереброзидів та зниженні вмісту сульфатидів. У сироватці крові відмічається підвищення концентрації сульфатидів, тоді як саме цей гліколіпід не виявляють у сироватці крові здорових людей. Це може свідчити про вихід сульфатидів із мембрани еритроцитів у кров. Такий перерозподіл вмісту гліколіпідів впливає на зміну мікрров'язкості мембран еритроцитів [19]. Цьому сприяє структура цереброзидів, яка надає мембранам більшої впорядкованості як за рахунок довгого вуглецевого хвоста, так і за рахунок довголанцюгового сфінгозину [3, 10]. Зменшення вмісту сульфатидів у еритроцитах відбивається і на згортальній системі крові, оскільки окремі сульфати плазми у низьких концентраціях різко пригнічують осадження фібрину в плазмі [17] і є специфічними активаторами антистатину – інгібітора згортання крові та метастазування [17]. Зниження рівня сульфатидів, як і гангліозидів [16], при діабеті призводить до зменшення електричного заряду клітин, що підсилює адгезію еритроцитів з явищами внутрішньосудинної аглютинації [19]. Тому на наступній стадії досліджень було вивчено вміст сумарних гліколіпідів, сульфатидів та сіалових

Таблиця 2 – **Основні біохімічні показники крові хворих на цукровий діабет з різним ступенем тяжкості діабетичної нейропатії (n=101)**

Показники	0 ступінь	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь
Тривалість хвороби	3,2±2,1	6,9±3,1	9,1±2,4	16,6±2,9
Глікозильований гемоглобін, HbA _{1c} %	8,2±2,0	9,0±2,6	12,7±2,2	10,6±2,3
Холестерин, ммоль/л	4,62±1,90	5,1±2,5	6,8±2,7	8,9±2,8
Загальний білок крові, г/л	79,6±2,3	79,2±2,6	69,1±1,9	63,4±2,2
ПТІ, %	91,1±2,2	98,1±2,1	96,2±2,9	86,3±1,9
Фібринолітична активність	12,1±1,8	14,09±1,80	15,07±2,10	7,1±2,3
Фібриноген	296,6±2,6	364,5±2,2	394,3±2,3	589,7±1,7
Серомукоїди	0,29±2,1	0,33±2,90	0,40±2,70	0,49±3,10
Сечова кислота	357,±2,4	383,8±2,6	464,6±2,4	535,5±2,8
Сіалові кислоти крові	20,1±1,7	29,97±3,8	43,7±2,8	51,8±2,5
Сульфати крові	10,1±2,5	12,29±2,90	18,6±2,6	22,7±2,1

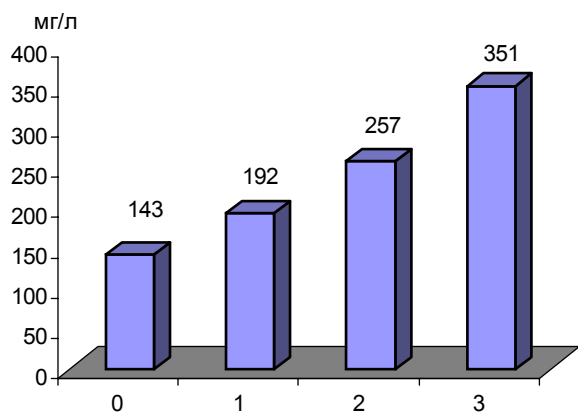


Рис. 1. Вміст сумарних гліколіпідів у сироватці крові хворих з різним ступенем тяжкості діабетичної нейропатії:

- 0 – хворі з виявленим діабетом, які мають 0 ступінь діабетичної нейропатії;
- 1 – хворі з I ступенем діабетичної нейропатії;
- 2 – хворі з II ступенем діабетичної нейропатії;
- 3 – хворі з III ступенем діабетичної нейропатії.

кислот у крові хворих на ЦД з різними ступенями діабетичної нейропатії (рис. 1, 2 і 3).

Представлені результати показують, що вміст сумарних гліколіпідів у крові хворих із різним ступенем діабетичної нейропатії прямо корелює зі ступенем тяжкості судинних ускладнень захворювання, одним з яких є діабетична нейропатія.

При порівнюванні показників вмісту гліколіпідів у крові хворих із різним ступенем діабетичної нейропатії з основними біохімічними показниками стану обміну речовин в організмі виявлено, що у хворих на ЦД 2 типу з наростанням ступеня тяжкості діабетичної нейропатії відрізняються збільшення вмісту фібриногену, холестерину, серомукоїдів, сечової кислоти та зниження рівня загального білка на всіх стадіях діабетичної нейропатії. Одночасно із збільшенням вмісту сіалових кислот і сульфатидів у крові при 3 ступені діабетичної нейропатії знижуються показники протромбінового індексу та фібринолітичної активності. Отримані результати повністю відповідають даним літератури про зміни показників згортальної системи крові при порушеннях вмісту глікофосоліпідів у мембранах клітин крові (табл. 2).

ВИСНОВОК. Вміст сумарних гліколіпідів, сульфатидів та сіалових кислот у крові хворих на ЦД з різним ступенем діабетичної нейропатії прямо корелює зі ступенем тяжкості діабетичної нейропатії.

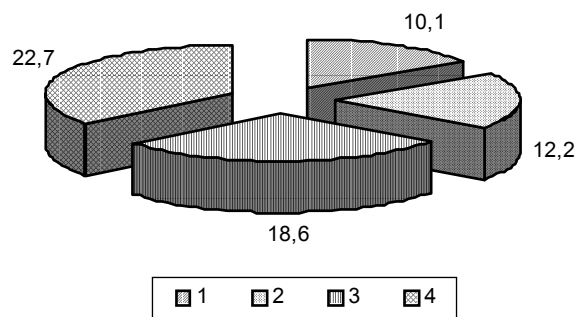


Рис. 2. Вміст сульфатидів (мкг/мг білка) у сироватці крові хворих з різним ступенем тяжкості діабетичної нейропатії:

- 0 – хворі з виявленим діабетом, які мають 0 ступінь діабетичної нейропатії;
- 1 – хворі з I ступенем діабетичної нейропатії;
- 2 – хворі з II ступенем діабетичної нейропатії;
- 3 – хворі з III ступенем діабетичної нейропатії.

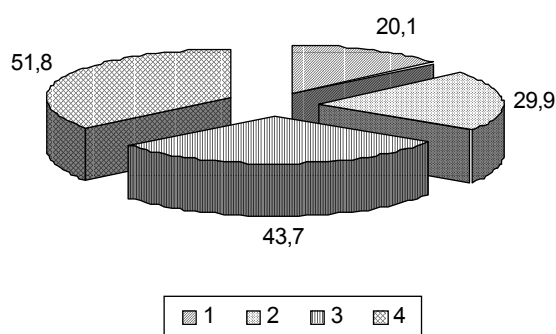


Рис. 3. Вміст сіалових кислот (мкг/мг білка) у сироватці крові хворих з різним ступенем тяжкості діабетичної нейропатії:

- 0 – хворі з виявленим діабетом, які мають 0 ступінь діабетичної нейропатії;
- 1 – хворі з I ступенем діабетичної нейропатії;
- 2 – хворі з II ступенем діабетичної нейропатії;
- 3 – хворі з III ступенем діабетичної нейропатії.

Показники рівня гліколіпідів у крові хворих на цукровий діабет можна розглядати як маркери розвитку діабетичної нейропатії з метою вироблення алгоритму діагностичних досліджень для диференційної діагностики судинних ускладнень цукрового діабету (СУЦД). У свою чергу, рання діагностика СУЦД дозволить своєчасно призначити лікування, яке буде спрямоване на затримку їх подальшого розвитку, та зменшити ризик зниження працездатності. Крім того, виявлення пізніших стадій СУЦД за рівнем сіалових кислот та сульфатидів у сироватці крові зможе допомогти у виборі патогенетичної терапії та моніторингу перебігу хвороби й ефективності її лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонов Ф.В. липиды и ионная проницаемость мембран. – М.: Наука, 1982. – 151 с.
2. Дергунов А.Д., Габриельянц А.С., Островский Д.Н. Белок-липидные взаимодействия и функционирование мембраносвязанных ферментов // Усп. биол. хим. – 1994. – **25**. – С. 89-109.
3. Проказова Н.В. Рецепторная роль гликофинголипидов клеточной поверхности // Усп. биол. хим. – 1982. – **23**. – С. 40-60.
4. Рыбальченко В.К., Могилевич Б.Р., Островская Г.В. Роль липидного матрикса плазматической мембраны в процессе передачи информации регуляторными пептидами // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – № 5. – С. 477-478.
5. Саатов Т.С., Исаев Э.И., Эргашова М.Ж., и др. Роль липидов в метаболическом эффекте гормонов. – Ташкент: Фан, 1990. – 104 с.
6. Соцкий О.П., Акопов С.Э., Саркисова Г.М., Чухаджан Г.А. // Укр. биохим. Журн. – 1984. – **5**, № 6. – С. 642-646.
7. Таранова Н.П. Липиды центральной нервной системы при повреждающих воздействиях. – Л.: Наука, 1988. – 204 с.
8. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Наука. 1989. – 656 с.
9. Baba U., Kai V., Otsui S. The liver levels of erythrocytes surface electric charge in diabetes mellitus // Clin. Chim. Acta. – 1978. – **84**. – P. 247-249.
10. Borthakur G., Cruz M.A., Dong L. Sulfadides inhibit platelet adhesion to von Willebrand's factor in flowing blood // J. Thrombos. and Haemostasis. – 2003. – **1**, № 6. – P. 1288-1295.
11. Caron M., Richard J., Kern P. Involvement of glycoconjugates in insulin – receptor interactions // Biochem. Biophys. Acta. – 1978. – **512**, № 1. – P. 29-40.
12. Chewech A.Y., Leslie S.W. Enhancement by sulfated of Na-dependent (3H) – Gaba – binding in mouse brain 88 Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1988. – **112**, № 83. – P. 1170-1174.
13. Curatolo W. Glicilipid function // Biochem. Biophys. Acta. – 1987. – **906**, № 2. – P. 137-158.
14. Curatolo W. The physical properties of glycolipids // Biochem. Biophys. Acta. – 1987. – **906**, № 2. – P. 111-136.
15. Han X., Holtzman D., McKeel D.W. Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer' disease pathogenesis // J. Neurochem. – 2002. – Aug. 82 (4). – P. 809-818.
16. Holt G.D., Gasis G.J., Ginsburg K. // J. Biol. Chem. – 1989. – **264**. – № 21. – P. 12138-12140.
17. Jones I.P., Ramsey R.B. Lipid biosynthesis in neuronal enriched fractions of rat brain // Ganglioside Biosynth. Life Sci. – 1971. – **11**. – P. 305-315.
18. Kendier A., Dawson G. Progressive hypoxia inhibits de novo synthesis of galactosylceramide in cultured oligodendrocytes // J. Biol. Chem. – 1990. – **265**, № 21. – P. 1259-1266.
19. Lands W.A. Biochemical and cellular actions of membrane lipids // Amer. Rev. Respir. Diseases. – 1987. – **136**, № 1. – P. 200-204.
20. Westerman Ph. Sphingolipidosis and glycolipids // New England J. of Medicine. – 1998. – **338**, № 3. – P. 113.
21. Roth R.A., Clin J.E. Substrates and signaling complexes: the future path to insulin action // J. Cell. Biochem. – 1992. – **48**, № 1. – P. 12-18.
22. Salto M., Rosenberg A. Influence of monovalent cation transport on anabolism glycosphingolipids in cultured human fibroblasts // Biochemistry. – 1985. – **24**. – P. 3054-3059.
23. Taylor R., Agius L. The Biochemistry of Diabetes // Biochem. J. – 1988. – **290**. – P. 625-640.
24. Vaccaro A.M., Talti M., Salviori R. Correlation between activity of glycosilceramides and its bind to glycosilceramid containing liposomes. Role of acidic phospholipids and fatty acids // Biochem. Biophys. Acta. – 1990. – **1033**, № 1. – P. 73-79.
25. Van Weely S., Brandsma M., Srijland A., Tager J.M. Demonstration of existence of a second, non lysosomal glucocerebrosides that is not deficient // Biochem. Biophys. Acta. – 1993. – **1181**, № 1. – P. 55-60.
26. Vos J.P., Lopes M., Garella B.M. Metabolic and functional aspects of sulfo-galactolipids // Biochem. Biophys. Acta. – 1994. – **1211**, № 2. – P. 125-149.

ГЛИКОСФИНГОЛИПИДЫ КАК МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

Г.С. Акрамова, Т.С. Саатов, Ф.А. Хайдароваб, С.Х. Саидова
 ИНСТИТУТ БИОХИМИИ АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
 ИНСТИТУТ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МОЗ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Резюме

Изучено измерения уровня гликолипидов в сыворотке и форменных элементах крови больных сахарным диабетом с различной степенью тяжести сосудистых осложнений. Установлено корреляцию

между содержанием гликофинголипидов в крови и степенью тяжести диабетических нейропатий. С нарастанием последней значительно увеличивается уровень сульфатидов и сиаловых кислот. Полученные данные позволяют рассматривать содержание сульфатидов и сиаловых кислот в сыворотке крови как биохимические маркеры развития различных стадий диабетических периферических нейропатий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликофинголипиды, сульфатиды, цереброзиды, плазматические мембраны, сахарный диабет, сосудистые осложнения сахарного диабета, диабетическая периферическая нейропатия.

GLYCOSPHINGOLIPIDS AS MARKERS OF DEVELOPMENT OF DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHIES

H.S. Akramova, T.S. Saatov, F.A. Khaydarova, S.Kh. Saidova

INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY OF ACADEMY OF SCIENCES OF UZBEKYSTAN REPUBLIC
INSTITUTE OF ENDOCRINOLOGY OF MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, REPUBLIC OF UZBEKYSTAN

Summary

Alterations of glycolipids level in blood serum and erythrocytes of diabetic patients vascular complications of different severity have been studied. Correlation between the level of glycolipids in blood serum and stage of diabetic peripheral neuropathies has been established. Increasing level of sulfatides and sialic acids in blood serum correlates with progressing of state of diabetic peripheral neuropathy. Obtained data allow to consider the contents of sulfatides and sialic acids in blood serum as biochemical markers of development of different stages of diabetic peripheral neuropathies.

KEY WORDS: glycolipids, sulfatides, cerebroside, plasmatic membranes, diabetes mellitus, vascular complications of diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy.

Отримано 12.05.2005 р.

Адреса для листування: Т.С. Саатов, Інститут біохімії Академії наук Республіки Узбекистан, проспект Х.Абдуллаєва, 56, Ташкент, 700143, Узбекистан.

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” Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

Медична хімія — т. 7, № 3, 2005

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЕКСКРЕЦІЇ КРЕАТИНІНУ ПІД ВПЛИВОМ РУХЛИВИХ ІГОР У ГЛУХИХ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Х.Є. Гурінович

ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ

Виявлено відставання фізичного розвитку та екскреції креатиніну у глухих дітей молодшого шкільного віку. Використання рухливих ігор позитивно впливає на функціональний стан організму глухих дітей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **фізичний розвиток, креатинін, рухливі ігри, глухі діти.**

ВСТУП. На межі ХХ-ХХІ ст., за оцінками ВООЗ, 10 % населення Землі вважаються "недієздатними", з них 100 млн – діти [5]. Кількість дітей із вадами слуху не зменшується: близько двох-трьох тисяч втрачають слух у ранньому дитинстві, а вроджений характер порушення слуху зафіксовано у 25 % глухих дітей [6, 7]. Існують деякі особливості розвитку глухих дітей, які проявляються слабкістю мускулатури, дисгармонійним фізичним розвитком (у 62 % випадків), дефектами опорно-рухового апарату (в 43,6 %), затримкою моторного розвитку (в 80 %) [4].

Метою нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку фізичного розвитку та екскреції креатиніну під впливом рухливих ігор у глухих дітей молодшого шкільного віку. Для цього нами використані наступні методи досліджень: аналіз та узагальнення даних науково-методичної літератури, антропометричні й біохімічні дослідження, методи математичної статистики.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на базі Львівської спеціальної загальноосвітньої школи-інтернату Марії Покрови для глухих дітей, спеціальної загальноосвітньої школи-інтернату м. Жовкви та Львівської загальноосвітньої школи № 55. В обстеженні брали участь 72 глухих та 28 здорових дітей віком 6-10 років. Антропометричні обстеження виконували в медичних частинах шкіл, а біохімічні – в науковій лабораторії кафедри біологічних основ фізичної культури Львівського державного інституту фізичної культури. Визначення креатиніну проводили методом, що базується

© Х.Є. Гурінович, 2005.

на реакції Яффе, за допомогою набору реактивів, розроблених ОООНПП "Філісіт діагностика" (м. Дніпропетровськ).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Нами проведено порівняльний аналіз показників фізичного розвитку 6-7- і 8-10-річних школярів загальноосвітньої школи та їх глухих однолітків. Не виявлено достовірних відмінностей у показниках дітей Львівської та Жовківської спеціальних шкіл-інтернатів. Це дозволяє об'єднати та розглядати разом результати досліджень, проведених у різних школах. Оцінка фізичного розвитку глухих дітей є важливим показником, який зумовлює стан їх здоров'я. Результати дослідження фізичного розвитку, а саме: довжини, маси тіла, обводу грудної клітки (ОГК), наведено в таблицях 1 та 2.

Глухі дівчатка та хлопчики 6-7 років за показниками довжини тіла відстають від своїх однолітків загальноосвітньої школи. У дівчаток довжина тіла менша на 1,4 см ($p > 0,05$), що складає 1,24 %, у хлопчиків – на 1,37 см ($p > 0,05$), що відповідає 1,2 %. У глухих дітей 8-10 років зріст також є меншим, ніж у здорових: у дівчаток – на 0,97 см ($p > 0,05$), що становить 0,8 %, у хлопчиків – на 2,05 см ($p > 0,05$), що відповідає 1,65 %. Але ці відмінності статистично не достовірні.

Щодо маси тіла глухих дівчаток 6-7 та 8-10 років, то вона достовірно відрізняється від показників їх здорових однолітків ($p < 0,05$). У глухих дівчаток 6-7 років маса тіла менша на 1,8 кг ($p < 0,05$), що складає 8,09 %, а у хлопчиків – на 2,22 кг ($p < 0,05$), що відповідає 10,03 %. У глухих дівчаток 8-10 років маса тіла є меншою

на 3,01 кг ($p < 0,05$), що становить 11,5 %, у хлопчиків – на 2,81 кг ($p < 0,05$), що відповідає 10,79 %. У зв'язку з тим, що на віковій зміні показників фізичного розвитку, поряд з біологічними та функціональними особливостями, великий вплив має рухова активність, факт відставання маси тіла від норми у даній категорії дітей пояснюється обмеженим руховим режимом.

ОГК у глухих дівчаток 6-7 років є меншим, ніж у здорових, на 2,3 см ($p < 0,05$), що складає 4,08 %, у хлопчиків – на 2,79 см ($p < 0,05$), що відповідає 4,93 %. У віці 8-10 років ОГК глухих дівчаток є меншим, ніж у здорових, на 5,47 см ($p < 0,05$), що становить 8,57 %, а хлопчиків – на 6,02 см ($p < 0,05$), що відповідає 9,29 %. Отже, результати глухих дітей 6-7 та 8-10 років достовірно відрізняються від результатів здорових дітей ($p < 0,05$).

При опрацюванні науково-методичної літератури ми не виявили даних стосовно статевого розподілу показників екскреції креатиніну для даної вікової групи дітей [2, 3]. Це дозволяє нам розглядати показники дівчаток та хлопчиків разом. За отриманими результатами дослідження виявлено, що у 6-7-річних глухих дітей не спостерігається істотних відмінностей у показниках екскреції креатиніну порівняно зі здоровими однолітками [2]. Так, у глухих дітей цей показник є нижчим на 0,02 г/добу ($p > 0,05$), що складає 5,71 %. Інша ситуація складається у глухих дітей 8-10 років – зменшення досліджуваного показника на 0,3 г/добу ($p > 0,05$), що відповідає 42,86 % (рис. 1).

Глухих дітей обох шкіл було поділено на дві групи: група А – діти, які займалися за програмою загальноосвітньої школи, група Б – діти, які займалися за розробленою нами програмою рухливих ігор. Рухливі ігри та комплекси вправ використовували на уроках фізичної культури, заняттях лікувальною фізкультурою, великих перервах, під час прогулянок, ранкової гімнастики та в позаурочний час [1].

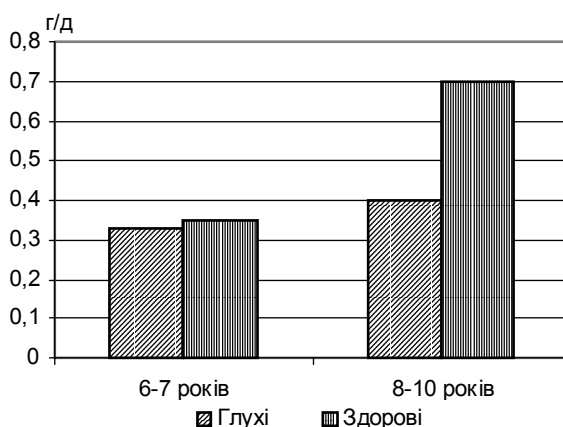


Рис. 1. Показники екскреції креатиніну в дітей 6-7 та 8-10 років.

Темпи приросту довжини тіла за час проведення експерименту в глухих дівчаток 6-7 років групи А становлять 1,48 см ($p < 0,05$), що відповідає 1,32 % від вихідного рівня, а групи Б – 1,86 см ($p < 0,05$), що складає 1,66 %. У глухих хлопчиків цього ж віку ми спостерігаємо приріст у групі А 1,17 см ($p > 0,05$), що становить 1,04 %, в групі Б – 1,67 см ($p < 0,05$), що відповідає 1,48 %. У глухих дітей 8-10 років темпи приросту довжини тіла для глухих дівчаток групи А становлять 0,35 см ($p > 0,05$), що складає 0,29 %, групи Б – 2,35 см ($p < 0,05$), що відповідає 1,95 %. У глухих хлопчиків цього ж віку ми спостерігаємо приріст у групі А 0,96 см ($p > 0,05$), що складає 0,79 %, а в групі Б – 1,5 см ($p > 0,05$), що відповідає 1,25 %.

Маса тіла за час проведення експерименту в дівчаток 6-7 років групи А зросла на 1,34 кг ($p < 0,05$), що відповідає 6,56 %, групи Б – на 1,83 кг ($p < 0,05$), що складає 8,95 %. Серед глухих хлопчиків цього ж віку приріст маси тіла в групі А складає 1,19 кг ($p < 0,05$), що становить 5,97 %, в групі Б – 2,55 кг ($p < 0,05$), що відповідає 12,8 %. Для глухих дівчаток 8-10 років приріст маси тіла в групі А складає 1,14 кг ($p > 0,05$), в групі Б – 1,74 кг ($p < 0,05$), що становить, відповідно, 4,92 та 7,51 %. У хлопчиків

Таблиця 1 – Показники фізичного розвитку дітей 6-7 років ($M \pm m$)

Групи дітей	Зріст, см	Маса тіла, кг	Обвід грудної клітки, см
Здорові дівчатка	113,25±1,09	22,24±0,44	56,38±0,80
Здорові хлопчики	114,00±1,65	22,14±0,46	56,63±0,88
Глухі дівчатка	111,85±0,39	20,44±0,36	54,08±0,48
Глухі хлопчики	112,63±0,44	19,92±0,27	53,84±0,38

Таблиця 2 – Показники фізичного розвитку дітей 8-10 років ($M \pm m$)

Групи дітей	Зріст, см	Маса тіла, кг	Обвід грудної клітки, см
Здорові дівчатка	121,33±1,14	26,17±0,64	63,83±1,11
Здорові хлопчики	124,17±2,40	26,05±0,83	64,83±1,22
Глухі дівчатка	120,36±0,61	23,16±0,38	58,36±0,72
Глухі хлопчики	122,12±0,44	23,24±0,34	58,81±0,76

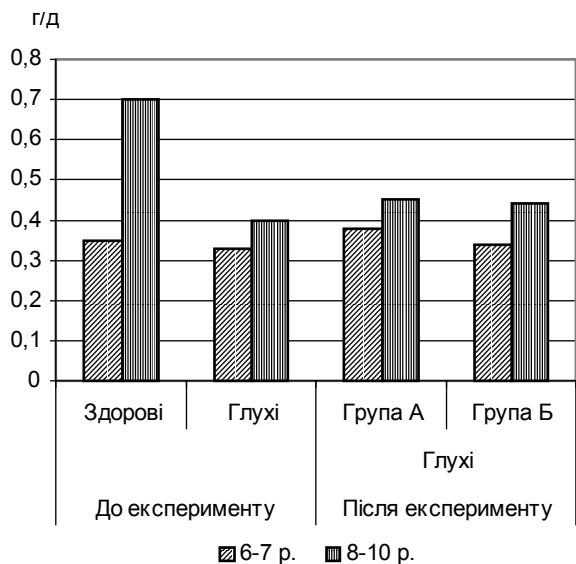


Рис. 2. Показники екскреції креатиніну в дітей 6-7 та 8-10 років до та після експерименту.

групи А цього ж віку приріст маси тіла складає 0,61 кг ($p > 0,05$), що становить 2,62 %, групи Б – 1,96 кг ($p < 0,05$), що відповідає 8,43 %.

У глухих дівчаток 6-7 років за час проведення експерименту ОГК у групі А збільшився на 1,75 см ($p < 0,05$), що становить 3,24 %, а в групі Б – на 2,49 см ($p < 0,05$), що відповідає 4,6 %. Серед глухих хлопчиків групи А приріст ОГК складає 2,27 см ($p < 0,05$), що становить 4,22 %, а в групі Б – 1,76 см ($p < 0,05$), що відповідає 3,27 %. Для ОГК дівчаток 8-10 років групи А також є характерним приріст даного показника – 1,78 см ($p > 0,05$), що відповідає 3,05 %, а в групі Б – 2,18 см ($p < 0,05$), що становить 3,74 %. У хлопчиків групи цього ж віку А приріст становить 1,73 см ($p > 0,05$), що відповідає 2,94 %, а в групі Б – 3,57 см ($p < 0,05$), що складає 6,07 %.

Порівнюючи фізичний розвиток глухих дітей під впливом рухливих ігор, у нас виникло запитання: "Чи пов'язане збільшення загальної фізичної маси з приростом м'язової маси тіла?". Відповідь на нього можуть дати біохімічні дослідження креатиніну в сечі. Відомо, що, чим

більша м'язова маса, тим більше виділяється креатиніну із сечею [2, 3].

Нами встановлено, що у глухих дітей 6-7 років групи А показник екскреції креатиніну в стані спокою зріс на 0,01 г/д ($p > 0,05$), що відповідає 3,03 %, групи Б – на 0,05 г/д ($p > 0,05$), що складає 15,15 %. У глухих дітей 8-10 років групи А він збільшився на 0,04 г/д ($p > 0,05$), що становить 10 %, групи Б – на 0,05 г/д ($p < 0,05$), що відповідає 12,5 % (рис. 2). Як видно з наших досліджень, приріст білкової (м'язової) маси під впливом рухливих ігор має тенденцію до збільшення у 6-7-річних глухих дітей ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження знайшли своє підтвердження за коефіцієнтами кореляції: зростання числа сильних та середніх кореляційних зв'язків після експерименту.

ВИСНОВКИ. 1. Порушення аналізаторних систем, негативно впливає на фізичний розвиток організму, що відображається на показниках зросту, маси тіла та обводу грудної клітки.

2. У результаті наших досліджень встановлено, що у глухих і здорових дітей 6-7 років істотних відмінностей в екскреції креатиніну не спостерігається. У глухих дітей 8-10-річного віку екскреція креатиніну в 1,8 раза менша порівняно зі здоровими.

3. У глухих дітей, які систематично займалися рухливими іграми, помітний приріст у фізичному розвитку, що, відповідно, відображається і на екскреції креатиніну, вміст якого різко зростає (до 15 %) та досягає рівня здорових дітей. У віці 8-10 років приріст дещо менший (12 %), що відповідає приросту маси тіла, але не досягає рівня екскреції здорових дітей.

На основі отриманих даних можемо рекомендувати глухим дітям інтенсивні заняття із застосуванням рухливих ігор з метою адаптації організму на біохімічному рівні.

Доцільним є вивчення впливу рухливих ігор на показники інших систем організму глухих дітей молодшого шкільного віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гурінович Х.Є., Трач В.М. Методика використання засобів фізичного виховання для корекції рухової функції глухих дітей молодшого шкільного віку: Навч. посіб. – Львів: ДП Схід Сонця, 2005. – 105 с.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – 495 с.

3. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск, 1995. – 310 с.

4. Сермеев Б.В. Фізичній культурі інвалідів – наукову основу // Дефектологія. – 1998. – № 2. – С. 12-13.

5. Чудная Р. Адаптивное физическое воспитание: Монография. – К.: Наукова думка, 2000. – 358 с.

6. Bergstrom L. Causes of severe hearing loss in early childhood // Pediatric Annals. – 1996. – 9. – P. 23-30.

7. Katharine G., Butler Ph. Hearing Impairment And Language Disorders: Assessment and Intervention. – New York: Syracuse, 1994. – 231 p.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ЭКСКРЕЦИИ КРЕАТИНИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОДВИЖНЫХ ИГР У ГЛУХИХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

К.Е. Гуринович

ЛЬВОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

Резюме

Обнаружено отставание физического развития и экскреции креатинина у глухих детей младшего школьного возраста. Использование подвижных игр позитивно отражается на функциональном состоянии организма глухих детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: физическое развитие, креатинин, подвижные игры, глухие дети.

THE INTERRELATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT INDICES AND KREATYININ EXCRETION UNDER THE INFLUENCE OF ACTIVE GAMES OF JUNIOR DEAF CHILDREN

H.Y. Gurinovich

Lviv STATE INSTITUTE OF PHYSICAL CULTURE

Summary

The decrease of physical development and kreatynin excretion indices of deaf junior school children was observed. The implementation of active games positively influences on functional status of deaf children organism.

KEY WORDS: physical development, kreatynin, active games, deaf children.

Отримано 14.07.2005 р.

Адреса для листування: Х.Е. Гуринович, вул. Шептицьких, 41, кв. 1, Львів, 79016, Україна.

ЗМІНИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ СЕЛЕНОВМІСНИМ ПРЕПАРАТОМ “ТРІОВІТ” У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕРЗАЛЕЖНУ ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ З МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ ПЕЧІНКИ

Г.В. Лихацька

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Досліджено динаміку клініко-лабораторних показників, стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДПК) із морфо-функціональними змінами печінки під впливом селеновмісного препарату “Тріовіт”. Стан ПОЛ вивчали за рівнем дієнових кон’югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), АОС3 – за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази, морфо-функціональні зміни печінки – за параметрами білірубину, холестерину, АсАТ, АлАТ, ультразвукового дослідження печінки. Під спостереженням перебувало 60 хворих на ВХДПК у фазі загострення із супровідним реактивним гепатитом, яких були поділили на дві групи: 1-ша група (30 хворих) одержувала загальноприйнятту антигелікобактерну терапію; 2-га (30 хворих) – аналогічне лікування із селеновмісним препаратом “Тріовіт” по 1 капсулі 2 рази на день протягом трьох тижнів. Результати досліджень показали, що застосування селеновмісного препарату “Тріовіт” у комплексній терапії зумовлює більш швидкий терапевтичний ефект за рахунок його антиоксидантних властивостей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: виразкова хвороба, реактивний гепатит, перекисне окиснення ліпідів, “Тріовіт”.

ВСТУП. Захворювання системи травлення відносять до найбільш поширених у нашій країні та світі. Виразкова хвороба займає важливе місце в структурі захворюваності населення. В Україні розповсюдженість виразкової хвороби складає 7-8 випадків на 1000 населення. Вважається, що 95 % хворих на ВХДПК є *Helicobacter pylori*-позитивними [3,4], що зумовлює поєднання ВХ із реактивним гепатитом (РГ), частота яких суттєво збільшується. Так, за даними проф. О.Я. Бабака (2004), захворюваність на ХГ в Україні за останні 10 років зросла у 2 рази. Переважно хворіють особи молодого, найбільш працездатного віку [2], а наявність реактивного гепатиту у хворих на ВХ утруднює лікування і погіршує прогноз. Такі результати пов’язують з тим, що при виразковій хворобі з РГ відмічаються більш глибокі зміни клініко-лабораторних показників, ПОЛ, АОС. У зв’язку з цим, важливим є не лише визначення засобів не лише для лікування ВХДПК і їх впливу на клініко-лабораторні показники, але й можливість нормалізувати інтенсивність процесів ПОЛ.

Одночасно слід зауважити, що вплив селеновмісного препарату “Тріовіт” на клініко-

лабораторні показники, ПОЛ і АОС у хворих на ВХДПК із супровідним РГ залишається невивченим, хоча аналіз літературних даних останніх років показує, що одним із важливих механізмів розвитку ВХДПК за сучасними уявленнями, є вільнорадикальне окиснення ліпідів (ВРОЛ), зокрема антиоксидантна недостатність, яка призводить до деструкції клітинних мембран слизової оболонки гастроудоденальної зони з розвитком ульцерогенезу [1, 5]. Дана точка зору поклала початок активній розробці цитопротективного напрямку в лікуванні ВХДПК з використанням антиоксидантів [6, 7]. Активація процесів ПОЛ, за даними дослідників, може відбуватись як у сироватці крові, так і в ділянці формування виразки, в еритроцитах і шлунковому соку, що супроводжується недостатністю АОС [7]. У разі несприятливого перебігу ВХДПК має місце виражена активація ВРОЛ, що супроводжується підвищеним накопиченням продуктів цього процесу в плазмі крові, збільшенням рівня ДК у 2,5 рази, а також зниженням вмісту церулоплазміну і трансферину.

Взаємодію ПОЛ з гелікобактерною інфекцією вивчало багато авторів [3, 6], які встановили значну активацію процесів ПОЛ у крайовій і періульцерозній зонах виразкового дефекту:

підвищувався рівень МДА, ДК. При цьому гелікобактерна інфекція стимулює і підтримує ПОЛ, яке провокує розвиток запального і деструктивного процесів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки. Встановлено також, що важливу роль у регуляції процесів ПОЛ при хронічних ураженнях печінки відіграє білірубін, якому відводять функції ендogenous антиоксиданта [5, 8, 9]. Отже, ВХДПК розвивається на тлі інтенсифікації процесів ПОЛ або виснаження резервів АОС внаслідок підвищеної їх потреби. Крім того, дані літератури [5, 9] свідчать про те, що при всіх формах ураження печінки спостерігаються також зміни стану АОС. Зокрема встановлено, що активність супероксиддисмутази (СОД) підвищується при гепатиті, що хронічно персистує, хронічному активному гепатиті, цирозі печінки, тоді як активність каталази, вміст глутатіону і білкових сульфгідрильних груп знижуються.

Отже, аналіз даних літератури показав, що інтенсифікація ПОЛ є одним із механізмів пошкодження і розпаду клітин печінки внаслідок розвитку системного оксидантного стресу, який виникає в результаті дисбалансу між гіперпродукцією активних форм кисню і недостатністю АОС. Саме ці механізми лежать в основі патогенезу реактивного гепатиту у хворих на виразкову хворобу. Тому, на нашу думку, дослідження динаміки основних показників оксидантного та антиоксидантного статусів забезпечили б високу інформативність у розв'язанні питань прогностичних критеріїв, а впровадження схем медикаментозної корекції з патогенетичним обґрунтуванням їх доцільності за умов ураження гепатобіліарної системи на тлі ВХДПК дозволили б підвищити ефективність терапії цієї патології і покращити прогноз.

Мета роботи – вивчити вплив селеновмісного препарату “Тріовіт” на клініко-лабораторні показники, ПОЛ, АОСЗ у хворих на ВХДПК із супровідним реактивним гепатитом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням перебувало 60 хворих на ВХДПК 36 чоловіків і 24 жінки із морфо-функціональними змінами печінки (хронічний реактивний гепатит) віком від 20 до 70 років. Критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність ендоскопічної верифікації ВХДПК з цитологічним дослідженням, полімеразною ланцюговою реакцією на *Helicobacter pylori*. Хворих поділили на дві групи. До 1-ї ввійшли хворі, які одержували загальноприйнятну антихелікобактерну терапію (30 чоловік); до 2-ї (30 чоловік) – аналогічне лікування із селеновмісним препаратом “Тріовіт” по 1 капсулі 2 рази на день протягом трьох тижнів. Контролем були 20 хворих на ВХ.

Визначали клініко-лабораторні показники (АлАТ, АсАТ, білірубін, холестерин). Дослідження стану ПОЛ (за вмістом ДК, МДА) проводили за методом [13], стану протирадикальних захисних систем – за активністю СОД, каталази.

Визначали вищеперелічені показники при госпіталізації хворих у стаціонар і в кінці три тижневого курсу лікування, середня тривалість якого становила $(18,35 \pm 2,46)$ ліжко-днів. Статистичній обробці підлягали результати одних і тих самих хворих, тобто число їх до і після лікування було однаковим.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Больовий синдром було виявлено у 56,1 % хворих, диспепсичний – у 73,5 %. Крім того, в обстежених пацієнтів спостерігались біль у правому під-ребер'ї, збільшення печінки на $(2,0 \pm 0,5)$ см. При УЗД встановлено збільшення розмірів печінки: товщина правої частки збільшилася до $(12,8 \pm 0,2)$ см ($p < 0,05$), лівої – до $(6,3 \pm 0,1)$ см ($p < 0,05$), а також зміну ехоструктури, дрібнозернистість. Це свідчить про порушення функції печінки на тлі ВХДПК.

Аналіз показників функціонального стану печінки, які визначали за загальноприйнятими методиками, показав, що у хворих на ВХДПК з ураженням печінки підвищувався, порівняно з контролем, рівень загального білірубіну в 1,6 раза ($p < 0,05$), АсАТ та АлАТ у 1,7 та 2,1 раза відповідно ($p < 0,05$). При ВХДПК без реактивного гепатиту відбувалися активація процесів ВРОЛ і пригнічення АОС (табл. 1). Особливо вираженими були порушення в концентрації продуктів ВРОЛ у хворих на ВХДПК із супровідним реактивним гепатитом: вони полягали у достовірному підвищенні рівнів ДК, МДА з одночасним зниженням активності СОД.

Аналіз результатів лікування у двох групах хворих показав, що у пацієнтів 2-ї групи швидше на $(3,0 \pm 0,4)$ д зникли клінічні ознаки (біль в епігастральній ділянці та правому під-ребер'ї), нормалізувалися біохімічні показники.

Одночасно у хворих, які додатково отримували селеновмісний препарат “Тріовіт”, із значним покращанням клінічних проявів хвороби спостерігались зниження концентрації загального білірубіну від $(20,84 \pm 0,92)$ до $(16,21 \pm 0,80)$ мкмоль/л, ($p < 0,05$), активності АсАТ від $(0,73 \pm 0,02)$ до $(0,49 \pm 0,02)$ ммоль/(л·год). Аналогічну динаміку мала й активність АлАТ, яка після лікування складала $(0,65 \pm 0,01)$ проти $(1,04 \pm 0,01)$ ммоль/(л·год) ($p < 0,05$).

У групі хворих, які отримували базову терапію, відмічено лише тенденцію до зниження концентрації АсАТ від $(0,65 \pm 0,02)$ до $(0,64 \pm 0,04)$ ммоль/(л·год) ($p > 0,05$), а активність АлАТ

Таблиця 1 – Динаміка показників ПОЛ та АОС у обстежених групах хворих на ВХ (М±m)

Показник крові	Контроль, n=20	1-ша група, n=30		ρ	2-га група, n=30		ρ ₁
		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
ДК, мкмоль/л	16,82±0,15	18,74±0,15*	18,72,±0,14	>0,05	18,65±0,16	17,05±0,14	<0,05
МДА, мкмоль/л	2,80±0,05	3,56±0,07*	3,47±0,06	>0,05	3,99±0,07	2,95±0,06	<0,05
СОД, % блокув.	62,15±1,85	47,42±0,54*	48,87±0,52	>0,05	48,23±0,54	58,86±0,60	<0,05
Каталаза	17,48±0,87	15,01±0,92	16,54±0,84	>0,05	15,87±0,81	16,92±0,96	>0,05

Примітка. ρ – достовірність різниці між значеннями показників до і після лікування у хворих, якіотримували базову терапію (1-ша група); ρ₁ – достовірність різниці між значеннями показників до і після лікування у хворих, які отримували “Тріовіт” на тлі базової терапії (2-га група); * – показник до лікування, який достовірно відрізняється від контрольних значень.

становила (1,05±,02) проти (1,03±0,03) ммоль/ (л·год), що також було недостовірним.

Аналіз динаміки показників ПОЛ та АОС показав, що у хворих 1-ї групи (після призначення базової терапії) спостерігались зменшення вмісту ДК, МДА та підвищення рівня СОД, каталази, проте жоден з них не повернувся до норми (ρ>0,05); а у пацієнтів 2-ї групи, які одержували селеновмісний препарат “Тріовіт” на тлі базової терапії, відмічали значне пригнічення процесів ліпопероксидації, на що вказували достовірне зменшення вмісту ДК, МДА та виражена активація АОС: активність СОД зростала на 20,4 % (ρ<0,05), каталази – на 6,6 % (ρ>0,05).

Таким чином, включення селеновмісного препарату “Тріовіт” у комплексну терапію

хворих на ВХДПК у поєднанні з хронічним реактивним гепатитом приводить до швидкої клінічної ремісії хвороби, нормалізації стану ПОЛ та АОС, що свідчить про відновлення морфо-функціонального стану печінки.

ВИСНОВКИ. 1. Традиційний курс лікування хворих на ВХДПК з реактивним гепатитом нормалізує клінічну картину хвороби, але не усуває дисбалансу між ПОЛ та станом захисних протирадикальних систем.

2. Застосування на тлі базисної терапії селеновмісного препарату “Тріовіт” приводить до нормалізації як клініко-лабораторних показників, так і стану ПОЛ та АОСЗ, системи захисту, що відкриває перспективу більш широкого використання цього препарату у хворих на ВХДПК з морфо-функціональними змінами печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамович О.О., Грабовська О.І., Терлецька О.І. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 1. – С. 5-7.
2. Бабак О.Я. Неспецифический реактивный гепатит. Его место среди хронических заболеваний печени // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. – № 2. – С. 56-59.
3. Бардахчян Е.А., Камнева Н.В., Харламова Н.В., Ломов С.Ю. Современные аспекты лечения хеликобактериоза // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – № 2. – С. 22-28.
4. Барчук М.А., Прилепова І.А. Динаміка показників ПОЛ та ферментної ланки антирадикального оксидантного захисту під впливом лікування пацієнтів з виразковою хворобою // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2. – С. 59-61.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – 12, № 4. – С. 21-26.
6. Дубинина Е.Е., Сальникова А.А. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. – 1998. – № 3. – С. 30-33.

7. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2000. – № 1 (7). – С. 49-51.
8. Куцина Г.О. Вплив холенорму на стан системи глутатіону у хворих з хронічною патологією гепатобіліарної системи та наявністю синдрому підвищеної стомлюваності // Укр. мед. альманах. – 2004. – № 4. – С. 53-56.
9. Кучеренко М.Є., Дробінська О.В., Остапченко Л.І., Чайка В.О. Стан ліпоперекисного гомеостазу та антиоксидантної системи захисту у людей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, які постраждали на Чорнобильській АЕС // Укр. реф. журн. – 2003. – № 4. – 132 с.
10. Лобода В.Ф., Ясній О.Р., Балацька Н.І., Фіра Б.Д. Роль перекисного окиснення ліпідів сироватки крові, ендогенної інтоксикації та вторинного імунodefіциту при розвитку остеопенічного синдрому в дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт. – 2003. – 6, № 2. – С. 99-100.
11. Нагоев Б.С., Маржахева М.Ю. Содержание

малонового диальдегида и церулоплазмина в плазме крови у больных пищевыми токсикоинфекциями // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 7. – С. 16-18.

12. Нейко Е.М., Шевчук І.М. Клініко-патогенетична ефективність антиоксидантів при хронічному

гепатиті. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 212 с.

13. Placer L. Lipoperoxidation system in Biologiche Material. 2. Mitt Bestimmung der Lipoperoxidation in sangetier organismus // Die Nahrung. – 1986. – Bd. 126, № 6. – P. 679-684.

ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ СЕЛЕНОСОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ “ТРИОВИТ” У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРЗАВИСИМОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Г.В. Лихацкая

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Проведено исследование динамики клинико-лабораторных показателей, состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) из морфо-функциональными изменениями печени под влиянием селеносодержащего препарата “Триовит”. Состояние ПОЛ изучали по уровню диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), АОСЗ – по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, морфо-функциональные изменения печени – за параметрами билирубина, холестерина, АлАТ, АсАТ, ультразвукового исследования печени. Под наблюдением находилось 60 больных ЯБДПК в фазе обострения с сопутствующим реактивным гепатитом, которых разделили на две группы: 1-я группа (30 больных) получала общепринятую антихеликобактерную терапию; 2-я (30 больных) – аналогичное лечение с селеносодержащим препаратом “Триовит” по 1 капсуле 2 раза в день в течение трёх недель. Результаты исследований показали, что комплексная терапия с включением селеносодержащего препарата триовита обуславливает более быстрый терапевтический эффект вследствие его антиоксидантных свойств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенная болезнь, реактивный гепатит, перекисное окисление липидов, триовит.

CHANGES OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AND THEIR CORRECTION BY SELENIUM-CONTAINING REMEDY “TRIOVITUM” IN PATIENTS WITH HELICOBACTERIUM-DEPENDENT DUODENAL ULCER WITH MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES IN LIVER

H.V. Lykhatska

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY. I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The dynamics of clinical and laboratory parameters of the state of lipid peroxidation and antioxidant protection system in patients with duodenal ulcer with morpho-functional changes in liver and its correction by selenium-containing remedy “Triovitum” has been investigated. The state of lipid peroxidation has been studied by the level of diene conjugates and malonic dialdehyde, antioxidant protection system – by the activity of superoxidisedismutase, catalase, morpho-functional changes in liver – by the parameters of bilirubin, cholesterol, AsAT, AlAT, ultrasound examination of liver. 60 patients with duodenal ulcer in phase of exacerbation with contaminant reactive hepatitis have been under investigation. They have been divided in the two groups: the first group (30 patients) received traditional antihelicobacterial therapy, the second one (30 patients) received the same treatment with selenium-containing remedy “Triovitum”, 1 capsule twice a day during three weeks. The results of the research have revealed that usage of selenium-containing remedy “Triovitum” promotes therapeutic effect due to its antioxidant features.

KEY WORDS: ulcer, reactive hepatitis system, lipid peroxidation, triovitum.

Отримано 14.09.2005 р.

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

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ПІСЛЯІНФАРКТНОМУ СИНДРОМІ

І.П. Тофан

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

З метою дослідження впливу вобензиму на імунологічні показники та стан ендогенної інтоксикації обстежено хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений післяінфарктним синдромом. У пацієнтів з післяінфарктним синдромом виявлено більший ступінь ендогенної інтоксикації, ніж у хворих на інфаркт міокарда без аутоімунних ускладнень. У результаті дослідження встановлено, що комплексна терапія з включенням вобензиму зумовлює кращий терапевтичний ефект за рахунок його імуномодуляторних та детоксикаційних властивостей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: післяінфарктний синдром, ендогенна інтоксикація, системна ензимотерапія.

ВСТУП. У літературі висловлюється думка [2,4,7], що синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) – це розповсюджене неспецифічне явище, яке виникає при різних за етіологією, патогенезом та клінічними проявами захворюваннях і не тільки їх супроводжує, але і є важливою ланкою їх патогенезу. В даний час ендогенну інтоксикацію (ЕІ) організму розглядають як один з найбільш важливих критеріїв, що визначає важкість захворювання та необхідність призначення патогенетично обґрунтованої терапії. Універсальним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму, який корелює з основними клінічними і лабораторними прогностичними критеріями метаболічних порушень, багато авторів вважають молекули середньої маси [6,9]. У ряді випадків головною причиною їх нагромадження в сироватці крові (при збереженому нормальному рівні гломерулярної фільтрації) є посилене утворення за рахунок надлишкової кількості "деформованих" білкових метаболітів та продуктів з вуглеводневим компонентом. Також викликає інтерес спосіб визначення ступеня важкості ЕІ за рівнем сорбційної здатності мембран еритроцитів [3]. Під дією ендогенних токсинів на мембранах клітин відбуваються трансформаційні зміни детермінантних молекулярних груп, модуляція їх сорбційної активності, в тому числі й стосовно вітальних барвників, наприклад метиленового синього [1]. Факт збільшення ЕІ при

© І.П. Тофан, 2005.

різних захворюваннях, які супроводжуються СЕІ, підтверджено як клінічно, так і експериментально; доведено високу специфічність отриманих результатів [7,8].

В останні роки широкого розповсюдження набув метод системної ензимотерапії (СЕТ), в основі якого лежить комплексний вплив композиції гідролітичних ензимів тваринного і рослинного походження на різні ланки гомеостазу, а також на механізми розвитку патологічного процесу [5]. Препарати СЕТ заслуговують на увагу щодо можливостей лікування багатьох захворювань, зокрема і з аутоімунними механізмами розвитку, оскільки мають протинабрякову дію, блокують цитокінові реакції, покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, коригують імунні порушення [13].

Метою роботи було дослідження рівня ЕІ у хворих із післяінфарктним синдромом (ПС) для визначення можливості його використання як інтегрального показника метаболічних порушень за умов системного аутоімунного запалення, в тому числі в динаміці для проведення біохімічного моніторингу якості терапії даного контингенту пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням перебувало 105 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) із зубцем Q. Середній їх вік склав (65,5±1,8) року. Діагноз ГІМ встановлювали, відповідно до рекомендацій ВООЗ (2000), на основі аналізу клінічних, ЕКГ

та ензимологічних методів дослідження. Усім пацієнтам проводили стандартизовану загальноприйнятну терапію, яка включала застосування нітратів, бета-адреноблокаторів, гепарину, аспірину, препаратів метаболічного ряду. Хворих поділили на дві рандомізовані групи: до 1-ї (контрольної) входили 35 пацієнтів з інфарктом міокарда ІМ без аутоімунних ускладнень, до 2-ї (основної) – 70 пацієнтів з ІМ, ускладненим ПС, який розвинувся в підгострий період захворювання. До основної групи включено 35 пацієнтів із ПС, яким на фоні базисної терапії призначали вобензим (Мукос-Фарма, Чехія) в дозі 3 драже тричі на добу протягом 14 днів, і 35 хворих із ПС, яким проведено лише базисну терапію (преднізолон – 15-30 мг на добу в додаток до стандартної схеми лікування ГІМ). Оцінювали ефективність терапії на основі динаміки клінічних даних, імунологічних показників та змін параметрів ендотоксикозу. Обстеження виконували на 10-14 доби від початку захворювання та перед виписуванням із стаціонару. ПС діагностували при появі на 2-му тижні хвороби лейкоцитозу з відносним лімфоцитозом, збільшеного ШОЕ, еозинофілії, ознак перикардиту і/або плевриту, пневмоніту. Стан клітинної ланки імунітету оцінювали за кількісним визначенням субпопуляцій лімфоцитів непрямим флуоресцентним методом (В.П. Пинчук, 1990) з використанням моноклональних антитіл до лейкоцитарних агентів CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD¹⁶⁺, CD²²⁺ (фірма "Сорбент", Росія). Гуморальну ланку оцінювали за концентрацією циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у 3,5 % поліетиленгліколі за методикою Digeon (1987). СЕІ оцінювали за рівнем молекул середньої маси (СМ) у плазмі крові за методом Н.І. Габрієляна і співавт. шляхом прямої спектрометрії при довжині хвилі 254 (СМ₁) та 280 нм (СМ₂). Рівень СМ виражали в одиницях екстинкції. Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) оцінювали за методом Тогайбаєва [11], результат виражали у відсотках.

Розрахунки статистичних параметрів виконувалися за допомогою прикладних програм "Statistica" та математичних електронних таблиць Microsoft Excel 2000 для Windows. Перевірку гіпотези про рівність генеральних середніх величин здійснювали за допомогою двовибіркового критерію t-Стюдента. Для вивчення напрямку і сили зв'язку між показниками проводили кореляційний аналіз (О.П. Мінцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов, 1991).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати первинного обстеження хворих на ІМ свідчили

про наявність у всіх пацієнтів СЕІ різного ступеня вираження. Порівняльний аналіз інтенсивності токсемії за умов розвитку аутоімунних ускладнень та без них у вихідному стані вказував на зростання концентрації показників СЕІ у хворих із ПС (табл. 1). Крім того, вивчаючи особливості клінічного перебігу ІМ з аутоімунними ускладненнями, ми встановили, що існує взаємозв'язок між рівнем СМ₁, СМ₂, ЕІІ та варіантом ПС. Зокрема, найвищий відсоток ЕІ мав місце у пацієнтів із ПС, основним проявом якого, поряд з вираженими запальними змінами крові, був плеврит, а також з атипичним та полісимптомним варіантами ПС (плеврально-пневмонічним, плеврально-пневмонічно-перикардіальним). У хворих із ПС, при якому домінувала клінічна картина пневмоніту, спостерігалася найбільша концентрація СМ₁ і СМ₂, тоді як ЕІІ у них був найнижчим. Вказані відмінності щодо вираження ЕІ були достовірними порівняно з відповідними показниками в 1-й групі.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що ступінь вираження ЕІ корелює з глибиною імунопатологічних змін. Зокрема, відмічено високий ступінь прямого кореляційного зв'язку між величиною ЕІІ та концентрацією ЦІК ($r=+0,74$, $p<0,05$), CD16 ($r=+0,63$, $p<0,05$); зворотний кореляційний зв'язок – між відсотком ЕІІ та вмістом ІgM ($r=-0,64$, $p<0,05$), ІgG ($r=-0,45$, $p<0,05$), CD4 ($r=-0,35$, $p<0,05$). Разом із тим, не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем СМ₁ і СМ₂ та параметрами клітинної і гуморальної ланок імунітету, за винятком прямого помірною кореляційного зв'язку між вмістом СМ₁ і концентрацією ЦІК ($r=+0,35$, $p<0,05$) та оберненого зв'язку між величиною СМ₁ і рівнем CD⁴ ($r=-0,32$, $p<0,05$).

Ми вивчили динаміку показників СЕІ в сироватці крові хворих із ПС у процесі поліензимотерапії і пацієнтів групи порівняння на фоні застосування звичайних методів лікування цього ускладнення ІМ. Отримані результати знайшли своє відображення в таблиці 1. Як видно, вобензим сприяє достовірному зниженню ЕІІ, вмісту СМ₁, СМ₂ в крові (за рахунок пригнічення їх продукції і/або посиленого виведення), що в цілому корелює з покращанням клінічної симптоматики та відновленням імунологічної резистентності організму.

Ефективність вобензиму можна пояснити його впливом на основні патогенетичні ланки патологічного процесу. Як було показано в дослідженнях [1, 7, 12], ліквідація СЕІ сприяє відновленню функціонального стану клітинних мембран імунокомпетентних клітин, порушеної функції тромбоцитів, зниженої під дією СМП

Таблиця 1 – Показники синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на інфаркт міокарда в динаміці (M±m)

Показник		ЕІІ, %	СМ ₁ , ум. од.	СМ ₂ , ум. од.
Здорові особи, n=20		27,25±1,12	334,1±2,64	147,5±1,3
Хворі на ІМ без автоімунних ускладнень, n=35	до лікування	62,98±1,76*	537,57±2,65*	250,80±2,14*
	після лікування	39,09±0,71	377,14±4,70	181,03±3,41
Хворі з ПС, яким проводили базову терапію, n=35	до лікування	68,54±1,59*#	565,47±3,08*#	268,67±2,71*#
	після лікування	40,66±0,79	389,98±4,56	194,02±3,54
Хворі з ПС, яким проводили комплексну терапію, n=35	до лікування	69,85±1,66*#	566,41±3,51*#	264,90±4,43*#
	після лікування	33,52±0,53	346,59±3,19	162,22±3,01

Примітка: * – достовірність між показниками хворих на інфаркт міокарда та показниками здорових осіб; # – достовірність між показниками хворих на інфаркт міокарда з автоімунними ускладненнями та без них; · – достовірність між показниками хворих із післяінфарктним синдромом на фоні базової терапії та в комплексі з вобензимом.

бласттрансформації лімфоцитів; підвищенню проліферації фібробластів, фагоцитарної активності лейкоцитів і збільшенню швидкості їх міграції, що в кінцевому результаті забезпечує досягнутий клінічний імуномодулювальний ефект СЕТ у даного контингенту хворих.

Післяінфарктний синдром – ускладнення інфаркту міокарда, в основі розвитку якого лежить автоімунне запалення. Генералізації останнього, на нашу думку, певною мірою може сприяти нагромадження в результаті активації протеолізу надлишкової кількості проміжних та кінцевих продуктів обміну. Завдяки своїй схожості за будовою до регуляторних пептидів вони здатні приєднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції [9] та спричиняти руйнівну дію на клітинні структури.

У результаті проведеного дослідження було встановлено підвищений рівень ЕІ при ПС, що може бути не лише маркером активності запального процесу та дисметаболических порушень, а й одним з факторів, який призводить

до розвитку вторинного імунодефіциту. Дане припущення підтверджується тим, що в ході дослідження виявлено суттєву відмінність між рівнями СМ у сироватці крові хворих на ІМ з автоімунними ускладненнями та без них. Разом із тим, відмітимо, що вплив рівня СМ на клінічний перебіг ІМ, його ускладнень у вигляді появи клінічних симптомів інтоксикації може проявитися, за даними багатьох авторів [8,10], лише при підвищенні рівня СМ у 3-5 разів і більше, тоді як нижчий рівень вказаного показника вже може спричиняти мембранопшкоджувальну дію.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на інфаркт міокарда, ускладнений післяінфарктним синдромом, спостерігається істотне підвищення рівня СМ₁, СМ₂, ЕІІ, яке корелює з наростанням загальної запальної активності й поширеності процесу.

2. Під впливом комплексного лікування з включенням вобензиму у хворих із ПС відбувається достовірне зниження ступеня вираження синдрому ендогенної інтоксикації, що корелює з покращанням клінічного стану пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму // Андрейчин М.А., Бех М.Д. Метод. рекомендації. – К., 1998. – 31 с.
2. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації // Вісник наук. досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13
3. Бех М.Д. Метод визначення ендогенної токсемії // Актуальні питання Всеукраїнського симпозиуму хірургів. – Тернопіль, 1993. – С. 79-80.
4. Боднар П.М. Ентеросорбенти в ендокринології // Ліки. – 1996. – № 5-6. – С. 55-58.
5. Веремеєнко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И.,

Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врачебное дело. – 2000. – 2 (1051). – С. 3-11.

6. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 13-17.

7. Гудима А.А. Динаміка рівня ендогенної інтоксикації під впливом магнітолазерного випромінювання і ентеросорбції в умовах тетрахлорметанового гепатиту // Вісник наук. досліджень. – 1999. – № 1. – С. 45-46.

8. Казакова В.В., Жебровская А.В. Клинико-биохимические диагонали эндогенной интоксикации у хирургических и гинекологических больных // Сб.: "Вопросы клинической медицины". – Симферополь, 1997. – С. 85-86.

9. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.

10. Корочкин И.М., Чукаева И.И., Литвинова С.Н., Лурье Б.Л. Определение содержания средномолекулярных пептидов в крови больных острым

инфарктом миокарда // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 15-18.

11. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

12. Bach J.F. Les mecanismes de l'autoimmunité // C. R. Soc. Biol. – 1994. – **181**, № 1. – P. 5-10.

13. Ransberger K. Chronische entzündungen – systemische enzymtherapie als innovativer behandlungsansatz // Naturheilkundl. Behandlungsmeth. – 1995. – **4**. – S. 5-8.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПОСЛЕИНФАРКТНОМ СИНДРОМЕ

И.П. Тофан

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

С целью исследования влияния wobenzима на иммунологические показатели и состояние эндогенной интоксикации обследованы больные острым инфарктом миокарда, осложненным постинфарктным синдромом. У пациентов с постинфарктным синдромом обнаружено большую степень эндогенной интоксикации, чем у больных острым инфарктом миокарда без аутоиммунных осложнений. В результате исследования установлено, что комплексная терапия с включением wobenzима обуславливает лучший терапевтический эффект за счет его иммуномодуляторных и детоксикационных свойств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постинфарктный синдром, эндогенная интоксикация, системная энзимотерапия.

FEATURES OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN PATIENTS SUFFERING FROM POSTINFARCTION MYOCARDIAL SYNDROME

I.P. Tofan

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

With the purpose of study of wobenzym influence on immunological indices and the condition of endogenous intoxication the patients suffering from acute myocardial infarction accompanied by postinfarction syndrome were investigated. At patients with postinfarction syndrome was revealed the higher degree of endogenous intoxication than in patients with myocardial infarction at absence of autoimmune complications. The results obtained showed that complex therapy with wobenzym inclusion stipulates better therapeutic effect due to its immunomodulatory and detoxication properties.

KEY WORDS: postinfarction syndrome, endogenous intoxication, systemic enzymotherapy.

Отримано 22.04.2005 р.

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

5-АМІНОЛЕВУЛІНАТСИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ І ВМІСТ ДЕЯКИХ ГЕМОПРОТЕЇНІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ХЛОРИДІВ КАДМІЮ І МЕРКУРІЮ

Н.М. Іншина, П.А. Каліман

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. В.Н. КАРАЗІНА

Вивчено активність 5-амінолевулінатсинтази, активність і насичення гемом триптофан-2,3-діоксигенази і вміст цитохромів P-450 та b_5 в печінці щурів при введенні хлоридів кадмію і меркурію, а також солей металів після попереднього (за 2 год) введення α -токоферолу. Встановлено, що $CdCl_2$ та $HgCl_2$ спричиняють підвищення активності 5-амінолевулінатсинтази і триптофан-2,3-діоксигенази в печінці тварин. Вміст цитохромів P-450 і b_5 в печінці щурів знижується. Попереднє введення α -токоферолу запобігає зменшенню вмісту цитохрому P-450, а також блокує підвищення 5-АЛК-синтазної та триптофан-2,3-діоксигеназної активності при дії $CdCl_2$ та $HgCl_2$. Обговорюється взаємозв'язок між активацією 5-амінолевулінатсинтази і зниженням вмісту цитохрому P-450 в печінці щурів при дії солей кадмію і меркурію.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 5-амінолевулінатсинтаза, триптофан-2,3-діоксигеназа, цитохром P-450, хлорид кадмію, хлорид меркурію, α -токоферол.

ВСТУП. 5-Амінолевулінатсинтаза (5-АЛК-синтаза, КФ 2.3.1.37 – сукциніл КоА: гліцин С-сукцинілтрансфераза) каталізує ключову реакцію біосинтезу гемму і є основним регуляторним ферментом даного метаболічного шляху. Існують дані, що надходження в організм людини і тварин різних хімічних сполук, які зумовлюють розвиток оксидативного стресу, зокрема солей важких металів, спричиняє індукцію 5-АЛК-синтази [2, 9, 11]. Висловлено припущення, що за цих умов індукція 5-АЛК-синтази пов'язана з деградацією внутрішньоклітинних гемопротейнів [10]. Проте взаємозв'язок між вмістом гемопротейнів і активністю 5-АЛК-синтази в печінці ссавців при дії солей важких металів практично не досліджений.

Основним гемопротейном клітин печінки є цитохром P-450, що бере участь у детоксикації ксенобіотиків [9]. При дії солей важких металів деградація цитохрому P-450 може бути зумовлена активацією процесів вільнорадикального окиснення внаслідок накопичення в клітинах прооксидантів, зокрема вільного гемму [10].

Про наявність вільного гемму в гепатоцитах свідчить показник насичення гемом триптофан-2,3-діоксигенази (ТДО, КФ 1.13.11.11) [7]. У печінці щурів ТДО існує у двох формах: у вигляді активного, зв'язаного з гемом голоферменту і

вільного апоферменту, що активується шляхом додавання гемму. Співвідношення між активністю голоферменту і загальною активністю ТДО в нормі становить 40 % і зростає при накопиченні вільного гемму в клітині [6].

Метою даної роботи було вивчення активності 5-АЛК-синтази, триптофан-2,3-діоксигенази і вмісту цитохрому P-450 в печінці щурів після введення $CdCl_2$ і $HgCl_2$. Зважаючи на те, що зниження вмісту цитохрому P-450 в гепатоцитах пов'язане з активацією процесів вільнорадикального окиснення, було доцільним вивчити вплив антиоксиданта α -токоферолу на зазначені показники.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використовували щурів-самців лінії Вістар масою 150-180 г. $CdCl_2$ вводили підшкірно в дозі 1,4 мг/100 г [9], $HgCl_2$ – внутрішньоочеревинно в дозі 0,7 мг/100 г [11]. Ацетат α -токоферолу вводили внутрішньом'язово в дозі 5 мг/100 г маси тіла [1] за 2 год до введення солей металів. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом через 24 год після введення $CdCl_2$ або 18 год після введення $HgCl_2$. Печінку перфузували охолодженим фізіологічним розчином *in situ*.

Активність 5-АЛК-синтази визначали в гомогенаті печінки щурів за методом [12] і виражали в нмоль АЛК/мг білка.

© Н.М. Іншина – к.біол.н., П.А. Каліман – д.біол.н., проф., 2005.

Активність ТДО визначали в гомогенаті печінки за кількістю кінуреніну, що утворився з L-триптофану [7, 8]. Активність голоферменту ТДО визначали без додавання, а загальну активність – з додаванням у середовище інкубації екзогенного геміну і виражали в нмоль кінуреніну/мг білка за 1 год. Насичення гемом ТДО розраховували як відношення активності голоферменту до загальної активності й виражали у відсотках.

Вміст цитохрому Р-450 визначали у гомогенаті та мікросомальній фракції печінки, вміст цитохрому b_5 – у мікросомальній фракції печінки, як описано в роботі [4], і виражали в нмоль/мг білка. Вміст білків визначали методом Лоурі в модифікації Міллера [13]. Достовірність змін оцінювали з використанням критерію Стьюдента.

У роботі використовували такі реактиви: Трис виробництва "MERK" (Німеччина), піридоксаль-5'-фосфат – "FERAK BERLIN" (Німеччина), гліцин, альбумін і триптофан – „Reanal” (Угорщина), інші реактиви вітчизняного виробництва марки ч.д.а. та х.ч.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать експериментальні дані, представлені в таблиці 1, активність 5-амінолевулінатсинтази зростає через 24 год після введення $CdCl_2$ та через 18 год після введення $HgCl_2$. Відомо, що підвищення активності 5-АЛК-синтази в печінці щурів при дії солей важких металів є наслідком активації синтезу ферменту de novo [2, 9, 11].

Підвищення 5-АЛК-синтазної активності в печінці тварин при дії $CdCl_2$ і $HgCl_2$ може бути спрямоване на відновлення вмісту пошкоджених внутрішньоклітинних гемопротейнів. Відомо, що надходження в організм солей важких металів призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення і, як наслідок, де-

Таблиця 1 – Активність 5-АЛК-синтази в гомогенаті печінки щурів при введенні $CdCl_2$ та $HgCl_2$ (нмоль/мг білка, $M \pm m$, $n=5-7$)

Контроль	Варіант досліджу	
	24 год $CdCl_2$	18 год $HgCl_2$
0,118±0,010	0,372±0,050*	0,209±0,039*

Примітка. Тут і в наступних таблицях * – $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 2 – Вміст цитохромів Р-450 і b_5 в мікросомальній фракції печінки щурів через 24 год після введення $CdCl_2$ (нмоль/мг білка, $M \pm m$, $n=4-6$)

Показник	Контроль	$CdCl_2$
Цитохром Р-450	0,621±0,037	0,294±0,035*
Цитохром b_5	0,265±0,017	0,180±0,012*

градації внутрішньоклітинних гемопротейнів [5, 9, 11]. Основним гемопротейном клітин печінки є цитохром Р-450.

Вміст цитохромів Р-450 і b_5 в печінці щурів знижується через 24 год після введення $CdCl_2$ (табл. 2).

Зниження вмісту цитохрому Р-450 в печінці тварин при введенні $HgCl_2$ було показано нами раніше [3]. Вважають, що гем, вивільнений зі зруйнованих внутрішньоклітинних гемопротейнів, може поповнювати цитозольний пул вільного гему гепатоцитів [10].

Згідно з отриманими даними (табл. 3), активність голоферменту і загальна активність ТДО зростають через 24 год після ін'єкції $CdCl_2$ та через 18 год після ін'єкції $HgCl_2$, при цьому насичення ТДО гемом не відрізняється від контрольних значень. Підвищення активності голоферменту ТДО свідчить про зростання вмісту вільного гему в гепатоцитах. Підвищення загальної активності ТДО, очевидно, пов'язане зі зростанням активності голоферменту, а також зі збільшенням вмісту апоферменту.

Враховуючи короткий період напівжиття ТДО (2,3 год) [6], можна припустити, що підвищення загальної активності ТДО за введення $CdCl_2$ зумовлене активацією синтезу апоферменту ТДО de novo. Останнє може бути наслідком зростання в клітинах печінки вмісту вільного гему [14] або секреції глюкокортикоїдів за умов розвитку стрес-реакції [6].

При дії $CdCl_2$ і $HgCl_2$ збільшення активності голоферменту ТДО корелює з підвищенням 5-АЛК-синтазної активності в печінці щурів (коефіцієнт кореляції=0,9). Зважаючи на цей факт, можна припустити, що гем, синтезований de novo, є одним з джерел поповнення вмісту вільного гему в печінці щурів при дії солей кадмію і ртуті. Активація 5-АЛК-синтази при дії солей кадмію і ртуті може бути пов'язана з деградацією внутрішньоклітинних гемопротейнів.

У роботах, виконаних на кафедрі біохімії Харківського національного університету [3], було встановлено, що попереднє введення α -токоферолу запобігає деградації цитохрому Р-450 при дії $HgCl_2$. Однак вплив α -токоферолу

Таблиця 4 – Вміст цитохрому Р-450 в гомогенаті печінки щурів через 24 год після введення $CdCl_2$ на фоні попереднього введення α -токоферолу (нмоль/мг білка, $M \pm m$, $n=5-7$)

Контроль	Варіант досліджу	
	$CdCl_2$	α -токоферол + $CdCl_2$
0,145±0,010	0,088±0,013*	0,125±0,027

Таблиця 3 – Активність (нмоль кінуреніну/мг білка за 1 год) і насичення гемом (%) ТДО в гомогенаті печінки щурів при введенні CdCl₂ та HgCl₂ (нмоль/мг білка, M±m, n=5-7)

Показник	Контроль	Варіант досліджу	
		24 год CdCl ₂	18 год HgCl ₂
Голофермент	3,12±0,23	6,03±0,24*	5,63±0,44*
Заг. активність	7,95±0,32	14,06±0,51*	12,76±0,33*
Насичення гемом	41,45±0,72	41,29±0,55	44,11±3,20

Таблиця 5 – активність 5-АЛК-синтаз, активність і насичення гемом (%) ТДО в гомогенаті печінки щурів через 24 год після введення CdCl₂ і 18 год після введення HgCl₂ на фоні попереднього введення α-токоферолу (M±m, n=5-7)

Показник	Контроль	Варіант досліджу			
		CdCl ₂	α-токоферол+ CdCl ₂	HgCl ₂	α-токоферол+ HgCl ₂
5-АЛК-синтаза ^a	0,072±0,002	0,234±0,034*	0,060±0,001	0,234±0,034*	0,060±0,001
Голофермент ^b	3,12±0,04	5,15±0,18*	3,39±0,09	5,63±0,44*	3,26±0,27
Заг. активність ^b	7,65±0,07	12,32±0,14*	8,20±0,23	12,76±0,33*	7,55±0,42
Насичення гемом ТДО, %	40,74±0,33	41,80±0,55	41,69±0,16	44,11±3,20	43,06±1,93

Примітка. ^a – нмоль АЛК/мг білка за 1 год; ^b – нмоль кінуреніну/мг білка за 1 год.

на індукцію 5-АЛК-синтази при дії солей важких металів не досліджений.

У даній роботі встановлено, що попереднє введення α-токоферолу попереджує зниження вмісту цитохрому Р-450 в печінці щурів через 24 год після введення CdCl₂ (табл. 4).

Як свідчать експериментальні дані, представлені в таблиці 5, попереднє введення α-токоферолу повністю блокує зростання активності 5-АЛК-синтази через 24 год після ін'єкції CdCl₂, а також через 18 год після ін'єкції HgCl₂.

Отримані дані про блокування α-токоферолом зниження вмісту цитохрому Р-450 і підвищення 5-АЛК-синтазної активності при дії CdCl₂ та HgCl₂ дозволяють припустити, що відсутність зростання 5-АЛК-синтазної активності за цих умов зумовлена збереженням вмісту основного гемопротейну печінки – цитохрому Р-450.

Встановлено, що α-токоферол попереджує зростання активності голоферменту і загальної активності ТДО через 24 год після введення CdCl₂ і через 18 год після введення HgCl₂ (табл. 5). Ці дані підтверджують висловлене припущення про те, що активація 5-АЛК-синтази при дії солей кадмію і ртуті є однією з причин накопичення вільного гему в печінці щурів і, як наслідок, підвищення триптофан-2,3-діоксигеназної активності.

ВИСНОВКИ. 1. Зростання 5-АЛК-синтазної активності при дії солей кадмію і ртуті, очевидно, пов'язане з деградацією основного гемопротейну печінки – цитохрому Р-450.

2. При введенні CdCl₂ і HgCl₂ активація ключового ферменту біосинтезу гему – 5-АЛК-синтази і деградація цитохрому Р-450 призводять до підвищення вмісту вільного гему в печінці щурів і збільшення активності ТДО.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дорошкевич Н.А., Анцулевич С.Н., Виноградов В.В. Влияние α-токоферола на функцию коры надпочечников при стрессе // Укр. биохим. журн. – 1991. – **63**, № 5. – С. 79-83.
2. Калиман П.А., Беловецкая И.В. Влияние хлорида кобальта на активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крысы // Биохимия. – 1986. – **55**, вып. 8. – С. 1302-1308.
3. Калиман П.А., Никитченко И.В., Сокол О.А., Стрельченко У.В. Регуляция гемоксигеназной активности в печени крыс при оксидативном стрессе, вызванном хлоридом кобальта и хлоридом ртути // Биохимия. – 2001. – **66**, вып. 1. – С. 98-104.
4. Карузина И.И., Арчаков А.И. Выделение

микросомальной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 49-52.

5. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. Мн.: Наука і техніка, 1994. 285 с.

6. Badawy A.A.-B. The functions and regulation of tryptophan pyrrolase // Progress in Tryptophan and Serotonin Research. – Berlin, 1984. – P. 641-650.

7. Badawy A.A.-B., Evans M. The effects of chemical porphyrins and drugs on the activity of rat liver tryptophan pyrrolase // Biochem. J. – 1973. –

136, № 4 – P. 885-892.

8. Kikuchi G., Yoshida T. Function and induction of microsomal heme oxygenase // Mol. Cell. Biochem. – 1983. – **53-54**, № 1-2. – P. 163-183.

9. Maines M.D. Developments in the regulation of heme metabolism and their implication // CRC Crit. Rev. Toxicol. – 1984. – **12**, № 3. – P. 241-314.

10. Maines M.D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1997. – **37**. – P. 517-554.

11. Maines M.D., Kappas A. Metals as regulators

of heme metabolism // Science. – 1977. – **198**, № 4323. – P. 1215-1221.

12. Marver H.S., Collins A., Thshudi D.R. Aminolevulinic acid synthetase. I. Studies in liver homogenate // J. Biol. Chem. – 1966. – **241**, № 19. – P. 4323-4329.

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

14. Ren S., Correia M.A. Heme: a regulator of rat hepatic tryptophan-2,3-dioxygenase? // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – **377**, № 1. – P. 195-203.

5-АМИНОЛЕВУЛИНАТСИНТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЕМОПРОТЕИНОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ХЛОРИДОВ КАДМИЯ И РТУТИ

Н.Н. Иншина, П.А. Калиман

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В.Н. КАРАЗИНА

Резюме

Изучены активность 5-аминолевулинатсинтазы, активность и насыщение гемом триптофан-2,3-диоксигеназы и содержание цитохромов P-450 и b_5 в печени крыс при введении хлоридов кадмия и ртути, а также солей металлов после предварительного (за 2 ч) введения α -токоферола. Установлено, что $CdCl_2$ и $HgCl_2$ вызывают повышение активности 5-аминолевулинатсинтазы и триптофан-2,3-диоксигеназы в печени животных. Содержание цитохромов P-450 и b_5 в печени крыс снижается. Предварительное введение α -токоферола предотвращает уменьшение содержания цитохрома P-450, а также блокирует повышение 5-АЛК-синтазной и триптофан-2,3-диоксигеназной активности при действии $CdCl_2$ и $HgCl_2$. Обсуждается взаимосвязь между активацией 5-аминолевулинатсинтазы и снижением содержания цитохрома P-450 в печени крыс при действии солей кадмия и ртути.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 5-аминолевулинатсинтаза, триптофан-2,3-диоксигеназа, цитохром P-450, хлорид кадмия, хлорид ртути, α -токоферол.

5-AMINOLEVULINATE SYNTHASE ACTIVITY AND CONTENTS OF SOME HEMOPROTEINS IN RAT LIVER DURING ACTION OF CADMIUM AND MERCURY CHLORIDES

N.M. Inshyna, P.A. Kaliman

KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY BY V.N. KARAZIN

Summary

The 5-aminolevulinic acid synthase activity, activity and heme saturation of tryptophan-2,3-dioxygenase, content of cytochromes P-450 and b_5 in rat liver has been studied after cadmium and mercury chlorides administration and prior (2 hours before) administration of α -tocopherol. The 5-aminolevulinic acid synthase and tryptophan-2,3-dioxygenase activities increase after $CdCl_2$ and $HgCl_2$ administration. The level of cytochromes P-450 and b_5 in rat liver lower. Pre-treatment by α -tocopherol prevents the decrease of cytochrome P-450 level and inhibits the increase of 5-aminolevulinic acid synthase and tryptophan-2,3-dioxygenase activities caused by cadmium and mercury chlorides. The relationship between 5-aminolevulinic acid synthase activation and decrease of cytochrome P-450 level in rat liver under $CdCl_2$ and $HgCl_2$ action is discussed.

KEY WORDS: 5-aminolevulinic acid synthase, tryptophan-2,3-dioxygenase, cytochrome P-450, cadmium chloride, mercury chloride, α -tocopherol.

Отримано 29.06.2005 р.

Адреса для листування: Н.М. Іншина, СДПУ ім. А.С. Макаренка, кафедра хімії, вул. Роменська, 87, Суми, 40002, Україна.

ВПЛИВ ГЕНТАМІЦИНУ НА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ФІБРИНОВОГО КЛЕЮ *IN VITRO*

Т.В. Варецька, І.П. Метеліцина¹, С.О. Кудинов, О.С. Петрецька¹

ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ, КИЇВ

ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА АМН УКРАЇНИ¹, ОДЕСА

В експерименті in vitro вивчено вплив гентаміцину на швидкість полімеризації фібриногену і прозорість фібриногенової композиції. Встановлено, що гентаміцин значно збільшує час утворення згустка, тобто сповільнює полімеризацію фібрину. Це може негативно вплинути на ефективність клейової композиції. Негативну дію гентаміцину на полімеризацію фібрину можна зменшити, підвищуючи вміст тромбіну. При зберіганні розчин гентаміцину з тромбіном не втрачає прозорості, що має важливе значення для сумісного використання фібринового клею з цим антибіотиком в офтальмології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **фібриновий клей, гентаміцин, експеримент in vitro.**

ВСТУП. Фібриновий клей є високоефективним місцевим гемостатичним засобом, який використовують у сучасній медицині. В основі його дії лежить біологічний процес перетворення під впливом тромбіну розчинного білка плазми крові фібриногену в нерозчинний гель – фібрин, що по суті є завершальною фазою згортання крові. Утворений згусток фібрину стабілізується фактором XIIIа згортання крові, що міститься в препаратах фібриногену. Гель фібрину характеризується високою адгезивною здатністю, еластичністю і міцністю, легко розщеплюється під впливом плазміну після завершення гемостатичної функції [10].

Фібриновий клей широко застосовують у хірургії, зокрема офтальмології, для забезпечення надійного гемостазу при кровотечах, герметизації швів, фіксації тканин, прискорення загоєння ран [4, 5, 8, 11].

Відомо, що фібриновий згусток збільшує ризик виникнення інфекції, оскільки кінцева фібринова зшивка є ідеальним середовищем для росту мікроорганізмів [12]. З іншого боку, в лікуванні внутрішньоочної ранової інфекції використовують широкий спектр антибіотиків та протизапальних препаратів [3]. Це свідчить про доцільність застосування відповідних лікарських засобів до фібринового клею з метою профілактики або лікування післяопераційних інфекцій.

© Т.В. Варецька – д.біол.н., І.П. Метеліцина – д.біол.н., С.О. Кудинов – д.біол.н., проф., О.С. Петрецька – к.мед.н., 2005.

Є відомості про використання модифікованих препаратів полімеру фібрину із введенням до його складу інших речовин, зокрема в комплексі з карбоплатином, 5-фторурацилом, доксорубіцином, мітоміцином С, терапевтичних доз діоксидину, лаферону, циклофосфану [2]. При застосуванні антибіотиків дуже мала їх кількість вимивається в кров і в межах згустку протягом тижня залишається висока концентрація антибіотика, активність якого не втрачається. Таким чином забезпечується локальна дія антибіотиків [9]. Зокрема, в умовах *in vitro* показана висока антистафілококова активність фібринової суміші з ванкомицином, тейкопланіном, цефалотином та гентаміцином і пролонговане інгібування росту *S. epidermidis* в присутності тейкопланіну та гентаміцину [7].

Тому важливим і необхідним є дослідження *in vitro* сумішей фібринового клею з проти-запальними препаратами та антибіотиками. Зокрема, ми використовували гентаміцин, який широко застосовують в як антибіотичний препарат у багатьох галузях медицини, в тому числі в офтальмології. Він, за даними літератури, проявляє високу антимікробну активність та пролонгованість дії в суміші з фібриногеном і значно знижує відсоток випадків післяопераційних інфекцій [6].

Метою дослідження було вивчення впливу гентаміцину на швидкість полімеризації фібриногену і прозорість фібриногенової композиції.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Використовували фібриногенову композицію, що містила фібриноген з мінімальними домішками інших білків плазми, який отримували з плазми крові людини методом, запропонованим у відділі хімії та біохімії ферментів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Концентрацію фібриногену визначали за методом Беліцера із співавторами [1], вона склала у фібриногеновій композиції 2,1 %. Швидкість полімеризації фібриногену визначали експрес-методом за часом утворення гелю (фіксували час появи тонких та грубих ниток фібрину з моменту склеювання компонентів), в основі якого лежить процес перетворення фібриногену в фібрин під дією тромбіну з наступною фіксацією часу утворення згустка (метод запропоновано у відділі хімії та біохімії ферментів Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України), при змішуванні 5 мкл розчину концентрату фібриногену та 5 мкл тромбіну (20 од./мл) або його суміші з гентаміцином (0,8-3,2 мг/мл) на скляній пластинці. При додаванні антибіотика в розчин тромбіну забезпечували постійну концентрацію NaCl (0,15 M) і CaCl₂ (2,5·10⁻³ M). Для дослідження впливу різних концентрацій тромбіну в суміші з гентаміцином на полімеризацію фібрину в клейовій композиції готували серію розчинів тромбіну різної концентрації (10, 20, 40, 50, 80, 100, 120 од./мл) у фізіологічному розчині з 2,5·10⁻³ M CaCl₂ і 40 мкл 4 % розчину гентаміцину, а також контрольну серію розчинів без гентаміцину з такими ж концентраціями тромбіну, загальний об'єм яких становив 100 мкл. Утворення осаду або агрегатів, можливість помутніння розчину тромбіну при до-

даванні гентаміцину, що містив 0,15 M NaCl і 2,5·10⁻³M CaCl₂, контролювали візуально, вважаючи, що серед вимог, які ставляться до фібринових композицій у галузі офтальмології, значне місце посідає прозорість використуваних розчинів.

У роботі використовували тромбін (Каунас, 2000 од./0,2 г) та гентаміцин (4 %, "Галичфарм").

Отримані результати обробляли за допомогою програми Statistica for Windows 6.0, достовірність відмінностей між вибірками визначали за критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При додаванні до клейової композиції тромбіну з гентаміцином було отримано такі результати про час зсідання фібриногену (табл. 1).

Як видно з наведених даних, гентаміцин суттєво збільшує час полімеризації фібрину в 1,42 раза, 3,0, 4,8, 8,1 раза при кінцевій концентрації фібриногену 8,0, 16,0, 24,0 та 32,0 мг/мл відповідно. При збільшенні кількості введеного гентаміцину значно зростає затримка полімеризації.

Враховуючи отримані дані, досліджено можливість компенсації уповільнення утворення згустка фібрину гентаміцином шляхом підвищення концентрації тромбіну. При збільшенні концентрації тромбіну до 50 од./мл спостерігалось суттєве зменшення часу утворення гелю фібрину порівняно з пробами з концентрацією тромбіну 20 од./мл (при концентрації гентаміцину 1,6 % тромбіну – 50 од./мл час утворення згустка 52 с, а при концентрації тромбіну 20 од./мл – 73 с) (табл. 2). Це стало приводом

Таблиця 1 – Час утворення згустка і затримка полімеризації фібрину при введенні гентаміцину в розчин тромбіну (20 од./мл)

Концентрація гентаміцину, %	Статистичні показники	Час утворення гелю фібрину, с	Затримка полімеризації (T-T ₀)/T ₀
0	n M±m p	5 24,00±1,00 –	5 0±0 –
0,8	n M±m p	5 34,20±1,00 <0,05	5 0,431±0,040 <0,001
1,6	n M±m p	5 73,00±2,12 <0,01	5 2,044±0,039 <0,001
2,4	n M±m p	5 115,00±3,08 <0,01	5 3,808±0,089 <0,001
3,2	n M±m p	5 194,60±14,50 <0,01	5 7,114±0,279 <0,001

Примітка. p – достовірність відмінностей порівняно з відповідними даними в пробі без гентаміцину.

Таблиця 2 – Час формування згустка фібрину при додаванні гентаміцину (1,6 %) до розчину тромбіну різних концентрацій (n=5)

Концентрація тромбіну, од./мл	Статистичні показники	Час появи товстої нитки в пробі без гентаміцину, с	Проба з гентаміцином	
			час появи тонкої нитки, с	Час появи товстої нитки, с
10	M±m	55,200±1,715	99,400±1,077	193,800±4,212
	p	–	–	–
	p ₁	–	–	<0,001
20	M±m	31,400±1,030	67,200±1,158	126,400±3,544
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	–
50	M±m	15,600±1,721	34,400±2,294	56,200±2,764
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001
80	M±m	10,400±0,748	24,200±0,374	40,000±2,168
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001
100	M±m	9,400±0,812	23,200±1,428	34,000±1,517
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001
120	M±m	7,800±0,663	22,400±0,927	30,400±2,502
	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001

Примітка. p – достовірність відмінностей часу виникнення ниток фібрину залежно від концентрації тромбіну; p₁ – достовірність відмінностей часу виникнення товстої нитки фібрину без та при додаванні гентаміцину.

Таблиця 3 – Швидкість утворення згустка залежно від концентрації тромбіну (n=5)

Концентрація тромбіну, од./мл	Статистичні показники	Швидкість полімеризації (1/T), с ⁻¹	
		проба без гентаміцину	проба з гентаміцином
10	M±m	0,01800±0,00056	0,00500±0,00011
	p	–	–
	p ₁	–	<0,001
20	M±m	0,03200±0,00100	0,00800±0,00023
	p	<0,001	<0,001
	p ₁	–	<0,001
50	M±m	0,06700±0,00763	0,01800±0,00084
	p	<0,001	<0,001
	p ₁	–	<0,001
80	M±m	0,09800±0,00647	0,02500±0,00127
	p	<0,001	<0,001
	p ₁	–	<0,001
100	M±m	0,11000±0,00976	0,03000±0,00132
	p	<0,001	<0,001
	p ₁	–	<0,001
120	M±m	0,13200±0,01110	0,03400±0,00281
	p	<0,001	<0,001
	p ₁	–	<0,001

Примітка. p – достовірність відмінностей швидкості утворення згустка залежно від концентрації тромбіну; p₁ – достовірність відмінностей швидкості утворення згустка без та при додаванні гентаміцину.

до більш детального дослідження з метою визначення оптимальної концентрації тромбіну для запобігання негативному впливу гентаміцину на швидкість полімеризації фібрину.

Як видно з таблиці 2, гентаміцин суттєво впливає на процес полімеризації фібрину. Час утворення згустка значно більший у пробі з ген-

таміцином порівняно з контрольною пробєю. При концентрації тромбіну, нижчій 50 од./мл, значно зменшується час утворення протофібрил з фібринмономера.

Це можна пояснити тим, що при малих концентраціях тромбіну система не досягає необхідної для утворення полімеру концентрації

фібринмономера. Разом із тим, збільшується час утворення товстої нитки після появи тонкої. При концентрації тромбіну, вищій 50 од./мл, вплив гентаміцину не такий суттєвий і полімеризація прискорюється, а при концентрації тромбіну 120 од./мл у присутності гентаміцину час полімеризації відповідає такому без антибіотика при концентрації тромбіну 20 од./мл.

Значення швидкості утворення згустка, розраховані на основі даних часу формування згустка фібрину залежно від концентрації тромбіну в суміші з гентаміцином (табл. 3), також показують, що підвищення концентрації тромбіну в розчинах з гентаміцином сприяє збільшенню швидкості полімеризації фібрину.

Розчин гентаміцину з 0,15 M NaCl і $2,5 \cdot 10^{-3}$ M CaCl₂ прозорий і залишався таким до кінця

спостережень (протягом п'яти днів зберігання в холодильнику при температурі 0-+4 °C). Його додавання в розчин тромбіну не викликало утворення агрегатів і випадання осаду.

ВИСНОВКИ. 1. Гентаміцин значно збільшує час утворення згустка, тобто сповільнює полімеризацію фібрину, що може негативно вплинути на ефективність клейової композиції.

2. Збільшуючи вміст тромбіну, можна зменшити негативний вплив гентаміцину на полімеризацію фібрину.

3. Гентаміцин не втрачає прозорості при зберіганні, що має важливе значення для сумісного використання фібринового клею і цього антибіотика в офтальмології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белицер В.А., Варецкая В.А. Методы определения фибриногена и компонентов фибринолиза плазмы крови человека. – К.: Здоров'я. – 1989. – 153 с.

2. Веремеєнко К.М., Кізим О.Й., Зінченко Д.О., Носенко О.А. Біохімічне обґрунтування сумісного застосування полімеру фібрину з протимікробними, імуноактивними та протипухлинними препаратами // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. – № 5. – С. 51-55.

3. Даниличев В.Ф. Современная офтальмология: Руководство для врачей. – С.-Пб.: Питер, 2000. – 672 с.

4. Зінченко Д.О., Лукач Е.В., Волосевич Л.І., Кривохацька Л.Д. Експериментальне обґрунтування та клінічні результати застосування діоксидину та циклофосфану у складі полімеру фібрину "Біоадгезив" при лікуванні хворих на рак гортані // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2000. – № 5. – С. 131-136.

5. Соловьев Г.М., Супрунов М.В., Хоробрых Т.В. Фибриновый клей в сердечно-сосудистой хирургии // Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 38-41.

6. Haverich A., Hirt S., Karck M. et al. Prevention of graft infection by binding of gentamycin to Dacron prostheses // J. Vasc. Surg. – 1992. – 15, № 1. –

P. 187-193.

7. Marone P., Monzillo V., Segu C., Antoniazzi E. Antibiotic-impregnated fibrin glue in ocular surgery: in vitro antibacterial activity // Ophthalmologica. – 1999. – 213. – P. 12-15.

8. Okada S., Ishimori S., Yamagata S. et al. A thoracoscopic technique with fibrin glue and polyglycolic acid mesh for the injured lung during thoracoscopic operation // Kyobu Geka. – 2003. – 56, № 11. – P. 913-917.

9. Osada T., Yamamura K., Yano K. et al. Distribution and serum concentration of sisomicin released from fibrin glue-sealed dacron graft in rat and human // J. Biomed. Mater. Res. – 2000. – 52, № 1. – P. 53-57.

10. Radosevich M., Goubran H.A., Burnouf T. Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use // Vox Sanguinis. – 1997. – 72. – P. 133-143.

11. Steinkogler F.J. Fibrin tissue adhesive for the repair of lacerated canaliculi lacrimales // In: Schlag G., Redl H. Fibrin sealant in ophthalmology and neurosurgery. – 1992. – V. 2. – Springer, Berlin Heidelberg New York. – P. 56-63.

12. Thompson D.F., Davis T.W. The addition of antibiotics to fibrin glue // South Med. J. – 1997. – 90. – № 7. – P. 681-684.

ВЛИЯНИЕ ГЕНТАМИЦИНА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФИБРИНОВОГО КЛЕЯ IN VITRO

Т.В. Варецкая, И.П. Метелицына¹, С.А. Кудинов, О.С. Петрецькая¹
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМ. А.В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ, КИЕВ
ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ТКАНЕВОЙ ТЕРАПИИ
ИМ. В.П. ФИЛАТОВА АМН УКРАИНЫ¹, ОДЕССА

Резюме

В эксперименте *in vitro* изучено влияние гентамицина на скорость полимеризации фибриногена и прозрачность фибриногеновой композиции. Установлено, что гентамицин значительно увеличивает время образования сгустка, то есть замедляет полимеризацию фибрина, что может оказать негативное влияние на эффективность клеевой композиции. Отрицательное воздействие гентамицина на полимеризацию фибрина можно снизить, повышая содержание тромбина. При хранении раствор гентамицина с тромбином не теряет прозрачность, что имеет важное значение для совместного использования фибринового клея с этим антибиотиком в офтальмологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **фибриновый клей, гентамицин, эксперимент in vitro.**

THE EFFECT OF GENTAMICIN ON PHYSICAL AND CHEMICAL FEATURES OF FIBRIN GLUE IN VITRO

T.V. Varetska, I.P. Metelitsyna¹, S.O. Kudynov, O.S. Petretska¹
INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY BY A.V. PALLADIN OF NAS OF UKRAINE, KYIV
INSTITUTE OF EYE DISEASES AND TISSUE THERAPY BY V.P. FILATOV, OF AMS OF UKRAINE¹, ODESSA

Summary

The effect of gentamicin on the rate of fibrinogen polymerization and transparency of fibrin composition *in vitro* has been investigated. It has been noted that gentamicin significantly increases the time of clot formation, in other words, it slows down the polymerization of fibrin, which could negatively influence the efficacy of glue composition. The negative effect of gentamicin on fibrin polymerization can be diminished by increasing the concentration of thrombin. While storing, solution of gentamicin with thrombin doesn't lose its transparency, which is very important for combined use of fibrin glue with this antibiotics in ophthalmology.

KEY WORDS: **fibrin glue, gentamicin, experiment in vitro.**

Отримано 22.06.2005 р.

Адреса для листування: *І.П. Метеліцина, пр-т Гагаріна, 23/3, кв. 63, Одеса, 65039, Україна.*

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

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНТИРАДИКАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІЗ КВАНТОВОХІМІЧНИМИ ТА ІНШИМИ ПАРАМЕТРАМИ СІРКОВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ

Ю.І. Губський, В.О. Нікітін¹, С.І. Коваленко¹, І.Ф. Бєленічев¹,
Є.Л. Левицький, А.І. Авраменко¹, О.М. Марченко
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ¹

Вивчено антирадикальну активність ряду сірковмісних хіназолінів та проведено розрахунки різноманітних параметрів цих сполук. Досліджувані речовини є активними до різних типів радикалів, що, за даними регресійного аналізу, залежить від величин ВЗМО, НВМО, Log P та енергії напруження кутів, вандерваальсових та електростатичних взаємодій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сірковмісні хіназоліни, антирадикальна активність, квантово-хімічні розрахунки, регресійний аналіз.

ВСТУП. На сьогодні встановлено, що виникнення патологічних станів організму в більшості випадків супроводжується процесами вільнорадикального окиснення (ВРО), які призводять до ушкоджень на клітинному рівні [1, 2, 5]. Для пригнічення або хоча б зменшення масштабів цих процесів сучасна медицина потребує нових ефективних та малотоксичних препаратів-антиоксидантів. З метою їх створення було розроблено відповідну концепцію, що спирається на декілька тез: по-перше, увагу привертають сполуки, що мають у своїй структурі фрагменти, характерні для природних або вже відомих синтетичних антиоксидантів; по-друге, вважається, що сполуки-претенденти повинні бути ефективними "пастками" для активних форм кисню (АФК).

Для скринінгу антирадикальної активності (АРА) останнім часом широко використовують ряд фізичних, фізико-хімічних та хімічних методів [6, 8]:

- з використанням стабільних радикалів (вердазильного або 2,2-дифеніл-1-пікрингідразину);
- гасіння хемілюменісценції;
- інгібування АФК та NO і реєстрація зниження їх концентрації або накопичення ста-

© Ю.І. Губський – д.мед.н., проф., чл.-кор. АМН України, В.О. Нікітін, С.І. Коваленко – д.фарм.н., проф., І.Ф. Бєленічев – д.біол.н., Є.Л. Левицький – д.біол.н., А.І. Авраменко, О.М. Марченко, 2005.

більних метаболітів методами ЕПР, вольтамперометрії тощо.

Відсоток зменшення даних показників у системі з досліджуваними сполуками відносно контрольної системи визначають як АРА.

Проте існує ще багато невивчених питань, зокрема стосовно взаємозв'язку розрахункових параметрів молекул із вищезазначеною активністю. Вирішення цього питання дозволило б вичерпно визначити відношення "структура – активність", аналізувати віртуальні бібліотеки та, можливо, пролило б світло на деякі механізми антирадикальної та антиоксидантної активності.

Метою роботи було вивчення антирадикальної активності серії сірковмісних хіназолінів, проведення розрахунків щодо квантово-хімічних та інших параметрів досліджуваних молекул та, за допомогою регресійного аналізу, встановлення взаємозв'язків "структура – активність".

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження був ряд хіназолінів із екзоциклічною сіркою, синтезованих на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. кафедрою, проф. д-р фарм. наук І.А. Мазур).

Оцінку АРА синтезованих сполук у дослідіах *in vitro* проводили на моделях ініціювання ВРО:

за інгібуванням супероксидрадикала [6, 8] та активних форм NO [6, 8] і за стабільною формою радикала дифенілпікрілгідразину (ДФПГ) [4].

Для розрахунку квантово-механічних та інших характеристик молекул використовували програму HyperChem®, з метою проведення статистичних досліджень – StepRegression для Excel 2000. Обчислювані параметри ми поділили на три групи (відповідно до стратегічних напрямків вирішення питання) [3, 9]:

- 1) параметри, обчислені напівемпіричними методами квантової механіки та Log P;
- 2) деякі геометричні характеристики молекул (після оптимізації геометрії);
- 3) параметри, визначені методом молекулярної механіки MM+.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На першому етапі було вивчено антирадикальну активність серії сполук (табл. 1). Одержані результати вказують на те, що всі досліджувані сполуки володіють АРА різної тропності до відповідних радикалів.

Так, метод оцінки АРА із застосуванням ДФПГ показав, що більшість сірковмісних похідних хіназоліну (NC-150, NC-153, NC-187,

NC-112, NC-68, NC-90, NC-91, NC-109) проявляє значну активність, яка перевищує активність еталонного препарату “Тіотриазолін”. Крім того, необхідно виділити сполуку NC-109, яка перевищує активність референс-сполуки “Дибунол” на 8,18 % і є ефективною “пасткою” для вільних радикалів (“free radical scavenger”). Досліджувані сполуки також є ефективними “пастками” для вільного аніон-радикала кисню ($O_2^{\cdot-}$), який утворюється у неферментативній реакції автоокиснення адреналіну в адренохром. Так, більшість із них (NC-150, NC-153, NC-112, NC-68) конкурує за силою АРА з референс-сполукою – сечовиною. Необхідно відмітити, що відповідна залежність за силою АРА зберігається і на моделі інгібування накопичення активних форм окису азоту ($ONOO^{\cdot-}$). Так, сполуки (NC-150, NC-153, NC-112, NC-68, NC-109) проявляють значну АРА, але зазначена активність нижча від активності референс-сполуки – N-ацетилцистеїну. Крім того, для сполук (NC-90, NC-91, NC-187, 4-SH-Q) дана залежність до всіх моделей оцінки АРА не прослідковується, що ймовірно, пояснюється різним механізмом їх взаємодії з АФК та вільними радикалами. Тобто зазначене ствердження

Таблиця 1 – Антирадикальна активність сполук щодо різних видів радикалів (%) (n=6)

Сполука*	ДФПГ	Гальмування утворення супероксидрадикала	Гальмування утворення пероксинітритрадикала
4-SH-Q	15,89	9,09	41,67
NKC-135	15,7	27,2	36,0
NKC-150	26,8	32,0	53,8
NKC-153	21,2	30,0	42,3
NKC-187	22,2	16,0	51,2
NKC-112	33,3	30,0	36,0
NC-68	24,4	32,0	36,0
NC-90	34,7	13,64	8,33
NC-91	34,7	13,64	16,67
NC-109	90,08	15,91	33,33
Дибунол	81,9	–	–
Тіотриазолін	13,7	–	–
Сечовина	–	35,0	–
N-Ацетилцистеїн	–	–	62,2

Таблиця 2 – Значення деяких параметрів для сірковмісних хіназолінів

Сполука	$E_{\text{взмо}}$, eV	$E_{\text{нвмо}}$, eV	m, D	Log P	Загальна енергія, ккал/моль	Енергія зв'язування, ккал/моль	Заряд на S	Енергетична щільність, eV
4-SH-Q	-8,9886	-0,9021	1,756	2,15	-39529,77	-1906,86	0,183	8,0865
NKC-135	-8,9280	-0,9815	0,4186	1,82	-60863,20	-2563,24	0,349	7,9465
NKC-150	-8,9563	-0,9749	0,8453	2,36	-64454,60	-2842,80	0,308	7,9814
NKC-153	-8,9303	-0,9301	1,764	2,83	-68047,62	-3124,17	0,304	8,0002
NKC-187	-8,9108	-0,9442	1,414	3,23	-71638,05	-3402,85	0,307	7,9666
NKC-112	-8,8536	-0,8995	3,253	2,00	-64460,18	-2848,47	0,266	7,9541
NC-68	-8,8099	-0,8998	0,4387	2,57	-64454,94	-2843,24	0,343	7,9101
NC-90	-8,8644	-0,8965	0,7289	3,11	-68046,25	-3122,80	0,300	7,9679
NC-91	-8,8540	-0,8472	1,451	3,58	-71639,45	-3404,26	0,299	8,0068
NC-109	-8,7302	-0,8421	1,802	3,35	-72429,48	-3651,06	0,349	7,8881

може бути пояснене як окисно-відновними властивостями молекули, так і кислотними властивостями або ліпофільністю синтезованих сполук.

Маючи зазначений фактичний матеріал, ми поставили собі за мету вивчити кореляції між різноманітними параметрами сполук та їх антирадикальною дією та, по можливості, визначити зв'язок у досліджуваному ряді "структура-дія" аналітично. Числа, що дають квантово-хімічний опис досліджуваних сполук, отримали за допомогою напівемпіричного методу AM1. Значення, наведені в таблиці 2, відповідають основному стану молекули із заповненими електронними оболонками (обмежений метод Хартрі-Фока).

Регресійний аналіз показав, що більш-менш чіткий кореляційний зв'язок простежується лише у разі інгібування радикала дифенілпікрилгідразину: активність сполуки зростає із збільшенням енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі (коефіцієнт кореляції – 0,814). Проте досить цікавими, на наш погляд, є певні тенденції: активність щодо інших двох радикалів виявилась зворотно залежною від енергій нижніх вільних молекулярних орбіталей сполук. Цей факт дозволяє зробити припущення про різний механізм взаємодії досліджуваних речовин із радикалами різного типу. Так, відносно стабільного радикала має місце одноелектронне окиснення сполуки, що атакується, звідси пряма залежність ефективності процесу від величини енергії ВЗМО, а отже (відповідно до теореми Купманса), і зворотна до потенціалу іонізації [7]. Що стосується інших двох радикалів, то може мати місце утворення комплексу "сполука-радикал" (ймовірно нестабільного, але такого, що впливає на кінетику процесу), тому сполуки із більшими акцепторними властивостями реагують швидше.

З огляду на вищенаведене, ми вважаємо доцільним проведення в подальшому електрохімічних досліджень цієї серії сполук, що зможуть підтвердити чи спростувати наші при-

пущення щодо окисно-відновних властивостей синтезованих сірковмісних хіназолінів.

Цікавим є також зв'язок активності з ліпофільністю (Log P): для ДФПГ та пероксинітрирадикала він прямий, а для супероксидрадикала – зворотний. Наявність зворотної залежності, на наш погляд, є наслідком слабкої ліпофільності та нестабільності атакуючого агента (радикала супероксиду), що майже унеможливує його проникнення крізь ліпофільні компоненти клітини. Отже, похідні хіназоліну, що менш споріднені з ліпідами та, відповідно, більшою мірою перерозподіляються до полярних середовищ, мають вищу вірогідність атаки супероксидрадикалом. З пероксинітрирадикалом все навпаки: більші ліпофільність та період життя дозволяють йому відносно легко розповсюджуватись, а отже, похідні з вищим значенням Log P мають більшу ймовірність атаки за рахунок рівномірного розподілення між компонентами клітини.

Інший підхід, який ми застосували, полягав у визначенні певних геометричних характеристик молекули з подальшим їх зіставленням із показниками біологічної активності. Для аналізу було виділено структурний фрагмент, що містить екзоциклічну сірку, бо саме він, за нашими припущеннями, повинен робити суттєвий внесок у взаємодію сполук з вільними радикалами. Після оптимізації геометрії (за напівемпіричним алгоритмом AM1) ми обчислили деякі параметри довжини зв'язків та величини кутів сірковмісного фрагмента (табл. 3), дані піддали регресійному аналізу.

Як видно з таблиці, більшість геометричних параметрів, отриманих за цим алгоритмом, має несуттєві відмінності, тому не дивно, що результати статистичної обробки не дозволили одержати достовірну інформацію про існування кореляційних зв'язків. Потрібно зазначити, що такий результат міг бути викликаний неспроможністю обраної математичної моделі адекватно описати реальну геометрію виділеного фрагмента, тобто це ще не можна вважати

Таблиця 3 – Значення деяких параметрів сполук після оптимізації геометрії

Шифр	LNCSR	LNCS	LCSR	d CS, A	d SR, A
4-SH-Quin	0	122,088	101,34	1,702	1,326 (R=H)
HKC-135	8,5377	123,178	104,309	1,6984	1,7669
HKC-150	3,3435	123,744	107,596	1,6999	1,7860
HKC-153	5,0358	123,121	108,083	1,702	1,7820
HKC-187	6,4935	123,719	108,16	1,701	1,7861
HKC-112	-9,3562	122,493	105,707	1,6999	1,7698
NC-68	5,9151	122,764	104,229	1,700	1,7678
NC-90	5,6568	123,430	107,610	1,7034	1,7864
NC-91	2,5544	123,149	108,551	1,704	1,7819
NC-109	0,0001	123,140	104,164	1,6960	1,7682

Таблиця 4 – Значення деяких параметрів сірковмісних хіназолінів, розрахованих за алгоритмом MM+

Сполука	Загальна енергія, ккал/моль	Напруження зв'язків, ккал/моль	Напруження кутів, ккал/моль	Напруження торсійних кутів, ккал/моль	Вандерваальсові взаємодії, ккал/моль	Напруження "зв'язок-кут", ккал/моль	Електро-статичні взаємодії, ккал/моль
4-SH-Q	3,45064	0,237784	0,866103	-4,64	7,44831	0,0159023	-0,477455
NKC-135	0,864807	0,287054	1,57572	-8,2044	7,86305	0,0547679	-0,711379
NKC-150	0,605472	0,383361	1,54706	-8,20258	8,40771	0,091839	-1,62191
NKC-153	2,248552	0,486436	2,00573	-7,51389	8,73026	0,144102	-1,60409
NKC-187	3,932658	0,720652	2,242	-7,02534	9,26182	0,181052	-1,44752
NKC-112	-0,865418	0,355687	1,55729	-8,28328	8,7069	0,0614727	-3,26349
NC-68	0,927900	0,261928	2,31812	-8,92466	8,23336	0,0888159	-1,04967
NC-90	0,568933	0,346548	2,24914	-8,94627	8,80935	0,125765	-2,0156
NC-91	2,070585	0,458775	2,77762	-8,23632	8,84797	0,171641	-1,94909
NC-109	10,455527	0,655260	3,302	-10,441	13,9003	0,144347	2,89466

дійсною відсутністю залежності "геометрична структура – активність".

Нарешті, третю групу розрахункових даних ми отримали за алгоритмом молекулярної механіки MM+ (табл. 4). Результати регресійного аналізу показали, що існує помітний зв'язок (коефіцієнт кореляції – 0,994 ($p < 0,05$)) між значеннями антирадикальної активності на моделі інгібуванняДФПГ та енергіями напруження кутів, вандерваальсових та електро-статичних взаємодій:

$$APA(ДФПГ) = -46,3 \cdot \text{Bond} + 16,15 \cdot \text{VdW} - 2,38 \cdot \text{Electrostat} - 97,27,$$

де Bond – енергія напруження кутів; VdW – енергія вандерваальсових взаємодій; Electrostat – енергія електростатичних взаємодій.

Сполука (NC-68), значення параметрів якої не входило до вибірки на етапі проведення регресійного аналізу, в експерименті показала антирадикальну активність на рівні 24,4 %. Якщо підставити значення її параметрів (табл. 4) у рівняння регресії, то отримаємо 26,82 %, що непогано корелює з експериментом.

Аналіз результатів, отриманих на інших моделях, не дозволив виявити чітких кореляційних зв'язків, лише на моделі інгібування пероксинітритрадикала простежується тенденція до залежності від енергій напруження кутів та зв'язків, проте низький коефіцієнт кореляції (0,72) не зробити остаточні висновки з цього питання.

ЛІТЕРАТУРА

- Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Губський Ю.І. та ін. Антиоксидантна система захисту організму // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 3. – С. 24-31.
- Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Коваленко С.І. та ін. Продукти вільно-радикального перекисного

Отже, проведений біологічний скринінг та квантово-хімічні розрахунки серії сірковмісних хіназолінів дозволили нам зробити висновок про перспективність досліджень у даному напрямку з метою більш досконалого вивчення механізмів вільнорадикального окиснення та створення ефективних антиоксидантних засобів.

ВИСНОВКИ. Вивчено антирадикальну активність (APA) ряду сірковмісних хіназолінів і показано, що вони є активними до різних типів радикалів.

1. APA досліджених сполук прямо пропорційна до енергії ВЗМО на моделі інгібування дифенілпікрилгідрозину та обернено пропорційна до енергії НВМО на моделі інгібування супероксид- та пероксинітритрадикалів, що може вказувати на різний характер їх хімічної взаємодії.

2. APA збільшується при зростанні значення Log P щодоДФПГ та пероксинітритрадикала та зменшується відносно супероксидрадикала.

3. Аналіз взаємозв'язку геометричних показників із APA не дав результатів на використаній математичній моделі.

4. APA на моделі інгібуванняДФПГ дуже добре корелює з енергією вандерваальсових та електростатичних взаємодій, що дозволило визначити цей взаємозв'язок аналітично.

окислення та методи їх ідентифікації // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 4. – С. 9-14.

3. Губський Ю.І., Горюшко Г.Г., Бобкова Л.С. та ін. Вивчення взаємозв'язків між антиоксидантними та квантово-механічними характеристиками

похідних піридинкарбонових кислот // Вісник фармації. – 2003. – № 1 (33). – С. 11-15.

4. Губський Ю.І., Левицький Є.Л. Перекисно-антиоксидантний механізм регуляції активності хроматину // Журн. АМН України. – 1997. – **3**, № 2. – С. 275-282.

5. Левицький Є.Л., Губський Ю.І. Свободнорадикальні пошкодження ядерного генетического апарата клетки // Укр. біохім. журн. – 1994. – **66**, № 4. – С. 18-30.

6. Методи оцінки антиоксидантної активності

речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідіах in vitro // Метод. реком. – К.: ДФЦ, 2002. – 14 с.

7. Степанов Н.Ф. Квантовая механика и квантовая химия. – М.: Мир, 2001. – 519 с.

8. Halliwell B. Free radicals in Biology and Medicine. – Oxford Press, 1995. – 489 p.

9. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. – 11th ed. / Edited by John H. Block, John M. Beale Jr. – New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. – 991 p.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ С КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИМИ И ДРУГИМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ХИНАЗОЛИНОВ

**Ю.И. Губский, В.А. Никитин¹, С.И. Коваленко¹, И.Ф. Беленичев¹,
Е.Л. Левицкий, А.І. Авраменко¹, А.Н. Марченко**
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ¹

Резюме

Изучена антирадикальная активность ряда серосодержащих хиназолинов и проведены расчёты различных параметров этих соединений. Исследуемые вещества являются активными по отношению к разным типам радикалов, что, в соответствии с данными регрессионного анализа, зависит от величин ВЗМО, НВМО, Log P и энергии напряжения углов, вандерваальсовых и электростатических взаимодействий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: серосодержащие хиназолины, антирадикальная активность, квантово-химические расчёты, регрессионный анализ.

CORRELATION OF ANTIRADICAL ACTIVITY WITH QUANTUM-CHEMICAL AND OTHER PARAMETERS OF SULFUR-CONTAINING QUINAZOLINES

**Y.I. Hubsy, V.O. Nikitin¹, S.I. Kovalenko¹, I.F. Belenichev¹,
Y.L. Levytsky, A.I. Avramenko¹, O.M. Marchenko**
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF AMS OF UKRAINE
ZAPORIZHZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY¹

Summary

Antiradical activity of a number of sulfur-containing quinazolines was studied and calculations of their various parameters were carried out. Investigated substances are active in respect to radicals of different type, that, according to regression analysis data, depends on the value of HOMO, LUMO, Log P, angles of tension energy, Van-der-Waals and electrostatic interactions.

KEY WORDS: sulfur-containing quinazolines, antiradical activity, quantum-chemical calculations, regression analysis.

Отримано 22.06.2005 р.

Адреса для листування: С.І. Коваленко, кафедра фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, пр. Мажковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.

ВПЛИВ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-БІОХІМІЧНІ ПРОЯВИ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

П.Р. Левицький, М.С. Гнатюк

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Комплексом біохімічних методів досліджено вплив фотостимуляції на перебіг експериментальної адреналінової міокардіодистрофії. Встановлено, що застосований фізичний фактор істотно знижує ступінь перекисного окиснення ліпідів, покращує стан антиоксидантної системи організму, знижує активність трансаміназ у сироватці крові піддослідних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фотостимуляція, адреналінова міокардіодистрофія.

ВСТУП. Серцево-судинні захворювання є найбільш розповсюдженими, вони призводять до інвалідності та смертності у осіб молодого віку і є на сьогодні важливою медичною та соціальною проблемою.

За останні роки досягнуто значного прогресу в профілактиці, діагностиці та лікуванні уражень серця і судин, що призвело до тенденції зниження смертності та інвалідності населення від вказаної патології у деяких економічно розвинутих регіонах, однак ці досягнення не знімають актуальності вивчення даної важливої медичної та соціальної проблеми [4].

Досі зусилля багатьох дослідників спрямовані на пошуки шляхів ранньої клінічної діагностики і лікування різних захворювань серцево-судинної системи та з'ясування механізмів їх пато-, морфо- і танатогенезу. Одним з давніх магістральних напрямів сучасної кардіології є вивчення серцевої недостатності [2, 3, 5, 9]. Враховуючи вищенаведене, метою даної роботи стало вивчення впливу фотостимуляції на функціонально-біохімічні прояви адреналінової міокардіодистрофії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджено 70 статевозрілих щурів-самців, яких було поділено на шість груп. 1-ша – контрольна, яка включала 12 практично здорових інтактних тварин, 2-га – 11 тварин з адреналіновою міокардіодистрофією, евтаназію яких проводили через 1 год від початку експерименту, 3-тя – 12 щурів із

© П.Р. Левицький, М.С. Гнатюк – д.мед.н., проф., 2005.

змодельованою патологією, яких досліджували через 24 год, 4-та – 10 інтактних тварин, щодо яких застосовували фотостимуляцію, 5-та – 11 щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, яку коригували шляхом фотостимуляції. Евтаназію даних тварин здійснювали через 1 год від початку експерименту. 6-та – група нараховувала 12 щурів із змодельованою патологією, яку коригували за допомогою фотостимуляції, їх евтаназію здійснювали через 24 год від початку дослідження. Фотостимуляцію проводили в один і той же час (з 13-00 до 14-00) в умовах повного затемнення з частотою 180 імп.·хв.⁻¹, шляхом поміщення в клітку імпульсної лампи-спалаху типу ИФК-120 із червоним світлофільтром. Вибір частотного параметру обумовлено показником пульсу тварин та позитивним біоритмокоригуючим ефектом світлових імпульсів. Тривалість щоденних сеансів світлоімпульсного подразнення становила 10 хв. Евтаназію всіх тварин проводили шляхом кровопускання із застосуванням тіопенталового наркозу.

У сироватці крові щурів визначали концентрацію ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), рівень дієнових кон'югат ДК, супероксиддисмутази (СОД), активність каталази, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), ендогенну інтоксикацію (ЕІ) [6, 7, 8, 10].

Кількісні показники обробляли статистично. Різницю між порівнюваними величинами визначали за Стьюдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дані, отримані в результаті проведеного дослідження, наведено в таблицях 1 та 2. Аналіз показників таблиці 1 показав, що через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну підвищувався рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ від $(5,41 \pm 0,15)$ до $(8,99 \pm 0,21)$ мкмоль·л⁻¹. Різниця між наведеними цифровими величинами була статистично достовірною ($p < 0,001$) і останній параметр перевищував попередній майже в 1,7 раза. Через 24 год від початку експерименту вказаний параметр досягав $(12,17 \pm 0,30)$ мкмоль·л⁻¹ і був більшим за аналогічний контрольний у 2,2 раза. При аналізі концентрації ДК виявлено аналогічну динаміку досліджуваних показників. Через 1 год від початку дослідження рівень ДК зростав майже у 1,8 раза, а через 24 год – у 2,8 раза.

Це свідчило про те, що при адреналіновій міокардіодистрофії істотно зростає інтенсивність ПОЛ, що збігається з аналогічною думкою Ю.В. Постнова (2000). Зміни показників СОД та активності каталази відрізнялись від описаних. Так, вміст СОД через 1 год від початку дослідження знижувався від $(6,84 \pm 0,18)$ до $(5,46 \pm 0,15)$ мккат·л⁻¹ ($p < 0,01$), тобто на 20,1 %, а через 24 год – майже на 48,4 %.

Активність каталази за умов змодельованого експерименту мала аналогічну динаміку. Відмічено, що через 1 год від початку дослідження активність каталази зменшилася від $(0,174 \pm 0,004)$ до $(0,151 \pm 0,003)$ мккат·л⁻¹, ($p < 0,001$), тобто на 13,2 %, а через 24 год – на 24,1 %. Виявлена динаміка рівня СОД та активності каталази вказувала на істотне зниження антиоксидантного захисту при адреналіновій міокардіодистрофії.

За умов змодельованої патології істотно змінювалася також активність трансаміназ. У крові щурів інтактної групи показник активності АлАТ дорівнював $(0,111 \pm 0,004)$ мккат·л⁻¹, через 1 год від початку експерименту він зростав на 49,5 %, а через 24 год – у 2,1 раза. Майже аналогічно змінювалася активність АсАТ. При змодельованій патології досліджуваний показник збільшився від $(0,348 \pm 0,031)$ до $(0,461 \pm 0,021)$ мккат·л⁻¹, тобто в 1,3 раза, а через 24 год – в 1,4 раза.

В експериментальних тварин при макрота мікроскопічному дослідженні не було виявлено уражень інших органів, крім серцевого м'яза. Усе це вказує на те, що зростання активності АлАТ, АсАТ у змодельованих патологічних умовах може свідчити про наявність цитолітичних процесів у серці [11].

У змодельованих експериментальних умовах підвищувався також рівень EI (табл. 1). Так,

у сироватці крові інтактних щурів він дорівнював $(28,80 \pm 0,72)$ ум. од., а через 1 год від початку експерименту досягав $(43,68 \pm 1,14)$ ум. од. Необхідно зазначити, що наведені числові значення статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,001$) і попередня цифрова величина виявилася меншою за останню на 55,0 %. Через 24 год від початку дослідження даний показник зріс від $(28,18 \pm 0,72)$ до $(81,25 \pm 2,10)$ ум. од., тобто майже у 2,9 раза.

Проведені дослідження свідчать про те, що змодельована адреналінова міокардіодистрофія супроводжується вираженою інтенсифікацією процесів ПОЛ, гіперферментацією, зниженням активності факторів системи антиоксидантного захисту, підвищенням рівня EI.

У ході проведених експериментів також встановлено, що фотостимуляція позитивно впливала на досліджувані показники (табл. 2). При цьому зміни ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові фотостимульованих тварин відрізнялися за 55,6 % порівняно з нефотостимульованими щурами, тобто їх рівень був нижчим на вищевказану цифрову величину.

Через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну в обох групах відмічалось істотне збільшення рівня досліджуваного показника. У групі фотостимульованих тварин він підвищився на 104,6 %, у нефотостимульованих – на 66,2 %. У щурів, яких піддавали фотостимуляції, концентрація ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові продовжувала залишатися суттєво нижчою порівняно з фотонестимульованими. Через 24 год після введення адреналіну вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові фотостимульованих тварин зріс на 22,4 %, а у нефотостимульованих – на 35,4 %.

Аналогічна динаміка спостерігалася при аналізі вмісту ДК у сироватці крові. Через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну у фотостимульованих тварин він зростав на 18,2 %, а у нефотостимульованих – на 76,3 %, через 24 год – на 45,9 і 61,5 % відповідно. Усе це вказує на зниження процесів ПОЛ [1].

Поряд із змінами стану ПОЛ відповідні відхилення спостерігалися серед показників антиоксидантного захисту. Через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну активність СОД у сироватці крові фотостимульованих тварин знижувалась на 9,5 %, а у нефотостимульованих – на 20,2 %, через 24 год від початку експерименту – на 24,0 та 35,3 % відповідно. Аналогічно змінювалася активність каталази.

Отримані дані вказують, що фотостимуляція позитивно впливає на антиоксидантний захист організму.

Таблиця 1 – Біохімічні показники сироватки крові при адреналіновій міокардіодистрофії (M±m)

Показник	Група спостережень		
	1-ша, n=12	2-га, n=11	3-тя, n=14
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л ⁻¹	5,41±0,15	8,99±0,24***	12,17±0,30***
ДК, мкмоль·л ⁻¹	1,689±0,045	2,977±0,072***	4,809±0,120***
СОД, мкмоль·л ⁻¹	6,84±0,18	5,46±0,15	3,53±0,12***
Активність каталази, мккат·л ⁻¹	0,174±0,004	0,151±0,003**	0,132±0,002***
АлАТ, мккат·л ⁻¹	0,111±0,004	0,166±0,003***	0,234±0,012***
АсАТ, мккат·л ⁻¹	0,348±0,031	0,461±0,031*	0,490±0,032*
ЕІ, ум. од.	28,18±0,72	43,68±1,14***	81,25±2,10**

Примітка. Тут і в таблиці 2 зірочкою позначено величини, що достовірно відрізняються від контрольних; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблиця 2 – Біохімічні показники сироватки крові при адреналіновій міокардіодистрофії, коригованій шляхом фотостимуляції (M±m)

Показник	Група спостережень		
	4-та, n=12	5-та, n=12	6-та, n=12
ТБК-активні продукти ПОЛ, мккат	2,40±0,06	4,91±0,09***	6,01±0,12***
ДК, мкмоль·л ⁻¹	15,86±0,040	1,875±0,030**	2,735±0,050**
СОД, мкмоль·л ⁻¹	6,96±0,15	6,30±0,15**	4,79±0,12***
Активність каталази, мккат·л ⁻¹	0,181±0,004	0,153±0,004**	0,141±0,002***
АлАТ, мккат·л ⁻¹	0,087±0,010	0,133±0,009**	0,145±0,020*
АсАТ, мккат·л ⁻¹	0,348±0,031	0,461±0,031**	0,490±0,032**
ЕІ, ум. од.	29,01±0,75	37,54±0,82***	59,30±1,20***

Фотостимуляція супроводжувалася істотним зниженням гіперферментації у сироватці крові піддослідних тварин. Так, через 1 год після введення адреналіну активність АлАТ у сироватці крові фотостимульованих тварин виявилась підвищеною на 32,5 %, у нефотостимульованих – на 27,6 %, а через 24 год – у 2,1 та 1,7 раза відповідно.

Майже аналогічно знижувалася активність АсАТ під впливом фотостимуляції (табл. 2).

Рівень ендотоксинів під дією вищевказаного фізичного фактора також мав тенденцію до зменшення. Так, через 1 год від початку досліду у сироватці крові фотостимульованих тварин він досягав (37,54±0,81) ум. од., а у нефотостимульованих – (43,68±1,14) ум. од.,

тобто в останніх підвищувався майже в 1,16 раза, а через 24 год – в 1,4 раза.

ВИСНОВКИ. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що введення кардіотоксичної дози адреналіну фотостимульованим тваринам призводить до зниження активності АлАТ і АсАТ та меншого накопичення ендотоксинів у сироватці крові порівняно з щурами, яким не проводили фотостимуляцію. Використаний фізичний фактор також істотно знижує ступінь ПОЛ і суттєво покращує стан антиоксидантного захисту. Фотостимуляція заслуговує на подальше вивчення її впливу на ураження серця і судин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Благосильная А.В., Шляхов В.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – С.Пб: Изд-во СПб ГМ, 1999. – 170 с.
2. Андрейчин С.М., Швалюк М.І. Концепція патогенезу серцевої недостатності // Мед. хімія. – 2004. – **86**, № 2. – С. 90-92.
3. Варавна Н.П. Роль предсердного натрий-уретического пептида при формировании гипертонической болезни // Галицьк. лік. вісник. – 2003. – **10**, № 1. – С. 46-50.
4. Вербицький В.В. Морфофункціональні основи гетерогенності міокарда при гострій коронарній недостатності // Лік. справа. – 2003. – № 5-6. – С. 70-73.
5. Жарінов О.Й. Профілактика серцевої недостатності // Серце і судини. – 2004. – № 2 (6). – С. 96-104.
6. Королик М.А., Иванова Л.И., Майорова В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1998. – № 1. – С.16-18.

7. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии // Кардиология. – 2000. – **40**, № 10.- С. 4-12.
8. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та.- 1992. – 272 с.
9. Свіщенко Є.П. Сучасна стратегія лікування хворих з артеріальною гіпертензією з високим ризиком ускладнень // Серце і судини. – 2004. – № 3 (7). – С. 11-18.
10. Тогнибаев А.А., Кургузини А.В., Рикун И.В. Способы диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.
11. Lazzeroni E., Picano E. Prognosis markers of hypertrophic cardiomyopathy // Cardiol. Rev. – 2000. – **17**, № 3. – P. 47-51.

ВЛИЯНИЕ ФОТОСТИМУЛЯЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

П.Р. Левицкий, М.С. Гнатюк

ТЕРНОПОЛЬСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Комплексом биохимических методов исследовано влияние фотостимуляции на течение экспериментальной адреналиновой миокардиодистрофии. Установлено, что применимый физический фактор существенно снижает степень перекисного окисления липидов, улучшает состояние антиоксидантной защиты организма, снижает активность трансаминаз в сыворотке крови подопытных

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **фотостимуляция, адреналиновая миокардиодистрофия.**

INFLUENCE OF LIGHT STIMULATION ON FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS OF ADRENALIN MYOCARDIUM DYSTROPHY

P.R. Levytsky, M.S. Hnatyuk

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.Y. HORBACHEVSKY

Summary

By complex of biochemical methods was studied the influence of light stimulation on experimental adrenalin myocardium dystrophy. It was determined that used physical factor decreases essentially the degree of lipidperoxidation, improves the condition of antioxidant defence of organism, decreases the activity of transaminases in blood serum of experimental animals.

KEY WORDS: **light stimulation, adrenalin myocardium dystrophy.**

Отримано 16.03.2005 р.

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

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ОЦІНКА СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГАСТРОДУОДЕНІТАХ І ПАНКРЕАТИТАХ

С.М. Андрейчин, Т.В. Лихацька

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Наведено результати обстеження 50 хворих на хронічні гастродуоденіти (ХГД) у поєднанні з хронічними панкреатитами (ХП). Основними клінічними синдромами були больовий, диспепсичний та астеновегетативний. Спостерігалось підвищення рівня молекул середньої маси (МСМ₁ та МСМ₂) у сироватці крові пацієнтів, яке корелювало з клінічними проявами хвороби.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний гастродуоденіт, хронічний панкреатит, α -амілаза, показники ендогенної інтоксикації.

ВСТУП. Хронічні запальні захворювання панкреатогастродуоденальної зони, особливо ХГД у поєднанні з ХП, відносять до найбільш поширених у нашій країні та світі. В останні десятиліття спостерігаються часті поєднання різних захворювань шлунково-кишкового тракту. Зміни функціонального стану підшлункової залози у хворих на ХГД, очевидно, зумовлені єдністю нейрогуморальної регуляції та спільністю етіопатогенезу. Розповсюдженість ХГД досить висока. В Україні кожного року виявляють на 5-6 тисяч хворих з поєднаним ураженням шлунка, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози більше, ніж у попередні роки [1, 2].

Аналіз даних літератури показав, що найбільш токсичними ендогенними компонентами є речовини, молекулярна маса яких значно перевищує масу таких низькомолекулярних сполук, як сечовина, креатинін, фенол. Вважають, що субстратом патологічних ефектів ендогенної інтоксикації (ЕІ) є білкові токсини [6]. До останніх відносять так звані середні молекули – ендогенні компоненти, молекулярна маса яких становить 500-5000 дальтон. Вони відомі у медичній практиці як “середні молекули”. МСМ мають високу біологічну активність, деякі з них характеризуються нейротоксичністю, пригнічують процеси біосинтезу білка, здатні пригнічувати активність низки ферментів (лактатдегідрогенази, транскетолази, піруваткінази), роз’єднувати процеси окиснення і фосфорилування, руйнувати механізми регуляції синтезу нуклеотидів, викликати стан

© С.М. Андрейчин, Т.В. Лихацька, 2005.

вторинної імунодепресії, проявляють токсичний вплив на еритропоез [7, 8]. Рівень ЕІ при поєднаній патології панкреатогастродуоденальної системи зростає внаслідок мікроциркуляторних розладів, що супроводжується порушенням метаболічних і окисно-відновних процесів, і це підтримує запальний стан в організмі [3, 4, 5, 6, 9]. Токсичні сполуки проникають у незмінені, відносно інтактні клітини, спричиняючи в них порушення метаболізму. Відбувається масивне вивільнення внутрішньоклітинних біологічно активних речовин, переважно вазоактивного спрямування, що призводить до пошкодження біологічних бар’єрів, всмоктування з шлунково-кишкового тракту неперетравлених, практично не змінених продуктів [3].

Метою роботи було вивчити зміни клініко-лабораторних показників ендогенної інтоксикації у хворих на хронічні запальні захворювання панкреатогастродуоденальної зони.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під нашим спостереженням знаходились 50 хворих на хронічні запальні захворювання панкреатогастродуоденальної зони, зокрема на ХГД у поєднанні з ХП, віком від 17 до 70 років (29 чоловіків і 21 жінка), які перебували на стаціонарному чи амбулаторному лікуванні. Більшість пацієнтів (83,3 %) була працездатного віку (від 17 до 60 років).

Контрольну групу склали 20 здорових осіб. При прийнятті хворих на стаціонарне лікування проводили вивчення скарг, анамнезу (в якому віці почалося захворювання, гострим чи посту-

повим був початок, фактори ризику, перебіг), пацієнтів, даних об'єктивного обстеження: загальний та біохімічний аналізи крові, сечі, копрограма, рівень МСМ, езофагогастродуоденоскопія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Для оцінки процесу ендогенної інтоксикації в клінічній практиці використовували метод визначення рівня МСМ₁ (при довжині хвилі 254 нм) та МСМ₂ (при довжині хвилі 280 нм) у плазмі крові в модифікації Н.І. Габрієляна та співавт. (1984).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За даними анамнезу, тривалість захворювання коливалась від 6 місяців до 25 років. Для виявлення можливих факторів, що провокують загострення захворювання, при зборі анамнезу звертали увагу на режим і характер харчування, психоемоційні перевантаження, шкідливі звички. Аналіз етіологічних факторів розвитку показав, що основними причинами виникнення ХГД у поєднанні з ХП були: порушення харчування (зловживання жирною їжею) – у 26 хворих (52,0 %), вживання алкоголю – у 25 (50,0 %), психоемоційні перевантаження – у 22 (44,0 %), ураження біліарної системи (дискінезія жовчовивідних шляхів, холецистити, жовчнокам'яна хвороба) – в 11 (22,0 %), спадковість – у 6 (12,0 %).

При оцінюванні загального стану обстежених звертали увагу на наявність болю, його характер, зв'язок з прийманням їжі, локалізацію, інтенсивність, іррадіацію, тривалість, час виникнення протягом доби, "голодний", нічний біль; наявність диспепсичних проявів (нудота, печія, відрижка, блювання), характер випорожнень (закрепи, проноси, чергування їх). З'ясували початок захворювання, тяжкість перебігу, частоту загострень, сезонність і т. ін. Найбільш характерним для ХГД із ХП був больовий синдром (100 %). При ХГД із ХП він характеризувався в основному, "голодним" і нічним болем, виникав частіше в пілородуоденальній зоні та лівому підребер'ї в точках проекції підшлункової залози з іррадіацією в ліву половину поперекової ділянки.

Диспепсичний синдром (94,4 %) проявлявся такими симптомами: відрижкою кислим, нудотою, блюванням, печією, метеоризмом, закрепамі, які чергувались із проносами.

У 55,5 % хворих спостерігались ознаки астеновегетативного синдрому (загальна слабкість, втомлюваність, дратівливість). Проте слід зазначити, що це були переважно хворі із супровідною патологією. Найбільш частими скаргами були втомлюваність і загальна слабкість,

Таблиця 1 – **Зміни показників EI у хворих на ХГД у поєднанні з ХП (M±m)**

Показник	Здорові, n=20	Хворі, n=50
МСМ ₁ , ум. од.	334,13±2,64	551,70±9,20*
МСМ ₂ , ум. од.	161,50±2,16	250,76±6,40*

Примітка. * – достовірність (p<0,05) різниці порівняно зі здоровими.

що нерідко спостерігались на тлі розгорнутої клінічної картини загострення.

При об'єктивному обстеженні визначались субіктеричність шкіри та слизових оболонок – у 21 хворого (42,0 %), вологий язик з білою осугою біля кореня – у 44 осіб (88,0 %). Здуття живота було у 36 пацієнтів (72,0 %). При пальпації болючість у пілородуоденальній ділянці спостерігалась у 42 хворих (84,0 %), в лівому підребер'ї – у 27 (54,0 %).

При лабораторному дослідженні у 20 хворих (40,0 %) відмічали лейкоцитоз, у 13 (26,0 %) – підвищення рівня α-амілази в крові та сечі. При копрологічному дослідженні калу виявлено характерні зміни (поліфекалію, стеаторею) в 31 хворого (62,0 %). При ЕФГДС дослідженні в усіх обстежених діагностовано ХГД різних ступенів; при УЗД підшлункової залози ознаки ХП відмічали у 39 хворих (78,0 %), переважно у вигляді незначного збільшення розмірів, нечіткості контурів і неоднорідності її ехоструктури.

Аналізуючи показники EI, зокрема вміст МСМ при довжині хвилі 254 нм і 280 нм, відзначено зростання рівня інтоксикації, відповідно, з важкістю хронічних запальних захворювань панкреатогастродуоденальної зони. Потрібно зазначити, що при ХГД у поєднанні з ХП збільшуються обидва досліджувані показники (табл. 1).

В обстежених пацієнтів спостерігалось статистично достовірне підвищення рівня МСМ₁ і МСМ₂ (табл. 1). Ці показники підтверджують наявність синдрому EI у хворих на ХГД у поєднанні з ХП.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності різних схем лікування вказаної групи хворих, спрямованих на детоксикацію.

ВИСНОВКИ. 1. Провідними клінічними синдромами у хворих на ХГД у поєднанні з ХП були больовий, диспепсичний та астеновегетативний.

1. Рівень МСМ₁ і МСМ₂ у сироватці крові корелює з клінічними проявами інтоксикації організму при ХГД із ХП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Коррекция недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы // Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины. – К., 2003. – С. 67-71.
2. Бабінець Л.С. Денситометричний аналіз стану кісткової тканини у хворих на хронічний панкреатит // Арх. клін. медицини. – 2004. – № 2. – С. 33-35.
3. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізми виникнення, методи ідентифікації // Вісник наук. досліджень. – 2002. – № 1. – С. 11-13.
4. Баранова И.А. Факторы риска остеопороза // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 4. – С. 18-22.
5. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.
6. Лобода В.Ф. Місце синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному гастродуоденіті у дітей // Збірник науково-практичної конференції “Ендогенна інтоксикація та її корекція в педіатрії”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 36-37.
7. Сміян І.С., Білозецька-Сміян С.І. Ендогенна інтоксикація – основний патогенетичний фактор при гострій і хронічній патології // Зб.: Актуальні питання клінічної і експериментальної медицини. – 1994. – С. 99-100.
8. Сміян С.І., Барладин О.Р., Цяпа Ю.М., Ясніцька М.Я. Синдром ендогенної інтоксикації як маркер важкості перебігу бронхіальної астми // Тези Всеукраїнської науково-практичної конференції “Актуальні питання теоретичної та практичної медицини” – Суми, 2002. – С. 67-68.
9. Ясній О.Р., Шульгай О.М., Балацька Н.І. Рівень ендогенної інтоксикації при хронічному гастродуоденіті у дітей // Вісник наук. досліджень. – 1999. – № 3. – С. 56-57.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ И ПАНКРЕАТИТАХ

С.М. Андрейчин, Т.В. Лихацкая

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Приведены результаты обследования 50 больных хроническими гастродуоденитами (ХГД) в сочетании с хроническими панкреатитами (ХП). Ведущими клиническими синдромами были болевой, диспептический и астеновегетативный. Наблюдалось повышение уровня молекул средней массы (МСМ и МСМ₂) в сыворотке крови пациентов, которое коррелировало с клиническими проявлениями болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, α -амилаза, показатели эндогенной интоксикации.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL EVALUATION OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME AT CHRONICAL GASTRODUODENITES AND PANCREATITES

S.M. Andreychyn, T.V. Lychatska

TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The results of examination of 50 patients with chronic gastroduodenites in combination with chronic pancreatites are presented. The main clinical syndromes were pain, dyspeptic and astenovegetative ones. The increasing of level of medium-weight molecules in patients' blood serum has been noted. It correlated with clinical manifestations of the disease.

KEY WORDS: chronic gastroduodenitis, chronic pancreatitis, α -amylase, endogenous intoxication indices.

Отримано 20.06.2005 р.

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

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІВІТАМІННОЇ КОМПОЗИЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ІЗОНІАЗИДУ ЩУРАМ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛКОГОЛІЗМОМ

Л.Г. Бережна, В.М. Коваленко, А.К. Вороніна, Г.М. Шаяхметова, О.С. Волошина
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

У статті показано здатність експериментальної полівітамінної композиції метаболічної дії МВ знижувати гепатотоксичний ефект, зумовлений індукцією ізоніазидом та етиловим спиртом цитохрому Р-450 2Е1 в печінці щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка, цитохром Р-450 2Е1, ізоніазид, етанол, вітаміни.

ВСТУП. Існує велика кількість хімічних речовин, метаболізм яких перебігає в клітинах печінки за участю мікосомального гемопротейну – цитохрому Р-450 2Е1. До субстратів та індукторів етанолозалежної ізоформи цитохрому Р-450 2Е1, крім етанолу (Е), належить також ряд ксенобіотиків, включаючи медичні засоби, біотрансформація яких супроводжується утворенням високореактивних метаболітів, здатних негативно впливати як на структуру, так і на функціонування печінки [13, 16]. До ліків, гепатотоксична дія яких реалізується за рахунок цитограму Р-450 2Е1-опосередкованого гідроксилювання, відносять протитуберкульозний препарат ізоніазид (І), метаболіт якого, ацетилгідразин, утворює високореактивні радикальні інтермедіати, здатні ковалентно зв'язуватись з білками гепатоцитів, що може призвести до розвитку гепатиту [19]. Токсичний ефект ізоніазиду на печінку, як правило, значно посилюється на фоні використання інших активаторів цитохрому Р-450 2Е1, в тому числі етанолу [10]. В наших попередніх дослідженнях показано можливість корекції токсичного впливу на печінку зазначеного туберкулостатика за допомогою експериментальної полівітамінної композиції МВ [4].

Метою даної роботи було дослідити вплив експериментальної полівітамінної композиції метаболічної дії МВ на деякі біохімічні показники печінки та сироватки крові щурів за умов введення тваринам ізоніазиду на тлі експериментального алкоголізму.

© Л.Г. Бережна, В.М. Коваленко – д.біол.н., проф., А.К. Вороніна – к.біол.н., Г.М. Шаяхметова – к.біол.н., О.С. Волошина – к.біол.н., 2005.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-200 г, розведених на віварії Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварин утримували в стандартних умовах харчового та водного режимів.

Етанолозалежну індукцію цитохрому Р-450 2Е1 моделювали на щурах-самцях, попередньо відібраних за схильністю до вживання алкоголю. Тварин було розподілено на чотири групи, по шість у кожній: 1-ша – інтактні, яких утримували протягом 4-х місяців у стандартних умовах віварію; 2-га – щури, які замість води протягом 4-х місяців отримували 15 % водний розчин етанолу [1]; 3-тя – аналогічна попередній, але додатково протягом останніх 28-ми днів раз на добу тваринам внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вводили ізоніазид у дозі 50 мг/кг маси тіла (вказану дозу було розраховано, виходячи з даних про застосування лікарського засобу в клініці з урахуванням коефіцієнта видової чутливості) [6, 7]; 4-та – аналогічна 3-ій групі, але тварини додатково протягом 28 діб за 1 год до введення ізоніазиду одержували внутрішньошлунково композицію МВ у дозі 50 мг/кг. Через добу після останнього введення препаратів щурів умертвляли методом цервікальної дислокації під легким ефірним наркозом, перед цим відбирали кров зі стегової вени. Печінку відмивали через ворітну вену охолодженим 0,15 М розчином КСІ та гомогенізували в 0,05 М трис-НСІ буфері (рН-7,4). Отримували фракцію мікосом печінки [3], де досліджували загальний вміст цитохромів Р-450 [15], білка [14], n-нітрофенолгідроксилазну активність

[12] та швидкість НАДФН-залежного накопичення продуктів реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [8]. Усі процедури виконували з дотриманням холодного режиму ($t = +4\text{ }^{\circ}\text{C}$). В сироватці крові дослідних тварин визначали активність каталази [5] та вміст білірубину, використовуючи біотести НПП "Филисит – Диагностика" (Україна).

Одержані експериментальні дані піддавали статистичній обробці згідно із загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Розрахунки проводили за програмами Microsoft Excel. Достовірність змін оцінювали за t-критерієм Стюдента. Їх вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з даних, представлених у таблиці 1, в щурів, які отримували протягом 4-х місяців етанол, активність маркерного ферменту цитохрому P-450 2E1 – n-нітрофенолгідроксилази зростала у 2 рази, тоді як введення ізоніазиду на фоні хронічної алкоголізації призводило до підвищення даного показника більше ніж у 3 рази відносно інтактних тварин. Індукція ізоформи цитохрому P-450 2E1 супроводжувалась зниженням загального вмісту цитохромів P-450 у фракції міросом печінки алкоголізованих щурів на 25 %, а в групі тварин, які, крім етилового спирту, одержували ізоніазид, – майже на 20 % порівняно з інтактом (табл. 1). Таке зменшення вмісту цитохромів може бути результатом руйнації монооксигеназного комплексу та деструктивних змін у мембранах ендоплазматичного ретикула, які виникають внаслідок посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ),

пошкодження SH-груп білків проміжними продуктами метаболізму ізоніазиду (ацетилкарбонієвий іон, ацетильний радикал) та етилового спирту (гідроксietильний радикал), утворених за участю цитохрому P-450 2E1 [9, 18].

Хронічна дія етанолу здатна викликати посилення процесів ПОЛ у мембранах гепатоцитів за рахунок зростання кількості активних форм кисню внаслідок активації цитохрому P-450 2E1 та зниження рівня ендogenous антиоксидантів [11, 17]. Дійсно, досліджуючи швидкість НАДФН-залежного утворення ТБК-активних продуктів, ми встановили, що в міросомній фракції печінки тварин, які отримували етиловий спирт, даний показник перевищував аналогічний в інтактній групі на 35 %, а у щурів, яким на фоні хронічної індукції цитохрому P-450 2E1 вводили ізоніазид, – на 45 % (табл. 1).

Про посилення процесів утворення вільних радикалів та напруження системи антиоксидантного захисту організму на фоні гепатотоксичної дії етилового спирту та ізоніазиду свідчать дані вивчення активності каталази в сироватці крові. Так, у алкоголізованих щурів активність даного ферменту зростала, порівняно з інтактними, на 41 %, а у тварин, яким одночасно з етиловим спиртом вводили ізоніазид, – на 50 % (табл. 2).

Експериментальний алкоголізм та введення ізоніазиду на фоні алкоголізації призводило до збільшення вмісту білірубину в сироватці крові у 4 та 4,5 рази відповідно відносно інтактною групи (табл. 2). Таке значне підвищення вмісту білірубину може свідчити про застійні явища в клітинах печінки в результаті послаблення детоксикуючих властивостей гепатоцитів і, як

Таблиця 1 – Вплив композиції МВ на деякі біохімічні показники міросомної фракції печінки щурів за умов введення ізоніазиду на фоні експериментального алкоголізму (50 мг/кг, 28 діб, (піб))

Показники міросомальної фракції	Статистичні показники	Експериментальні групи			
		інтактна	алкоголізм	алкоголізм+ ізоніазид	алкоголізм+ ізоніазид+МВ
Вміст цитохрому P-450, нмоль/мг білка	$M \pm m$ p_1 p_2 p_3	0,24±0,01	0,18±0,02 <0,05	0,20±0,01 <0,05 >0,05	0,24±0,01 >0,05 <0,05 <0,05
Швидкість НАДФН-залежного утворення ТБК-реактивів, мкмоль/хв·мг білка	$M \pm m$ p_1 p_2 p_3	1,77±0,17	2,40±0,19 <0,05	2,56±0,11 <0,05 >0,05	2,06±0,18 >0,05 >0,05 <0,05
n-Нітрофенолгідроксилазна активність, нмоль/хв·мг білка	$M \pm m$ p_1 p_2 p_3	1,74±0,16	3,47±0,16 <0,001	5,07±0,22 <0,001 <0,001	3,72±0,10 <0,001 >0,05 <0,001

Примітки. Тут і в таблиці 2: p_1 – ступінь вірогідності порівняно з інтактом; p_2 – ступінь вірогідності порівняно з алкоголізованими щурами; p_3 – ступінь вірогідності порівняно з групою тварин, яким на фоні алкоголю вводили ізоніазид.

Таблиця 2 – Вплив композиції МВ на активність каталази та вміст білірубину в сироватці крові дослідних щурів за умов введення ізоніазиду на фоні експериментального алкоголізму (50 мг/кг, 28 діб піб)

Показники сироватки крові	Статистичні показники	Експериментальні групи			
		інтактна	алкоголізм	алкоголізм+ізоніазид	алкоголізм+ізоніазид+МВ
Активність каталази, мкмоль/хв·мл	M±m	125,00±11,02	176,00±10,6	189,17±15,46	143,83±7,83
	p ₁		<0,05	<0,05	>0,05
	p ₂			>0,05	<0,05
	p ₃				<0,05
Вміст білірубину, мкмоль/л	M±m	2,00±0,44	8,00±0,51	9,00±1,65	3,80±0,9
	p ₁		<0,05	<0,05	>0,05
	p ₂			>0,05	<0,01
	p ₃				<0,05

наслідок, порушення екскреції цього пігменту з жовчю та вихід його в кров [2].

У щурів, яким на фоні етанолу та ізоніазиду перорально вводили композицію МВ, спостерігалось зниження п-нітрофенолгідроксилазної активності фракції мікросом печінки майже в 1,5 раза порівняно з нелікованими тваринами, а вміст цитохромів Р-450 при цьому підвищувався до рівня інтактних (табл. 1). Це свідчить про здатність композиції МВ покращувати функціональний стан монооксигеназної системи та запобігати посиленню індукції цитохрому Р-450 2Е1, а отже, зменшувати токсичний вплив на печінку реакційноздатних інтермедіатів, що утворюються в результаті метаболізму етанолу та ізоніазиду.

У групі щурів, яким вводили композицію МВ одночасно з вказаними індукторами Р-450 2Е1, спостерігалось зменшення швидкості НАДФН-залежного накопичення ТБК-активних продуктів на 20 % порівняно з групою "I+E" (табл. 1), а активність каталази в сироватці крові знижувалась на 24 % (табл. 2). Крім того, введення

композиції МВ на фоні отруєння етанолом та ізоніазидом нормалізувало рівень білірубину в сироватці крові дослідних тварин (табл. 2).

Таку дію композиції МВ, поряд зі здатністю гальмувати індукцію цитохрому Р-450 2Е1, можна пояснити антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями її компонентів.

ВИСНОВОК. У результаті проведених досліджень встановлено, що композиція МВ сприяє нормалізації показників монооксигеназної системи та процесів ПОЛ у клітинах печінки за умов індукції цитохрому Р-450 2Е1 ізоніазидом та етанолом, а також зниженню активності каталази та вмісту білірубину в сироватці крові щурів. Це свідчить про мембранопротекторні та антиоксидантні властивості композиції МВ, які реалізуються за рахунок її здатності інгібувати індукцію цитохрому Р-450 2Е1 та утворення токсичних інтермедіатів внаслідок метаболізму ізоніазиду й етилового спирту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Экспериментальное моделирование алкоголизма // Нейрохимия и фармакология алкоголизма. – М.: Медицина, 1985. – С. 5-41.

2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.

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

4. Коваленко В.М., Вороніна А.К., Шаяхметова Г.М. та ін. Вплив експериментальної полівітамінної

композиції на процеси детоксикації ізоніазиду в печінці щурів за умов його тривалої дії // Експерим. і клініч. медицина. – 2004. – № 1. – С. 20-24.

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

6. Петренко В.М. Лечение больных туберкулезом // Doctor. – 2002. – № 4. – С. 25-28.

7. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513-1516.

8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в

биологии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66-68.

9. Guengerich F.P. Common and Uncommon Cytochrome P450 Reactions Related to Metabolism and Chemical Toxicity // Chem. Res. Toxicol. – 2001. – 14, № 6. – P. 611-650.

10. Holt G.A. Food and Drug Interactions. – Chicago: Precept Press, 1998. – 200 p.

11. Jones B., Liu H. et al. Cytochrome P450 2E1 expression induces hepatocyte resistance to cell death from oxidative stress // Antioxid. Redox. Signal. – 2002. – Oct. 4 (5). – P. 701-709.

12. Koop D.R. Inhibition of ethanol-inducible cytochrome P450IIE1 by 3- amino-1,2,4-triazole // Chem. Res. Toxicol. – 1990. – № 3. – P. 377-383.

13. Lieber C.S. Cytochrome P-450 2E1: its physiological and pathological role // Physiol. Rev. – 1997. –

77, № 2. – P. 518-544.

14. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – 193. – P. 265-275.

15. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes // J. Biol. Chem. – 1964. – 239. – P. 2379-2385.

16. Raucy J.L. Risk assessment toxicity from chemical exposure resulting from enhanced expression of CYP 2E1 // Toxicology. – 1995. – 105, № 2, 3. – P. 217-223.

17. Sies H. Strategies of antioxidant defense // Eur. J. Biochem. – 1993. – 215, № 2. – P. 213-219.

18. Timbrel J.A. Principles of Biochemical Toxicology – London: Taylor & Francis, 1991. – 415 p.

19. Therapeutic Drug / Ed. by C. Dollery. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. – 204 p.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛИВИТАМИННОЙ КОМПОЗИЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ УСЛОВИИ ВВЕДЕНИЯ ИЗОНИАЗИДА КРЫСАМ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛИЗМОМ

Л.Г. Бережная, В.Н. Коваленко, А.К. Воронина, А.М. Шаяхметова, Е.С. Волошина
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ, КИЕВ

Резюме

В статье показана способность экспериментальной поливитаминной композиции метаболического действия МВ снижать гепатотоксический эффект, обусловленный индукцией изониазидом и этиловым спиртом цитохрома P-450 2E1 в печени крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень, цитохром P-450 2E1, изониазид, этанол, витамины.

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF POLYVITAMIN COMPOSITION OF METABOLIC ACTION UNDER CONDITION OF ISONIAZID INJECTION TO RATS WITH EXPERIMENTAL ALCOHOLISM

L.H. Berezhna, V.M. Kovalenko, A.K. Voronina, H.M. Shayakhmetova, O.S. Voloshyna
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF AMS OF UKRAINE, KYIV

Summary

The ability of experimental polyvitamin composition MV of metabolic action to decrease hepatotoxic effect, which is caused by induction of cytochrome P-450 2E1 by isoniazid and ethanol, in rat liver was shown in the article.

KEY WORDS: liver, cytochrome P-450 2E1, isoniazid, ethanol, vitamins.

Отримано 16.06.2005 р.

Адреса для листування: Л.Г. Бережна, вул. Підлісна, 2, кв. 110, Київ, 03164, Україна.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЛЕЖНОСТІ ЗВ'ЯЗКУ "СТРУКТУРА – БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ" У РЯДІ ПОХІДНИХ ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ

Н.Л. Березнякова, С.Б. Попов, О.А. Бризицька, З.Г. Єрьоміна, Г.О. Бур'ян
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Дослідження присвячене пошуку біологічно активних речовин серед похідних пропіонової кислоти. Встановлено, що синтезовані сполуки проявляють виражені протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну активності. Показано перспективність пошуку антифлогістиків і анальгетиків у вказаному ряді речовин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пропіонова кислота, похідні, біологічна активність.

ВСТУП. Відомо, що запалення є найважливішою проблемою патології та клініки. Незважаючи на величезний арсенал препаратів, проблема пошуку нових високоефективних протизапальних засобів є актуальною [1, 6], оскільки процес лікування запалень потребує оптимізації. Зокрема, похідні пропіонової кислоти – ібупрофен, напроксен, кетопрофен широко застосовують при лікуванні ревматоїдного поліартриту, але вони характеризуються наявністю побічних ефектів.

Цікаві дослідження проведено в НФаУ з пошуку біологічно активних сполук серед похідних пропіонової кислоти [11], в тому числі з пошуку нових нестероїдних протизапальних засобів з невеликим шкідливим ефектом на шлунково-кишковий тракт та вибірковою дією [3].

Мета дослідження – вивчення залежності зв'язку "структура – біологічна активність" та гострої токсичності похідних пропіонової кислоти.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну активності визначали для N-ариламідів β -[2-(5-R-бензоксазоліл)]пропіонової кислоти (I), N-алкіламідів β -(2-бензімідазоліл)пропіонової кислоти (II), гідразидів β -(2-бензімідазоліл)пропіонової кислоти (III), солей R-сульфоногідразидів β -(2-бензімідазоліл)пропіонової кислоти (IV), ефірів N-сульфацил β -(2-бензімідазоліл)пропіонової

кислоти (V) [11]. Дані сполуки наведено у таблиці 1.

Антиексудативну активність досліджуваних сполук вивчали на моделі карагенінового набряку [12]. Досліди проводили на щурах масою 180-220 г, використовуючи по 6 тварин у групі. Набряк викликали шляхом субплантарного введення 1 % розчину карагеніну в кількості 0,1 мл. Досліджувані речовини вводили у дозах, еквімолярних ефективній дозі наклофену ($DE_{50} = 8 \text{ мг/кг} - 26 \text{ мкмоль/кг}$), перорально за 1 год до ін'єкції карагеніну. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість води. Як препарат порівняння використовували аналог за дією – наклофен (КРКА, Словенія). Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи, котрий вимірювали через 3 год за допомогою онкометра за А.С. Захаревським [5]. Антиексудативну активність речовин визначали за здатністю зменшувати набряки у піддослідних тварин порівняно з контрольними.

Анальгетичну активність досліджуваних речовин вивчали на моделі термічного подразнення за методом "гарячої пластинки" [10, 13]. Як подразник використовували закріплену в ультратермостаті металеву пластинку з $t=54,6 \text{ }^\circ\text{C}$, на якій розміщували тварину та спостерігали за її поведінкою (облизування лапок, писк і т.ін.). Поріг больової чутливості обчислювали у секундах. Досліджувані сполуки вводили перорально за 1 год до експерименту в дозах, еквімолярних ефективній дозі анальгіну ($DE_{50} = 55 \text{ мг/кг} - 156 \text{ мкмоль/кг}$). Анальге-

© Н.Л. Березнякова – к.фарм.н., С.Б. Попов – д.мед.н., проф., О.А. Бризицька – к.фарм.н., З.Г. Єрьоміна – к.фарм.н., Г.О. Бур'ян – к.фарм.н., 2005.

тичну активність виражали у відсотках і визначали за здатністю речовин змінювати поріг больової чутливості у піддослідних тварин порівняно з контрольними.

Вивчення жарознижувальної активності досліджуваних сполук проводили на моделі пірогеналової та молочної лихоманки, яку викликали шляхом внутрішньовенного введення пірогеналу (500 МПД/кг тіла) та підшкірного введення знежиреного молока в дозі 5 мл/кг маси тіла тварини [4]. Досліджувані речовини вводили перорально в дозах, еквімолярних ефективній дозі ацетилсаліцилової кислоти ($DE_{50}=100$ мг/кг – 550 мкмоль/кг), за 15 хв до експерименту. Динаміку змін температури реєстрували відносно контрольної групи тварин кожну годину протягом 3 год у прямій кишці термометром.

Результати дослідів обробляли за допомогою методу математичної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [8].

Для вивчення гострої токсичності досліджуваних речовин використовували методику Т.В. Пастушенко зі співавторами [7]. Досліди було проведено на білих мишах масою 20-22 г при пероральному способі введення. Нерозчинні у воді речовини давали тваринам внутрішньошлунково у вигляді дрібнодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Оцінку токсичності проводили за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова [9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У результаті дослідження антиексудативної дії було встановлено, що таку активність проявляють солі R-сульфоногідрозидів β -(2-бензіміда-

Таблиця 1 – Структура синтезованих похідних пропіонової кислоти

Сполука	Ia	Iб	Iв	Iг	
R	-H	-CH ₃	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -Cl	
Сполука	IIa	IIб	IIв	IIг	
R	-C ₃ H ₇	-C ₄ H ₉	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	
Сполука	IIIa	IIIб	IIIв	IIIг	IIIд
R	-C ₃ H ₇	-C ₄ H ₉	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂
Сполука	IVa	IVб	IVв	IVг	IVд
R	<i>p</i> -CH ₃	-H	<i>p</i> -NHOOCH ₃	<i>p</i> -Br	-H
Me	Na	Na	Na	Na	K
Сполука	Va	Vб	Vв	Vг	Vд
R	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -NO ₂	<i>m</i> -NO ₂

золіл)пропіонової кислоти [2] (табл. 2). Дві сполуки IVa і IVb за здатністю пригнічувати гостре запалення наближаються до наклофену. Хоча ефективна доза речовин IVa в 1,35 раза та IVb у 1,5 раза більша, ніж у наклофену, вони, порівняно з останнім, практично не токсичні. За широтою терапевтичної дії речовини IVa в 62,3 раза та IVb у 45,7 раза перевищують наклофен. У решти похідних протизапальна дія

відсутня або виражена слабо, при цьому зміни не мають достовірного характеру.

Вивчення анальгетичної дії досліджуваних сполук показало, що виражену анальгетичну активність проявляють також натрієві солі R-сульфоногідрозид β-(2-бензімідазоліл)пропіонової кислоти (сполуки IVa і IVg), дія яких наближається до рівня референс-препарату, та N-ариламіди β-[2-(5-R-бензоксазоліл)]про-

Таблиця 2 – Фармакологічна активність похідних пропіонової кислоти

Сполука	Доза, мкмоль/кг	Приріст об'єму лапки через 4 год, мм (M±m)	Протизапальна активність, %	Доза, мкмоль/кг	Больовий поріг, сек (M±m)	Анальгетина активність, %
Іб				156,0	7,18±0,14*	22,6
Ів				156,0	6,16±0,13	5,1
Іг				156,0	7,25±0,16*	23,7
IIIa	26,0	1,16±0,09*	22,2			
IIIб	26,0	1,21±0,08*	18,8			
IIIв	26,0	1,27±0,12	14,8	156,0	6,42±0,26	9,5
IIIг	26,0	0,96±0,13*	35,6	156,0	6,26±0,12	6,6
IIIд	26,0	1,37±0,09	11,1			
IVa	26,0	0,98±0,07*	53,9	156,0	8,37±0,22*	42,8
IVб	26,0	1,42±0,08	7,8			
IVв	26,0	0,85±0,12*	40,6	156,0	8,24±0,27*	40,6
IVг	26,0	1,04±0,06*	32,5	156,0	7,60±0,27*	20,9
IVд	26,0	1,01±0,05*	34,4			
Va	26,0	1,29±0,12*	14,6	156,0	6,48±0,27	10,5
Vб	26,0	1,22±0,11*	19,2	156,0	6,36±0,24	8,5
Vв	26,0	1,24±0,07*	17,9			
Vг	26,0	1,32±0,13*	12,6			
Vд	26,0	1,21±0,11*	19,7			
Наклофен	26,0	0,86±0,15*	54,1			
Контроль		1,51±0,09				
Анальгін				156,0	8,68±0,028	48,0
Контроль					5,86±0,24	

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

Таблиця 3 – Жарознижувальна активність похідних пропіонової кислоти

Сполука	Доза, мкмоль/кг	Динаміка змін температури, °С				
		через 1 год	через 2 год	через 3 год	через 4 год	через 24 год
Контроль (інтактні тварини)						
IVв	550,0	32,7±0,6	33,2±0,5	33,0±0,4	32,9±0,3	33,0±0,4
IVa	550,0	33,0±0,6	33,1±0,4	33,2±0,3	33,1±0,4	33,2±0,3
Пірогеналова лихоманка						
Контроль (пірогенал – 500 МПД/кг)						
IVв	550,0	34,8±0,4*	34,1±0,3*	34,0±0,4*	33,9±0,2*	33,0±0,2
IVa	550,0	35,0±0,3*	34,5±0,2*	34,4±0,5	34,3±0,3*	33,2±0,1
Аспірин	550,0	35,3±0,5*	34,0±0,5	33,5±0,3	33,4±0,4	32,9±0,5
Молочна лихоманка						
Контроль (знежирене молоко – 5 мл/кг)						
IVв	550,0	35,2±0,2*	35,1±0,3*	34,7±0,2*	34,0±0,3*	33,1±0,2
IVa	550,0	35,1±0,3*	35,0±0,1*	34,8±0,1*	34,4±0,2*	33,2±0,3
Аспірин	550,0	35,0±0,2*	34,9±0,2*	34,0±0,3*	33,4±0,2	32,9±0,4

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

піонової кислоти (сполуки Ib і Ig), дія яких у 1,5 раза вища порівняно з інтактними тваринами та складає 50 % від активності анальгін (табл. 2). Спираючись на експериментальні дані, можна припустити, що солеутворення в ряді похідних пропіонової кислоти призводить до підвищення анальгетичної дії біологічно активних речовин.

Оскільки солі IVa і IVb при дослідженні антиексудативної та анальгетичної активностей проявили найбільш виражені протизапальну і знеболювальну дії, їх було відібрано для вивчення жарознижувальної активності.

Після введення пірогеналу максимальне підвищення температури спостерігали через 1 год (табл. 3). Підвищення температури було однаковим (в середньому на $(2 \pm 0,2)^\circ\text{C}$). Зниження температури на $1-2^\circ\text{C}$ відбувалося швидше на фоні введення ацетилсаліцилової кислоти та сполуки IVb і повільніше – після введення сполуки IVa.

На моделі молочної лихоманки максимальне підвищення температури спостерігалось протягом години. Зниження її відбувалось швидше на фоні введення ацетилсаліцилової кислоти, трохи повільніше – при введенні сполуки IVb та ще повільніше – IVa.

Гостра токсичність (LD_{50}) вивчених сполук перебуває у межах 1000-7500 мг/кг, що дозволяє віднести їх до малотоксичних і практично нетоксичних сполук [9].

ВИСНОВКИ. 1. Проведено первинний фармакологічний скринінг на виявлення протизапальної, анальгетичної та жарознижувальної активностей серед похідних пропіонової кислоти та встановлено залежність хімічної будови синтезованих сполук від їх біологічної активності.

2. Встановлено, що найбільш перспективними для створення нових антифлогістиків є солі R-сульфогідразид β -(2-бензимидазоліл)пропіонової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Нимесулід – противовоспалительный препарат с селективным ингибированием ЦОГ-2 // Русс. мед. журн. – 2001. – **9**, № 7-8. – С. 21-24.
2. Бризицька О.А. Комп'ютерний дизайн протизапальної активності N-арилсульфо- ϵ -амінокапронових кислот // До 25-річчя створення ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України: Матеріали V конференції молодих учених та студентів України. – Одеса, 2002. – С. 11.
3. Бризицька О.А. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність похідних ϵ -амінокапронової та янтарної кислот: Автореф. дис. канд. фарм. наук. 15.00.02. – Харків, 2001. – 20 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
5. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: Дисс. канд. мед. наук. – Минск, 1962. – С. 78-80.
6. Насонова В.А. Клиническая оценка НПВС в конце XX века // Русс. мед. журн. – 2001. – **8**, № 17. – С. 22-26.
7. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Филипенко Ю.А. Экспресс-метод определения

- среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. – 1985. – № 66. – С. 46-48.
8. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
9. Сидоров К.К. О классификации токсических ядов при парентеральных способах введения. – М., 1973. – № 13. – С. 47-51.
10. Ханжина Ю.Б. Анальгетическая активность производных β -(2-бензимидазолил)пропионової кислоти // Мат. науч.-практ. конф. "Лекарства – человеку". – Х., 2001. – **16**, № 1-2. – С. 482-484.
11. Черних В.П., Бризицька О.А., Бризицька А.М. Вивчення взаємодії янтарної та ϵ -амінокапронової кислот з о-фенілендіаміном // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 464-465.
12. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine // J. Pathol. – 1971. – **104**, № 5. – P. 29.
13. Fields H.L., Heinricher M.M. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system // Phil. Trans. R. Soc. – 1995. – **308**. – P. 361-375.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАВИСИМОСТИ СВЯЗИ
"СТРУКТУРА – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ"
В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Н.Л. Березнякова, С.Б. Попов, О.А. Бризицкая, З.Г. Еремина, А.А. Бурьян
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Исследование посвящено поиску биологически активных веществ среди производных пропионовой кислоты. Установлено, что синтезированные соединения проявляют выраженную противовоспалительную, анальгетическую и жаропонижающую активность. Показана перспективность поиска антифлогистиков и анальгетиков в указанном ряду веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пропионовая кислота, производные, биологическая активность.

**THE CHARACTERISTICS OF DEPENDENCE OF CONNECTION
"STRUCTURE – BIOLOGICAL ACTIVITY"
AMONG PROPIONIC ACID DERIVATIVES**

N.L. Bereznyakova, S.B. Popov, O.A. Bryzytska, Z.H. Yeryomina, H.O. Buryan
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Summary

This investigation is devoted to the search of biologically active substances among the derivatives of propionic acid. It has been determined that the synthesized compounds have strong antiinflammatory, analgesic and febrifugal activity. The perspectiveness of the search of antiflogistics and analgetics among this series of substances has been shown.

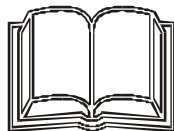
KEY WORDS: propionic acid, derivatives, biological activity.

Отримано 10.06.2005 р.

Адреса для листування: Н.Л. Березнякова, вул. Дарвіна, 12, кв. 34, Харків, 61002, 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" Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

Медична хімія – т. 7, № 3, 2005

АНАТОМО-ГІСТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ БОЛИГОЛОВУ ПЛЯМИСТОГО

Ю.Ю. Малиновський, Л.С. Картмазова, В.С. Бондар
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Проведене анатомо-гістохімічне вивчення незрілих плодів болиголову плямистого дозволило встановити діагностичні ознаки анатомічної будови та особливості локалізації алкалоїдів у найбільш алкалоїдовмісній частині рослини. Для незрілих плодів характерні: багатошарова епідерма з рідкими, дрібними продихами; неоднорідні клітини мезокарпу з кільцем численних дрібних вмістищ; крупні клітини ендокарпу і дрібні зовнішнього шару ендосперму, заповнені темно-коричневим вмістом; крупний провідний пучок всередині ребра; наявність порожнин у флоемі ребер, утворених личинками комах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: болиголов плямистий, незрілі плоди, алкалоїди, епідерма, мезокарп, ендокарп, ендосперм, вмістища, провідні пучки.

ВСТУП. До алкалоїдів природного походження, які мають токсикологічне значення, відносять похідні піридину та піперидину. Одним з таких алкалоїдів є коніїн (α -пропілпіперидин), який міститься разом з іншими алкалоїдами (N-метилконіїном, коніцеїном, конгідрином та ін.) в болиголові плямистому (*Conium maculatum* L, рід Ariaceae). Цю рослину застосовували раніше для страт, вбивств та самогубств.

Відомі випадки отруєння болиголовом при використанні в їжу листків його прикореневої розетки замість петрушки городньої (*Petroselinum crispum* (Mill) Nym.), насіння замість кропу пахучого (*Anetum graveolens* L.), стебел замість їстівних стебел дудника лісового (*Angelica silvestris* L.) [1].

У зв'язку з високою токсичністю коніїну, болиголов не використовують в офіційній медицині, проте широко застосовують у народній медицині та гомеопатії для лікування новоутворень. Тому викликає інтерес вивчення анатомічної будови цієї рослини з метою встановлення діагностичних ознак, які відрізняють її від морфологічно близьких видів.

У даному повідомленні наведено результати анатомо-гістохімічного вивчення незрілих плодів як найбільш алкалоїдовмісної частини рослини.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для анатомічного вивчення було використано незрілі плоди (свіжозібрані, фіксовані, сухі та розмочені),

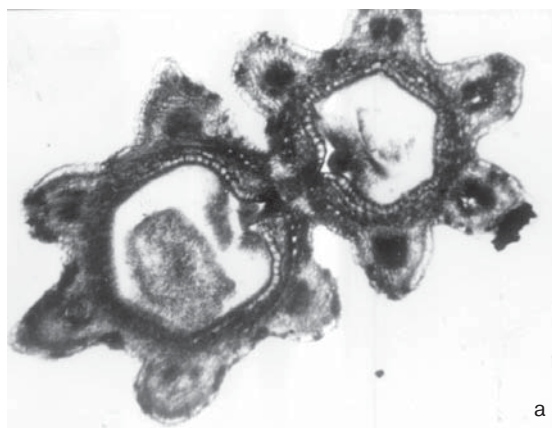
© Ю.Ю. Малиновський, Л.С. Картмазова, В.С. Бондар – д.фарм.н., проф., 2005.

заготовлені в червні 2004 року у Вовчанському районі Харківської області. Мікропрепарати виготовляли та вивчали за загальноприйнятими методиками [3] під мікроскопами МБІ-1 та МБІ-6 при 80 \times , 200 \times і 400 \times кратному збільшенні. Фотографували під мікроскопом МБІ-6 фотоапаратом ФЕД-5 на плівки мікрат-200 та Kodak Gold 100.

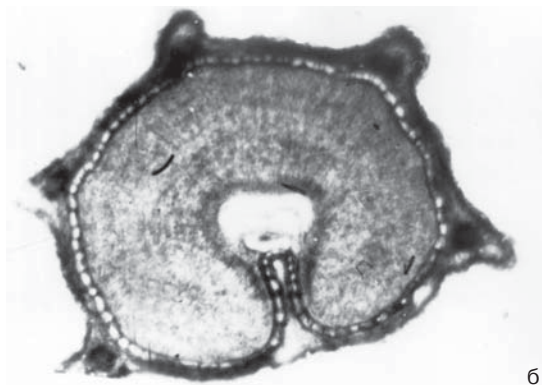
РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В обрисі від основи плід, який складається з двох мерикарпіїв, округлий, з десятьма високими реберцями (рис.1). Кожний мерикарпій зі сторони прилягання напівплодиків плоско-округлий, з п'ятьма реберцями і глибокою борозенкою в ендоспермі з плоского боку.

Клітини екзокарпу (епідерми) (рис. 2) нерівномірно багатошарові, з трохи потовщеною зовнішньою стінкою, яка покрита дрібноскладчатою кутикулою. Продихи рідкі, дрібні, без певної орієнтації продихової щілини. По борозенках та по боках ребер епідерма може бути сосочкоподібною (рис. 3), а ближче до ребер серед сосочків спостерігаються великі, з округлою верхівкою одноклітинні волоски (рис.4).

Мезокарп (рис. 3) багатошаровий, тонкостінний, 2-3 його шари, які прилягають до екзокарпу, дрібніші, хлорофілоносні. У наступних 4-5 шарах клітини трохи укрупнюються, а останні 3-4 шари більш крупні, з трохи потовщеними клітинними оболонками. При дозріванні плоду верхні шари мезокарпу спадаються, а нижні 3 шари добре розрізняються, оскільки в них накопичуються крохмальні зерна.



а



б

Рис. 1. Анатомічна будова плоду болиголову плямистого: а) поперечний зріз двомерикарпія; б) поперечний зріз мерикарпія.

У мезокарпі на межі між дрібними і крупними клітинами спостерігаються численні невеликі округлі вмістища (рис. 5, 8), обмежені в основному 4-6-ма клітинами. У ребрах клітини мезокарпу трохи крупніші, ніж у борозенках, із них зовнішні 2-3 шари також хлорофілоносні. У кожному ребрі проходить по одному крупному провідному пучку. Кожний пучок складається з двох невеликих провідних пучків, направлених один до одного флоемами. Тому по

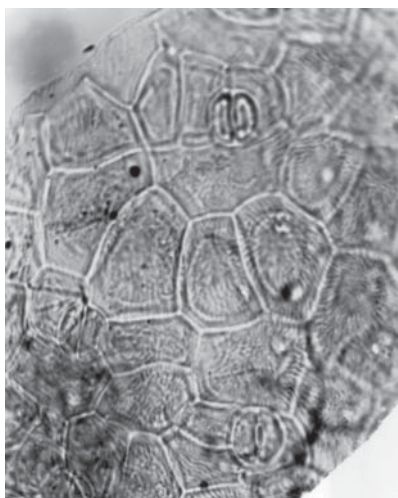


Рис. 2. Епідерма (екзокарп).

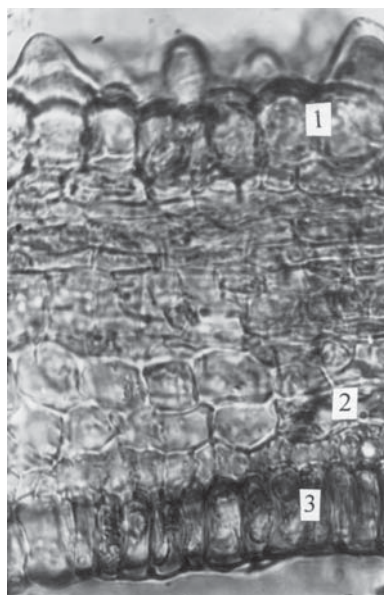


Рис. 3. Поперечний зріз оплодня: 1 – екзокарп; 2 – крупні клітини мезокарпу; 3 – ендокарп.

боках крупного пучка розміщуються невеличкі ділянки ксилеми, а в центрі – тонкостінна дрібноклітинна флоема. При дозріванні плоду флоема склерофікується, забезпечуючи міцність ребер. Часто у флоемі ребер спостерігаються порожнини, які утворені личинками комах (рис. 9). Над пучками розміщується від одного до кількох дрібних вмістищ.

Ксилема в пучках представлена тільки дрібними спіральними судинами (рис. 7).

Ендокарп (рис. 5, 6) представлений шаром крупних, трохи витягнутих поперек плоду товстостінних клітин з темно-коричневим зернистим вмістом, як і у вмістищах (рис. 8)

Ендокарп прилягає до ендосперму, зовнішній шар якого складається з дуже дрібних паренхімних клітин з трохи потовщеними оболонками, які, як і ендокарп, заповнені темно-коричневим вмістом (рис. 5).

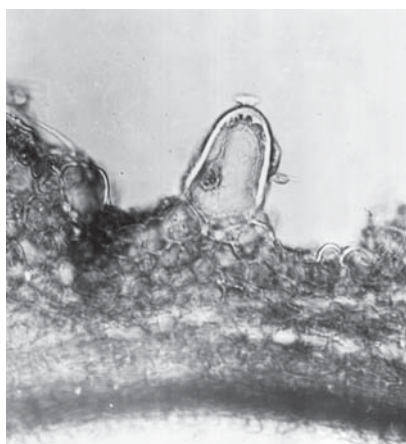


Рис. 4. Волосок екзокарпу (епідерма).

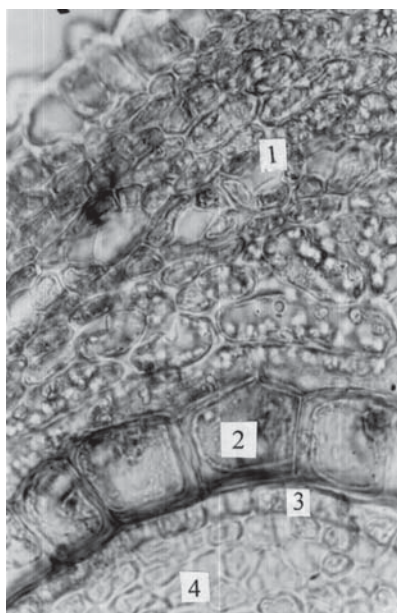


Рис. 5. Поперечний зріз (фрагмент) оплодня: 1 – вмістище; 2 – ендокарп; 3 – зовнішній шар ендосперму; 4 – ендосперм.

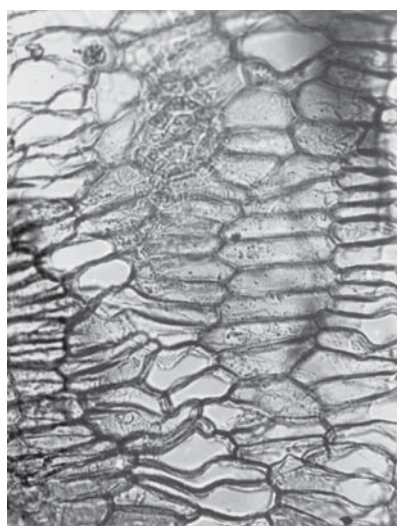


Рис. 6. Ендокарп.

На відміну від даних літератури [4], де повідомляється, що в плодах болиголову вмістища відсутні, а ендокарп двошаровий, нами установлено, що вмістища в плодах численні, дрібні, розміщуються ланцюжком по колу над провідними пучками по одному, по два, а іноді і в більшій кількості (рис. 5, 8). Вміст вмістищ безбарвний. Ендокарп же одношаровий (рис. 3, 5), клітини його крупні, з темно-коричневим вмістом. Можливо, біологічно активні речовини в основному накопичуються не у вмістищах, як це описано в літературі [2], а в ендокарпі і зовнішньому шарі ендосперму, оскільки ці структури заповнені темно-коричневим вмістом і дають позитивні реакції на алкалоїди з

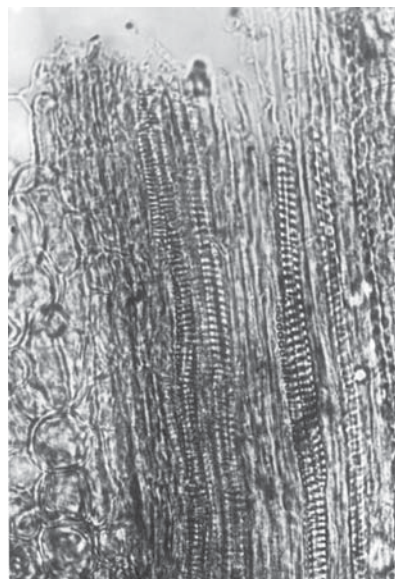


Рис. 7. Ксилема пучка ребра.

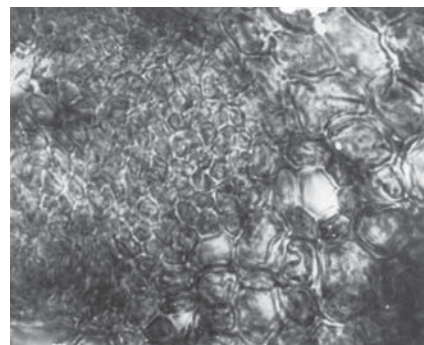


Рис. 8. Вмістище.

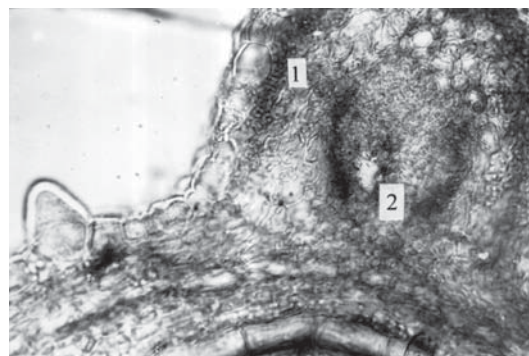


Рис. 9. Поперечний зріз ребра: 1 – ребро; 2 – порожнина від комахи.

реактивами Драгендорфа та Вагнера, а також з пікролоновою кислотою. У зрілих плодах алкалоїди перебувають у слідовій кількості.

ВИСНОВКИ. Характерними діагностичними ознаками плодів болиголову плямистого є:

1. Багатшарова епідерма з рідкими, дрібними продихами, сосочкоподібна по борозенках і з одноклітинними волосками по боках ребер.

2. Неоднорідні клітини мезокарпу з кільцем численних дрібних вмістищ, розміщених ближче до ендокарпу, й поодинокі вмістища в ребрах над провідними пучками.

3. Крупні клітини ендокарпу і дрібні зовнішнього шару ендосперму, заповнені темно-ко-

ричневим вмістом, який дає позитивну реакцію на алкалоїди з реактивами Драгендорфа, Вагнера та пікролоновою кислотою.

4. Наявність порожнин у флоемі всередині ребер, утворених личинками комах.

5. Крупний провідний пучок всередині ребра, утворений з двох дрібних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Даниленко В.С., Родионов П.В. Острые отравления растениями. – 2-е изд., испр. и доп. – К.: Здоров'я, 1982. – 104 с.

2. Денисова Г.А. Терпеноидосодержащие структуры растений. – Л.: Наука, 1989. – 141 с.

3. В.Н. Ковалев, Попова Н.В., Кисличенко В.С. и

др. Практикум по фармакогнозии: Учеб. пособие для студ. вузов / Под ред. В.Н. Ковалева. – Харьков: Изд-во НФаУ "Золотые страницы", 2003. – 512 с.

4. Никитин А.А., Пашкова И.А. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. – Л.: Наука, 1982. – 768 с.

АНАТОМО-ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БОЛИГОЛОВА ПЯТНИСТОГО

Ю.Ю. Малиновский, Л.С. Картмазова, В.С. Бондарь.
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Проведенное анатомо-гистохимическое изучение незрелых плодов болиголова пятнистого позволило установить диагностические признаки анатомического строения и особенности локализации алкалоидов в наиболее алкалоидосодержащей части растения. Для незрелых плодов характерны: многослойная эпидерма с редкими, мелкими устьицами; неоднородные клетки мезокарпа с кольцом многочисленных мелких вместилищ; крупные клетки эндокарпа и мелкие внешнего слоя эндосперма, заполненные темно-коричневым содержимым; крупный проводящий пучок внутри ребра; наличие полостей во флоэме ребер, образованных личинками насекомых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болиголов пятнистый, незрелые плоды, алкалоиды, эпидерма, мезокарп, эндокарп, эндосперм, вместилища, проводящие пучки.

ANATOMIC AND HISTOCHEMICAL STUDY OF SPOTTED HEMLOCK

Y.Y. Malynovsky, L.S. Kartmazova, V.S. Bondar
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

Summary

The conducted anatomic and histochemical study of unripe fruits of hemlock allowed to define diagnostic signs of anatomic structure and features of alkaloids localization in the most alkaloid-containing part of the plant. Multilayer epidermis with small rare stomas; heterogenous cells of mesocarp with ring of numerous small containers; big cells of endocarp and small facing cells of endosperm, filling with deep-brown contents; large conductive fascicle within the edge; presence of cavities in the phloem of edges, generated by larvae of insects are characteristic features of unripe fruits.

KEY WORDS: hemlock, unripe fruits, alkaloids, epidermis, mesocarp, endocarp, endosperm, containers, conductive fascicles.

Отримано 23.06.2005 р.

Адреса для листування: Ю.Ю. Малиновський, просп. Тракторобудівників, 87-б, кв. 177, Харків, 61123, Україна.

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ КСЕНОБІОТИКАМИ

М.М. Корда, Т.Я. Ярошенко

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Печінка відіграє центральну роль у метаболізмі та є одним з основних органів-мішеней дії NO. Продукування NO в печінці зазвичай підвищується при гострому токсичному ураженні гепатоцитів і може знижуватися при хронічних хворобах печінки. Стимуляцію утворення NO можна розглядати як ранню адаптивну відповідь печінки на ураження, проте при надмірному продукуванні NO може стати медіатором тканинного пошкодження. У цьому відношенні було показано, що інгібування ендогенної синтази оксиду азоту може бути корисним в одному випадку і шкідливим в іншому. Впродовж останніх років синтезовано ряд фармакологічних агентів, здатних вивільняти NO при їх метаболізмі. Було встановлено, що за умов правильного застосування більшість з них проявляють позитивний ефект при різних патологічних станах печінки. У цьому огляді висвітлено взаємовідношення між NO і гепатотоксичністю, показано ефекти донорів NO та інгібіторів синтази NO при різних видах токсичного ураження печінки. Було з'ясовано, що кінцевий ефект NO залежить від типу ураження, наявності й кількості активних форм кисню в гепатоцитах, джерела та інтенсивності продукування NO і клітинного редокс статусу печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту, печінка, токсичне ураження, донори NO, інгібітори NO синтази.

Множинні ефекти NO в печінці

Оксид азоту – унікальна біологічна молекула, що синтезується в клітинах з L-аргініну і бере участь у численних фізіологічних та патологічних процесах. NO притаманний широкий діапазон біологічної активності, включаючи регуляцію судинного тонуусу й апоптозу, модуляцію нейрональної та імунної функцій, антимікробний захист, підтримку внутрішньоклітинного редоксстатусу, [43]. Завдяки цим функціям NO підтримує стабільний фізіологічний гомеостаз, проте у ряді випадків він може бути втягнений у патогенез різних захворювань, що в кінцевому результаті призводить до ураження тканини. Було показано, що NO задіяний у механізмах розвитку артриту, атеросклерозу, раку, діабету, численних дегенеративних хвороб нервової системи, інсульту, інфаркту міокарда [19]. Отже, дія NO є багатовекторною і часто парадоксальною. З одного боку, йому притаманні антиоксидні властивості й здатність захищати клітини від цитокініндукованого ураження та апоптозу, з іншого – NO і його активні похідні можуть інгібувати функцію ферментів, пошкоджувати ДНК, активувати процеси ліпо-

пероксидації. Сам по собі NO не є потужним цитотоксичним агентом, проте він може підвищувати чутливість клітин до інших цитотоксичних чинників, таких, як радіація, тяжкі метали, алкілувальні агенти та інші ксенобіотики.

Печінка відіграє центральну роль у детоксикації ксенобіотиків і тому є одним з основних органів, що піддаються впливу NO при різних патологічних станах [9]. NO часто проявляє комплексну і різноманітну дію в печінці: може бути як інгібітором, так і агоністом у механізмах передачі сигналів у гепатоцитах [38], мати про-й антиоксидний ефекти [15], може інгібувати й активувати апоптоз [32]. Фактори, що визначають, який ефект матиме NO – корисний чи шкідливий, включають кількість і тривалість експозиції до NO, тип токсичного ураження і патологічний стан печінки.

Печінка складається з гепатоцитів, клітин Купфера (печінкові макрофаги), ендотеліальних клітин судин і зірчастих (Ito) клітин. Встановлено, що всі ці чотири типи клітин містять iNOS [54]. Разом із тим, конститутивна eNOS знаходиться тільки в синусоїдальних ендотеліальних клітинах, її експресія змінюється при портальній гіпертензії [29, 57]. На сьогодні найкраще вив-

© М.М. Корда – д.мед.н., проф., Т.Я. Ярошенко, 2005.

ченою є регуляція експресії iNOS в гепатоцитах. Саме з цього типу клітин було вперше виділено й охарактеризовано iNOS людини [8]. Експресія iNOS в гепатоцитах стимулюється рядом цитокінів. Зокрема, було показано, що IL-1 β здатний підвищувати вміст iNOS в гепатоцитах [34]. Особливо різко експресія iNOS зростає при синергічній дії IL-1 β , TNF- α , γ -інтерферону та ліпополісахариду [18]. Щодо механізму посиленої експресії iNOS у відповідь на дію цитокінів, то було встановлено, що більшість з них стимулює транскрипцію відповідного гена.

Підвищення продукування NO у відповідь на дію гепатотоксинів

Підвищене продукування NO спостерігається при ряді патологічних станів і дії токсичних агентів. Наприклад, надмірне утворення NO в печінці має місце під час ендотоксемії [38], при ураженні печінки ацетамінофеном [26], етанолом [56], тетрахлорметаном [61], конканаваліном А [52], кадмієм [21]. Таким чином, гіперпродукція NO є стабільним показником, пов'язаним з гепатотоксичністю. Було показано, що NO може відігравати роль прозапального медіатора, що сприяє ерадикації пошкоджених гепатоцитів при передозуванні ацетамінофену й ендотоксемії [38]. Проте підвищення вмісту NO можна також розглядати як адаптивну відповідь на гостре запалення печінки і ранній сепсис, оскільки NO посилює тканинну перфузію, попереджує агрегацію тромбоцитів і нейтралізує реактивні радикальні форми кисню [9]. Крім того, NO має антимікробні властивості, попереджує активацію нейтрофілів і діє як сигнал для біосинтезу гепатозахисних білків. Утворення NO на певному рівні може також проявляти антиапоптичний ефект у гепатоцитах [9].

Ефекти пригнічення утворення ендогенного NO в печінці

Було показано, що пригнічення iNOS має позитивний ефект при ендотоксемії та ішемії/реперфузії печінки [3, 23, 38]. Проте блокування продукування NO не завжди є корисним і результати досліджень різних авторів часто суперечливі. Наприклад, С. R. Gardner та ін. (1998) показали, що специфічний інгібітор iNOS аміногуанідин має протекторні властивості при ацетамінофеновій інтоксикації у мишей. Разом із тим, ця ж сама сполука, використана в іншому дослідженні на мишах, підсилювала токсичність ацетамінофену [24]. Інгібування iNOS за допомогою L-NAME знижувало ендотоксиніндуковане ураження печінки в дослідженнях [38], тоді як інші автори вказували на підвищення токсичності ендотоксемії [60]. Високоселективний і потужний інгібітор iNOS L-T⁶-(1-іміно-етил)лі-

зин не запобігав ураженню печінки, викликаному ендотоксином, незважаючи на той факт, що він попереджував ендотоксиніндуковане погіршення циркуляції в печінці [62].

Отже, пригнічення iNOS при гепатотоксичності не завжди є позитивним фактором. Було показано, що інгібітори iNOS не впливають на гепатотоксичність кадмію [21] чи ацетамінофену [34]. Крім того, інгібування iNOS може навіть послабити захисні механізми організму, так, як це продемонстровано при інтоксикації тетрахлорметаном [59]. Таким чином, інгібітори NO синтази можуть мати подвійний (позитивний і негативний) ефект щодо гепатотоксичності ксенобіотиків і їх біологічна дія залежить від патологічного стану печінки.

Ефекти донорів NO при токсичному ураженні печінки

У зв'язку з біологічною важливістю NO, було розроблено різноманітні донори NO, які здатні діяти або системно, або специфічно на певні органи, включаючи печінку. Було показано, що нітропрусид натрію у фармакологічних дозах знижує токсичний ефект TNF- α у печінці, можливо, шляхом попередження пошкоджувальної дії TNF- α на печінкову мікроциркуляцію [20]. Крім того, він є також ефективним протектором при токсичності, індукованій γ -інтерфероном і ліпополісахаридом, можливо, завдяки інгібуванню каспази-3 [55]. Проте нітропрусид натрію не є специфічним донатором NO для печінки і його системні ефекти обмежують його використання при токсичному ураженні печінки.

Новітній спонтанний донор NO FK409 ефективно захищає печінку від пошкодження, індукованого ішемією/реперфузією в щурів [45] і собак [1]. FK409 покращує печінкову мікроциркуляцію, знижує вивільнення печінкових ферментів, підвищує частоту виживання тварин з ішемією печінки. Проте, як і нітропрусид натрію, FK409 є неспецифічним до печінки і спостерігалася системна гіпотензія у собак.

Ще одним донором NO, що характеризується відносною селективністю до печінки, є молсидомін. Ця сполука метаболізується печінкою до 3-морфолінозидоніміну, який при окисненні киснем вивільняє одночасно NO і супероксид [51]. Молсидомін є ефективним терапевтичним засобом при ураженні печінки ендотоксинами [35] і лігуванні жовчних протоків [47]. Запальноклітинна інфільтрація і продукування цитокінів знижуються під впливом молсидоміну. В щурів з перев'язаними жовчаними протоками й ендотоксемією дана сполука збільшувала тривалість життя, пригнічувала активовану каспазу-3 і знижувала вихід ферментів з печінки [5].

Було також показано, що NCX-1000 (NO-продукуюча похідна урсоеоксихолієвої кислоти здатна селективно вивільняти NO в печінці) ефективно захищає тварин при ураженні печінки, індукованому конканаваліном А (модель автоімунного гепатиту), Jo2 (модель Fas-опосередкованого апоптозу), α -нафтилізотіоціанатом (модель холестази), тетрахлорметаном (модель цирозу печінки) [11-14]. NCX-1000 інгібує запальну відповідь і пригнічує апоптоз, опосередкований каспазою-3 [12, 13].

Високою селективністю до печінки характеризується недавно синтезований донор NO V-PYRRO/NO. Було показано, що дана сполука ефективно знижує гепатотоксичність галактозаміну в щурів [42] та ацетамінофену в мишей [40] і даний ефект залежить від дози та часу введення препарату. Ефективність V-PYRRO/NO при ураженні печінки неорганічними ксенобіотиками було доведено на моделі кадмієвої інтоксикації [41]. Щодо механізму позитивної дії V-PYRRO/NO, то, найбільш імовірно, що первинною мішенню для нього є ендотелій, де вивільнення оксиду азоту сприяє поліпшенню мікроциркуляції [50]. У результаті пригнічуються запальні процеси, що проявляється зниженням експресії генів, які кодують хемотаксис нейтрофілів, попереджується активація нейтрофілів і макрофагів, що здатні вивільняти прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF- α). Вищеописаний механізм може бути загальним механізмом позитивних ефектів донорів NO при патології печінки. Крім того, V-PYRRO/NO властивий антиапоптичний ефект. Дана сполука здатна пригнічувати ендотоксин/TNF- α індукований апоптоз у клітинах печінки як *in vivo* [40, 42], так і *in vitro* [33] (інгібує експресію TNF- α і ген каспази-3, безпосередньо знижує активність каспази-3 шляхом її S-нітрозилювання).

Узагальнюючи все вищенаведене, можна стверджувати, що в основі гепатопротекторних властивостей донорів NO лежать множинні механізми, які часто є взаємодоповнюючими і залежать від позитивних ефектів NO в печінці.

В останні роки в клініку впроваджують добре відомі препарати, які внаслідок певної хімічної модифікації здатні вивільняти NO в тканинах при їх метаболізмі. Зокрема, показано, що NO-продукуючі нестероїдні протизапальні препарати характеризуються меншими побічними ефектами і є безпечнішими при використанні, ніж їх материнські аналоги [30]. Так само NO-продукуюча похідна ацетамінофену – нітроацетамінофен – також проявляє позитивні властивості. Добре відомо, що передозування ацетамінофену призводить до

ураження печінки, проте, коли гепатотоксичну дозу препарату вводять у формі нітроацетамінофену, симптоми гепатотоксичності проявляються меншою мірою [16]. Враховуючи зниження гепатотоксичного потенціалу, нітроацетамінофен є привабливою альтернативою до ацетамінофену, і на даний час проводять клінічні дослідження його ефективності [44].

Вищенаведені приклади свідчать про те, що більшості донорів NO притаманна сприятлива дія при токсичному ураженні печінки, проте негативні ефекти також мають місце. Особливо перспективним є використання донорів NO, селективних до печінки, які можуть бути корисними при багатьох печінкових розладах.

Деякі патологічні стани печінки, у розвитку яких важливу роль відіграє NO

Алкогольний гепатит

У патогенезі алкогольного гепатиту беруть участь декілька типів клітин печінки. Важливу роль відіграють окиснювальний стрес і гіперпродукція прозапальних цитокінів, що в кінцевому результаті призводять до некрозу печінкової тканини [48]. На експериментальних моделях алкогольіндукованого ураження печінки, а також у клініці в алкоголіків, було показано, що при алкогольному гепатиті має місце гіперпродукція оксиду азоту [38]. На тлі окиснювального стресу таке посилене утворення NO сприяє пошкодженню печінки. Пригнічення синтезу NO аміногуанідином частково запобігало розвитку гепатиту, викликаному комбінованим введенням тваринам алкоголю і ліпополісахариду [7]. Крім того, інгібування iNOS попереджувало підвищення активності амінотрансфераз і зниження вмісту відновленого глутатіону при інтоксикації етанолом [2]. Проте, було також продемонстровано, що NO діє як вазодилататор, попереджуючи алкогольіндуковане звуження судин [46]. Тому адекватний рівень NO є важливим фактором оптимізації мікроциркуляторних процесів при ураженні печінки алкоголем.

Ураження печінки ацетамінофеном

Ацетамінофен є загальноприйнятим анальгетичним і антипіретичним засобом, проте характеризується гепатотоксичністю при передозуванні [4]. У патогенезі ацетамінофеніндукованого гепатиту важливу роль відіграє акумуляція активованих макрофагів, що здатні вивільняти NO і прозапальні цитокіни [37]. J.A. Hinson та ін. (1998) показали, що гепатотоксичність ацетамінофену пов'язана із збільшенням продукування NO і O_2^- [26]. Було також продемонстровано патогенетичну роль пероксинітриду – продукту реакції NO і O_2^- (у тварин

з ацетомінофеновою інтоксикацією значно зростає вміст нітритозину в білках) [25]. Призначення щурям блокатора iNOS аміногуанідину перед введенням ацетамінофену ефективно запобігало розвитку токсичного ураження печінки. Крім того, було показано, що симптоми передозування ацетамінофену проявляються меншою мірою у генетично модифікованих мишей, у яких відсутня iNOS, ніж у контрольних тварин [17]. Проте в літературі зустрічаються також протилежні результати. Так, W.N. Kuo та ін. (2003) продемонстрували, що інгібування синтезу NO за допомогою N-метил-L-аргініну (L-NMA) підсилює ацетамінофеніндуковане ураження печінки [36]. Автори припустили, що такий ефект L-NMA зумовлений антиокиснювальними властивостями NO. J.Liu та ін., (2003) показали, що ацетамінофен-опосередкована пероксидація ліпідів і гепатотоксичність можуть бути знижені за допомогою селективного до печінки NO донора V-PYRRO/NO [40].

Ендотоксемія

При ендотоксемії джерело NO (iNOS чи eNOS) визначає його ефект. Дослідження з використанням неспецифічних NOS-інгібіторів чітко продемонстрували посилення ендотоксиніндукованого ураження печінки [28, 31]. Разом із тим донори NO попереджували даний ефект [28]. Очевидно, у даному випадку важливим є пригнічення eNOS, що викликає порушення мікроциркуляції і посилену агрегацію тромбоцитів та лейкоцитів. Дослідження з використанням селективних інгібіторів показали, що пригнічення тільки iNOS-активності супроводжується підвищенням апоптозом гепатоцитів і акумуляцією поліморфноядерних нуклеарів [22]. На основі вищенаведених фактів можна було б припустити, що при ендотоксемії NO відіграє позитивну роль, проте є ряд протилежних результатів. На моделі токсичного гепатиту, індукованого ліпополісахаридом і галактозаміном, було проілюстровано підвищену генерацію NO і продуктів його реакцій [58]. G. Sass та ін. (2001) показали, що експресія iNOS є критичним фактором при імуніопосередкованому ураженні печінки у мишей [25]. Nadler E.P. і ін., 2001 також продемонстрували токсичний ефект NO при ендотоксемії (перехоплювач NO ефективно знижував ліпополісахаридіндуковане ураження печінки). Як вже було згадано вище, різниця в ефектах NO, очевидно, зумовлена його джерелом у клітині. Генерація NO активованими клітинами Купфера стимулює продукування TNF- α , який відіграє ключову роль у токсичному ураженні печінки. Введення

тваринам TNF- α разом із галактозаміном призводить до вираженої гепатотоксичності, яка не залежить від експресії iNOS [53].

Регенерація печінки

Печінці притаманна вражаюча здатність до регенерації. Було показано, що вже через 3-4 год після гепатектомії активність iNOS в гепатоцитах значно підвищується [27]. На генетично модифікованих мишах R.M. Rai та ін. продемонстрували, що iNOS і NO сприяють регенерації печінки [49]. Ці дослідження дозволяють припустити, що NO може бути одним із центральних факторів стимуляції регенераторних процесів у печінці внаслідок інгібування апоптозу гепатоцитів. Декількома дослідженнями продемонстровано, що TNF-, IL-6 і STAT-3 задіяні в механізмах регуляції печінкової регенерації [10, 39]. У мишей, в яких була відсутня iNOS, спостерігалось погіршення регенерації печінки і посилення відмирання гепатоцитів [49]. Дослідження з використанням інгібіторів NOS – аміногуанідину чи L-NMMA – також показали, що NO стимулює синтез ДНК після часткової гепатектомії [6]. Таким чином, NO є важливим сигнальним фактором, що стимулює регенерацію тканини печінки.

ВИСНОВОК. Комплексні й різноманітні ефекти NO в печінці залежать від багатьох фізіологічних і патологічних факторів. Надзвичайно важливими є місце і кількість утвореного NO. У загальному посилення продукування NO при гострому токсичному ураженні печінки можна розглядати як адаптивну відповідь на гостре запалення і ранній сепсис, оскільки NO сприяє підвищенню тканинної перфузії, попереджує агрегацію тромбоцитів, нейтралізує реактивні радикальні форми кисню. Пригнічення утворення ендогенного NO відіграє гепатопротекторну роль тільки пза певних умов. Досліди над трансгенними мишами, в яких відсутня iNOS, показали, що різке зменшення продукування NO є сприятливим тільки при деяких типах токсичного ураження, але в цілому призводить до розладів захисних механізмів організму. Важливим фактором є також доза ксенобіотика. Кількість введеного в організм токсину певною мірою визначає подвійний (захисний або шкідливий) ефект NO в печінці.

Надзвичайно перспективною на сьогодні є розробка донорів NO, які були б селективними до певних органів, зокрема до печінки, а також хімічна модифікація широко вживаних препаратів, що забезпечила б вивільнення NO при їх метаболізмі у тканинах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aiba M., Takeyoshi I., Ohwada S. et al. Novel nitric oxide donor (FK409) ameliorates liver damage during extended liver resection with warm ischemia in dogs // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. – № 193. – P. 264-271.
2. Alam K., Nagi M.N., Al-Shabanah O.A. et al. Beneficial effect of nitric oxide synthase inhibitor on hepatotoxicity induced by allyl alcohol // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2001. – **15**, № 6. – P. 317-321.
3. Anaya-Prado R., Toledo-Pereyra L.H., Guo R.F. et al. The attenuation of hemorrhage-induced liver injury by exogenous nitric oxide, 1-arginine, and inhibition of inducible nitric oxide synthase // *J. Invest. Surg.* – 2003. – № 16. – P. 247-261
4. Black M. Acetaminophen hepatotoxicity // *Annu. Rev. Med.* – 1984. – № 35. – P. 577-593.
5. Brown K.M., Brems J.J., Moazzam F.N. et al. The nitric oxide donor molsidomine improves survival and reduces hepatocyte apoptosis in cholestasis and endotoxemia // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – № 197. – P. 261-269.
6. Carnovale C.E., Scapini C., Alvarez M.L. et al. Nitric oxide release and enhancement of lipid peroxidation in regenerating rat liver // *Hepatol.* – 2000. – **32**, № 5. – P. 798-804.
7. Chamulitrat W., Spitzer J.J. Nitric oxide and liver injury in alcohol-fed rats after lipopolysaccharide administration // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – **20**, № 6. – P. 1065-1070.
8. Chartrain N.A., Geller D.A., Koty P.P. et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **269**, № 9. – P. 6765-6772.
9. Chen T., Zamora R., Zuckerbraun B. Role of nitric oxide in liver injury // *Curr. Mol. Med.* – 2003. – № 3. – P. 519-526.
10. Clavien P.A. IL-6, a key cytokine in liver regeneration // *Hepatology.* – 1997. – **25**, № 5. – P. 1294-1296.
11. Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A. Nitric oxide and portal hypertension: a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid that selectively releases nitric oxide in the liver // *Digest. Liver Dis.* – 2003. – № 35. – P. S61-S69.
12. Fiorucci S., Antonelli E., Morelli O. et al. A NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2001. – № 98. – P. 8897-8902.
13. Fiorucci S., Elisabetta A., Carlo C. et al. NCX-1000, a no-releasing derivative of UDCA, exerts anticholestatic effects in a rodent model of chronic cholangitis // *Hepatology.* – 2002. – № 36. – P. 719.
14. Fiorucci S., Mencarelli A., Palazzetti B. et al. An NO derivative of ursodeoxycholic acid protects against Fas-mediated liver injury by inhibiting caspase activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2001. – № 98. – P. 2652-2657.
15. Fitzhugh A.L., Keefer L.K. Diazeniumdiolates: pro- and antioxidant applications of the "NONOates" // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – № 28. – P. 1463-1469.
16. Futter L.E., Swayeh O.A., Moore P.K. A comparison of the effect of nitroparacetamol and paracetamol on liver injury // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – № 132. – P. 10-12.
17. Gardner C.R., Laskin J.D., Dambach D.M. et al. Reduced hepatotoxicity of acetaminophen in mice lacking inducible nitric oxide synthase: potential role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2002. – **184**, № 1. – P. 27-36.
18. Geller D.A., Nussler A.K., Di Silvio M. et al. Cytokines, endotoxin, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1993. – **90**, № 2. – P. 522-526.
19. Gross S.S., Wolin M.S. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms // *Annu. Rev. Physiol.* – 1995. – № 57. – P. 737-769.
20. Gundersen Y., Corso C.O., Leiderer R. et al. The nitric oxide donor sodium nitroprusside protects against hepatic microcirculatory dysfunction in early endotoxaemia // *Intens. Care. Med.* – 1998. – № 24. – P. 1257-1263.
21. Harstad E.B., Klaassen C.D. iNOS-null mice are not resistant to cadmium chloride-induced hepatotoxicity // *Toxicology.* – 2002. – № 175. – P. 83-90.
22. Hickey M.J., Sharkey K.A., Sihota E.G. et al. Inducible nitric oxide synthase-deficient mice have enhanced leukocyte-endothelium interactions in endotoxemia // *FASEB. J.* – 1997. – **11**, № 12. – P. 955-964.
23. Hierholzer C., Harbrecht B., Menezes J.M. et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock // *J. Exp. Med.* – 1998. – № 187. – P. 917-928.
24. Hinson J.A., Bucci T.J., Irwin L.K. Effect of inhibitors of nitric oxide synthase on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice // *Nitric Oxide.* – 2002. – № 6. – P. 160-167.
25. Hinson J.A., Michael S.L., Ault S.G. et al. Western blot analysis for nitrotyrosine protein adducts in livers of saline-treated and acetaminophen-treated mice // *Toxicol. Sci.* – 2000. – **53**, № 2. – P. 467-473.
26. Hinson J.A., Pike S.L., Pumford N.R. Nitrotyrosine-protein adducts in hepatic centrilobular areas following toxic doses of acetaminophen in mice // *Chem. Res. Toxicol.* – 1998. – **11**, № 6. – P. 604-607.
27. Hortelano S., Dewez B., Genaro A.M. et al. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy // *Hepatology.* – 1995. – **21**, № 3. – P. 776-786.
28. Huang T.P., Nishida T., Kamike W. et al. Role of nitric oxide in oxygen transport in rat liver sinusoids during endotoxemia // *Hepatology.* – 1997. – **26**, № 2. – P. 336-342.
29. Iwakiri T.Y., Tsai M.H., McCabe T.J. et al. Phosphorylation of eNOS initiates excessive NO production in early phases of portal hypertension // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002. – **282**, № 6. – P. 2084-2090.
30. Janero D.R. Nitric oxide (NO)-related pharmaceuticals: contemporary approaches to therapeutic NO modulation // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – № 28. – P. 1495-1506.
31. Kamiya K., Kono T., Iwamoto J. et al. The cytoprotective role of lipopolysaccharide-induced nitric oxide against liver damage during early phase of endotoxemia in rats // *Shock.* – 2000. – **14**, № 2. – P. 229-233.

32. Kim P.K., Billiar T.R. Give me iNOS or give me death // *Hepatology*. – 2001. – № 34. – P. 436-437.
33. Kim Y.M., Kim T.H., Chung H.T. Nitric oxide prevents tumor necrosis factor alpha-induced rat hepatocyte apoptosis by the interruption of mitochondrial apoptotic signaling through S-nitrosylation of caspase-8 // *Hepatology*. – 2000. – № 32. – P. 770-778.
34. Kitade H., Sakitani K., Inoue K. et al. Interleukin 1 beta markedly stimulates nitric oxide formation in the absence of other cytokines or lipopolysaccharide in primary cultured rat hepatocytes but not in Kupffer cells // *Hepatology*. – 1996. – **23**, № 4. – P. 797-802.
35. Kumins N.H., Hunt J., Gamelli R.L. Molsidomine increases endotoxin survival and decreases cytokine production // *Shock*. – 1997. – № 7. – P. 200-205.
36. Kuo W.N., Kocis J.M., Nibbs J. Nitrosation of cysteine and reduced glutathione by nitrite at physiological pH // *Front. Biosci.* – 2003. – № 1/8. – P. 62-69.
37. Laskin D.L., Pilaro A.M. Potential role of activated macrophages in acetaminophen hepatotoxicity. I. Isolation and characterization of activated macrophages from rat liver // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1986. – **86**, № 2. – P. 204-215.
38. Laskin D.L., Rodriguez del Valle M., Heck D.E. et al. Hepatic nitric oxide production following acute endotoxemia in rats is mediated by increased inducible nitric oxide synthase gene expression // *Hepatology*. – 1995. – № 22. – P. 223-234.
39. Li W., Liang X., Kellendonk C. et al. STAT3 contributes to the mitogenic response of hepatocytes during liver regeneration // *J. Biol. Chem.* – 2002. – **277**, № 32. – P. 28411-28417.
40. Liu J., Li C., Waalkes M.P. et al. The nitric oxide donor, V-PYRRO/NO, protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice // *Hepatology*. – 2003. – № 37. – P. 324-333.
41. Liu J., Qu W., Saavedra J.E. et al. The nitric oxide donor, O₂-vinyl 1-(pyrrolidin-1-yl) diazen-1-ium-1,2-diolate (VPYRRO/NO), protects against cadmium-induced hepatotoxicity in mice // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 2004. – № 310. – P. 18-24.
42. Liu J., Saavedra J.E., Lu T. et al. O₂-vinyl 1-(pyrrolidin-1-yl) diazen-1-ium-1,2-diolate protection against d-galactosamine/endotoxin-induced hepatotoxicity in mice: genomic analysis using microarrays // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – № 300. – P. 18-25.
43. Moncada R.S., Palmer M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – № 43. – P. 109-142.
44. Moore P.K., Marshall M. Nitric oxide releasing acetaminophen (nitroacetaminophen) // *Digest. Liver Dis.* – 2003. – № 35. – P. S49-S60.
45. Ohmori H., Dhar D.K., Nakashima Y. Beneficial effects of FK409, a novel nitric oxide donor, on reperfusion injury of rat liver // *Transplantation*. – 1998. – № 66. – P. 579-585.
46. Oshita M., Takei Y., Kawano S. et al. Endogenous nitric oxide attenuates ethanol-induced perturbation of hepatic circulation in the isolated perfused rat liver // *Hepatology*. – 1994. – **20**, № 4. – P. 961-965.
47. Ozturk H., Yagmur Y., Buyukbayram H. Effects of the nitric oxide donor molsidomine on the early stages of liver damage in rats with bile duct ligation: a biochemical and immunohistochemical approach // *Eur. Surg. Res.* – 2002. – № 34. – P. 285-290.
48. Pennington H.L., Hall P.M., Wilce P.A. et al. Ethanol feeding enhances inflammatory cytokine expression in lipopolysaccharide-induced hepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – **12**, № 4. – P. 305-313.
49. Rai R.M., Lee F.Y., Rosen A. et al. Impaired liver regeneration in inducible nitric oxide synthase-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1998. – **95**, № 23. – P. 13829-13834.
50. Rockey D.C. Vascular mediators in the injured liver // *Hepatology*. – 2003. – № 37. – P. 4-12.
51. Rosenkranz B., Winkelmann B.R., Parnham M.J. Clinical pharmacokinetics of molsidomine // *Clin. Pharmacokinet.* – 1996. – № 30. – P. 372-384.
52. Sass G., Koerber K., Bang R. Inhibition of endotoxemia-induced nitric oxide synthase expression by cyclosporin A enhances hepatocyte injury in rats: a melioration by NO donors // *Int. Immunopharmacol.* – 2002. – № 2. – P. 117-127.
53. Sass G., Koerber K., Bang R. et al. Inducible nitric oxide synthase is critical for immune-mediated liver injury in mice // *J. Clin. Invest.* – 2001. – **107**, № 4. – P. 439-447.
54. Schmidt H.H., Pollock J.S., Gorsky L.D. et al. Purification of a soluble isoform of guanylyl cyclase-activating-factor synthase // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1991. – **88**, № 2. – P. 365-369.
55. So H.S., Jung B.H., Song H.S. et al. Nitric oxide prevents the IFN-gamma/LPS-induced hepatotoxicity in a protein kinase G-independent manner // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2001. – № 23. – P. 321-334.
56. Spitzer J.A., Zheng M., Kolls J.K. et al. Ethanol and LPS modulate NF-kappa B activation, inducible NO synthase and COX-2 gene expression in rat liver cells in vivo // *Front. Biosci.* – 2002. – № 7. – P. 99-108.
57. Stumm M.M., D'Orazio D., Sumanovski L.T. et al. Endothelial, but not the inducible, nitric oxide synthase is detectable in normal and portal hypertensive rats // *Liver*. – 2002. – **22**, № 6. – P. 441-450.
58. Takayama F., Egashira T., Yamanaka Y. NO contribution to lipopolysaccharide-induced hepatic damage in galactosamine-sensitized mice // *J. Toxicol. Sci.* – 1999. – **24**, № 1. – P. 69-75.
59. Tanaka N., Tanaka K., Nagashima Y. et al. Nitric oxide increases hepatic arterial blood flow in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury // *Gastroenterology*. – 1999. – № 117. – P. 173-180.
60. Wang Y., Mathews W.R., Guido D.M. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates reperfusion injury after hepatic ischemia and endotoxemia // *Shock*. – 1995. – № 4. – P. 282-288.
61. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2003. – № 33. – P. 105-136.
62. Wray G.M., Millar C.G., Hinds C.J. Selective inhibition of the activity of inducible nitric oxide synthase prevents the circulatory failure, but not the organ injury dysfunction, caused by endotoxin // *Shock*. – 1998. – № 9. – P. 329-335.
63. Zima T., Fialova L., Mestek O. et al. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases // *J. Biomed. Sci.* – 2001. – **8**, № 1. – P. 59-70.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ КСЕНОБИОТИКАМИ

М.М. Корда, Т.Я. Ярошенко.

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Печень играет центральную роль в метаболизме и является одним из основных органов-мишеней действия NO. Продукция NO в печени обычно повышается при остром токсическом поражении гепатоцитов и может снижаться при хронических болезнях печени. Стимуляцию образования NO можно рассматривать как ранний адаптивный ответ печени на поражение, однако при избыточном продуцировании NO может стать медиатором тканевого повреждения. В этом плане было показано, что ингибирование эндогенной синтазы оксида азота может быть полезным в одном случае и вредным в другом. За последние годы синтезировано ряд фармакологических агентов, способных освобождать NO при их метаболизме. Было установлено, что в условиях правильного применения большинство из них проявляет положительный эффект при разных патологических состояниях печени. В этом обзоре отражено взаимоотношение между NO и гепатотоксичностью, показано эффекты доноров NO и ингибиторов синтазы NO при разных видах токсического поражения печени. Было выяснено, что конечный эффект NO зависит от типа поражения, наличия и количества активных форм кислорода в гепатоцитах, источника и интенсивности продуцирования NO и клеточного редокс статуса печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота, печень, токсическое поражение, доноры NO, ингибиторы NO синтазы.

ROLE OF NITRIC OXIDE IN PATHOGENESIS OF LIVER INJURY BY XENOBIOTICS

M.M. Korda, T.Ya. Yaroshenko

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The complex role of nitric oxide in the liver can be explained by its unique biochemical properties. The liver plays a central role in metabolism and is a major target organ influenced by NO. In the liver, constitutively generated NO maintains the hepatic microcirculation and endothelial integrity, while inducible NO synthase-governed NO production can be either beneficial or detrimental. NO production in the liver is usually increased at acute intoxication, and may be decreased during chronic hepatotoxicity. The induction of NO production could be considered as an early adaptive response, which may become a mediator of tissue damage when in excess. In this regard, inhibition of endogenous NO synthase has been shown to be beneficial in some cases and detrimental in others. A variety of pharmacological NO prodrugs have been developed, and, when used appropriately, most of them have demonstrated beneficial effects in the liver in a variety of pathological conditions. In this review, we discuss the relationship between NO and hepatotoxicity as well as the effects of NO donors and NO synthase inhibitors at different kinds of toxic liver injuries. It was established that the final effect of NO depends on the type of injury, the availability and amount of reactive oxygen species, the source and amount of NO production and the cellular redox status of liver.

KEY WORDS: nitric oxide, liver, toxic injury, NO donors, NO synthase inhibitors.

Отримано 5.09.2005 р.

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

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ ГЛІКОЛІЗУ В ЕМБРІОНАЛЬНИХ ТРАНСПЛАНТАТАХ ПІСЛЯ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЗРІЛОМУ РЕЦИПІЕНТУ

О.Є. Мазур

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Досліджували особливості процесу гліколізу в ембріональній очеревині та шкірі пересаджених у рану тонкої кишки зрілого кроля. Встановлено, що в ранній післяопераційний період в обох трансплантованих тканинах знижується активність ЛДГ. Вміст лактату і пірувату в трансплантованій очеревині зменшується, а в шкірі зростає. Однак пересажені тканини зберігають притаманний їм ембріональний метаболізм, відновлюючи функціональну активність (у випадку ембріональної очеревини) протягом 7-ми днів. Зміни досліджуваних показників ембріональної шкіри, порівняно з очеревиною, менш виражені. Двотижневий термін спостереження характеризується зниженням інтенсивності гліколізу, що можна пояснити стабілізацією енергообміну. Через місяць після трансплантації активність гліколізу практично не змінюється, утримуючись на рівні, дещо нижчому від контрольних показників кишки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гліколіз, алотрансплантація, ембріональна очеревина, ембріональна шкіра.

ВСТУП. Про застосування алогенних тканин і клітин у лікуванні багатьох захворювань відомо давно: переливання крові, пересадка кісткової тканини, шкіри і т. ін. [1, 2, 6, 11]. Проте низька ефективність лікування зумовила виникнення альтернативних методів, до яких, зокрема, належить трансплантація ембріональних тканин і клітин. Перевагою використання ембріональних трансплантатів є те, що вони містять клітини, які характеризуються низькою антигенністю, та складаються в основному з бластних та стовбурових клітин, яким притаманний високий проліферативний потенціал [3, 12]. Окрім того, вони стимулюють репарацію та регенерацію [4, 5].

Проте, незважаючи на застосування в практичній та експериментальній медицині ембріональної трансплантації, невивченими залишаються метаболічні перетворення, що відбуваються у самому трансплантаті впродовж усього періоду його життєздатності.

Дана робота присвячена дослідженню ролі процесу гліколізу в метаболічних перетвореннях ембріональних трансплантатів після їх алотрансплантації в ентеротомну рану тонкої кишки зрілого реципієнта.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 34 статевозрілих неімбредних
© О.Є. Мазур, 2005.

кролях-самцях. 1-й групі тварин (10 кролів) виконано алотрансплантацію ембріональної очеревини, 2-й – (10 кролів) – алотрансплантацію ембріональної шкіри, контрольну групу склали 14 кролів. Активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) визначали за Bergmeyer [7], вміст лактату в тканині (лактат (т)) і крові (лактат (к)) – за Hohorst [9], вміст пірувату в тканині (піруват (т)) і крові (піруват (к)) – за Czok, Lamprecht [8], – кількість білків у досліджуваних зразках – за Loury [10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На 3-й день після трансплантації ембріональної очеревини значно знижується активність ЛДГ, зменшується вміст лактату і пірувату в тканині й крові (рис. 1). Однак, незважаючи на явища тканинної гіпоксії, характерні для раннього післяопераційного періоду, процес гліколізу не відіграє особливої ролі в метаболічній ситуації, що склалася.

При трансплантації ембріональної шкіри одночасно спостерігаються одночасний збільшення вмісту лактату і пірувату та зменшення активності ЛДГ, тобто метаболічні процеси відповідають стану тканинної ішемії, в якій перебувають трансплантат і рана тонкої кишки (рис. 2).

Через тиждень після операції різниця в динаміці показників ембріональних тканин зберігається. Трансплантація ембріональної

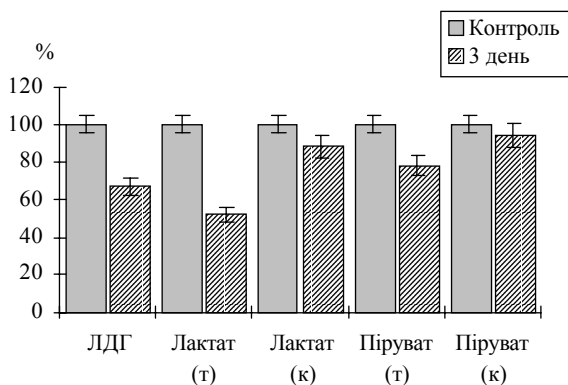


Рис. 1. Динаміка показників гліколізу на 3-й день після трансплантації ембріональної очеревини.

очеревини спричиняє різке підвищення всіх досліджуваних показників (окрім пірувату крові) (табл. 1).

Тобто, незважаючи на явища тканинної ішемії, збільшується активність і інших метаболічних процесів, зокрема циклу трикарбонових кислот. Нестандартність метаболічної ситуації полягає й у тому, що рівень досліджуваних показників відповідає контрольним вихідним показникам ембріональної очеревини. Тобто впродовж 7-ми днів післяопераційного періоду, незважаючи на явища тканинної ішемії, несприятливі умови, в яких перебуває трансплантована очеревина, відновлюється її функціональна активність зі збереженням ембріонального метаболізму (рис. 3).

Трансплантація ембріональної шкіри супроводжується схожою динамікою: у тканині зменшується кількість лактату, зростає активність ЛДГ. Проте зміни показників, порівняно з відповідними при трансплантації ембріональної очеревини, менш виражені й мають лише тенденцію наближення до контрольних (вихідних) величин ембріональної шкіри.

Двотижневий термін після трансплантації ембріональної очеревини характеризується

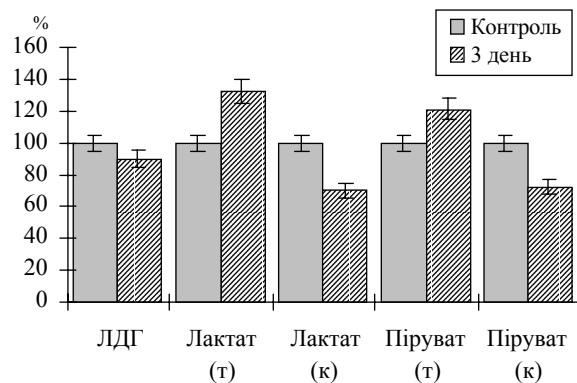


Рис. 2. Динаміка показників гліколізу на 3-й день після трансплантації ембріональної шкіри.

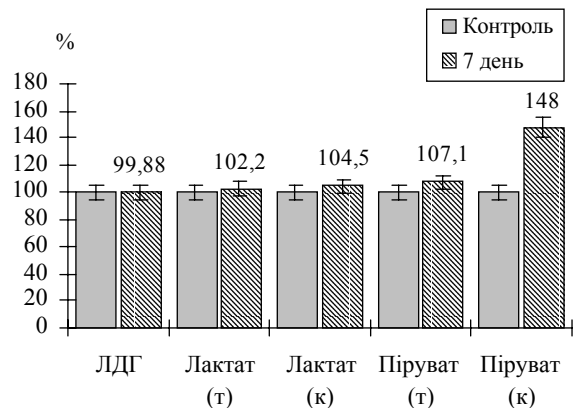


Рис. 3. Динаміка показників гліколізу на 7-й день після трансплантації ембріональної очеревини.

помітним зменшенням активності ЛДГ, збільшенням кількості пірувату й стабілізацією кількості лактату в тканині, зниженням показника лактату і зростанням вмісту пірувату в крові. Активність ЛДГ зменшується до показника 3-го дня післяопераційного періоду, проте значення лактату дещо перевищують аналогічний показник. Усі інші дані значно вищі від відповідних результатів 3-денного терміну. Динаміка показників може пояснюватися стабілізацією енергообміну пересаженої тканини, змен-

Таблиця 1 – Порівняльна оцінка біохімічних показників тканини тонкої кишки на 7-й день після контрольної ентєротомії з вихідними показниками при рівні довіри 0,05

Показник	n	X	Se	F	F (T)	t	t (T)	
ЛДГ	9	28,982	1,442					
	19	20,314	2,261	5,191	0,012	не рівні	-3,232	1,708
Лактат (т)	8	1,685	0,068					
	16	2,468	0,312	43,335	0,000	не рівні	2,420	1,746
Піруват (т)	7	0,026	0,002					
	14	0,143	0,031	475,106	0,000	не рівні	3,759	1,770
МДГ (м)	9	35,467	1,392					
	15	26,871	4,780	19,649	0,000	не рівні	-1,727	1,746
МДГ (ц)	9	61,064	1,965					
	19	21,186	4,362	10,400	0,001	не рівні	-8,335	1,714
СДГ	6	1,635	0,084					
	17	1,528	0,167	11,152	0,007	не рівні	-0,574	1,725
Гл-6-ФДГ	9	0,583	0,026					
	13	1,928	0,361	270,023	0,000	не рівні	3,716	1,782

Таблиця 2 – Порівняльна оцінка показників гліколізу тканини тонкої кишки на 7-й та 14-й дні після трансплантації ембріональної очеревини при рівні довіри 0,05

Фактор	n	X	Se	F		t	
ЛДГ	10	32,892	3,731				
	10	14,930	1,336	7,803	не рівні	4,532	не рівні
Лактат (т)	7	1,949	0,328				
	6	1,845	0,385	1,183	рівні	-0,206	рівні
Піруват (т)	6	0,148	0,039				
	6	0,217	0,061	2,420	рівні	0,964	рівні
Лактат (к)	10	10,479	1,081				
	10	9,559	0,714	2,293	рівні	0,710	рівні
Піруват (к)	10	0,338	0,024				
	8	0,415	0,031	1,349	рівні	1,970	не рівні

Таблиця 3 – Порівняльна оцінка показників гліколізу тканини тонкої кишки на 7-й та 14-й дні після трансплантації ембріональної шкіри при рівні довіри 0,05

Фактор	n	X	Se	F		t	
ЛДГ	10	23,240	0,955				
	10	16,238	1,356	2,015	рівні	-4,221	не рівні
Лактат (т)	7	2,916	0,371				
	11	2,240	0,425	2,060	рівні	-1,104	рівні
Піруват (т)	7	0,123	0,006				
	9	0,137	0,060	37,123	не рівні	0,241	рівні
Лактат (к)	10	6,822	0,407				
	11	8,815	1,127	8,434	не рівні	1,663	рівні
Піруват (к)	10	0,480	0,039				
	11	0,364	0,038	1,071	рівні	-2,109	не рівні

шенням інтенсивності, субстратним насиченням циклу трикарбонових кислот, що зумовлює накопичення неутілізованого пірувату і зниження активності ЛДГ. Стабільність показника лактату важлива ще й тим, що опосередковано підтверджує достатню активність циклу трикарбонових кислот (табл. 2).

Через 2 тижні після трансплантації ембріональної шкіри показники також дублюються: зниження активності ЛДГ, не достовірне як зменшення кількості лактату, так і зростання кількості пірувату, хоча абсолютні коливання на порядок нижчі (табл. 3).

Починаючи з місячного терміну після трансплантації ембріональних тканин, характерна певна однорідність результатів. Кількість пірувату й лактату в тканині стабілізується та утримується практично на одному рівні, дещо

нижчому від показників контрольної кишки. Разом із тим, активність ЛДГ циклічно змінюється: незначно зростає на 30-й день, зменшується на 60-й і знову підвищується на 90-й день спостереження. Тобто можна припустити ініціювання процесу гліколізу іншими метаболічними шляхами.

ВИСНОВКИ. З огляду на отримані результати досліджень, можна стверджувати, що для різних ембріональних тканин характерна неоднакова динаміка змін процесу гліколізу (незважаючи на узагальнюючу часову подібність направленості метаболічних змін). Пластичність обмінних процесів у трансплантованих ембріональних тканинах і пристосованість до навколишнього метаболічного середовища зрілого організму є залежать від їх морфологічної зрілості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Азолов В.В., Дмитриев Г.И. Свободная кожная пластика при послеожоговых деформациях // Сов. Медицина. – 1989. – № 2. – С.102-105.
2. Говалло В.И. Трансплантация тканей в клинике. – М.: Медицина, 1979. – 288 с.
3. Грищенко В.И., Юрченко Т.Н., Прокопюк О.С.

- Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине // Трансплантология. – 2004. – 7, № 3. – С.123-129.

4. Мазур Ю.І. Ембріонально-тканинна алопластика в хірургії ран: Дис... д-ра мед. наук. – Львів,

1996. – 379 с.

5. Цимбалюк В.І., Сулій М.М., Лузан Б.М. та ін. Вплив трансплантації ембріональної нервової тканини на регенерацію периферичних нервів // Бюл. укр. асоціації нейрохірургів. – 1998. – № 7. – С. 17-21.

6. Mathew A.J., Baust G.M., Van Buskirk R.G. et al. Cell Preservations in Reparative and Regenerative Medicine: Evolutions of Individualized Solutions Composition // Tissue Engineering. – 2004. – **10**, № 11-12. – P.1662-1671.

7. Bergmeyer H.U., Bernt G., Hess B. Methods of enzymatic analysis. – New York, London, 1965. – P. 736-743.

8. Czok R., Lamprecht W. In: Methoden der enzymatischen Analyse. – Berlin, 1970. – P. 1407-1411.

9. Hohorst H.J. In: Methoden der enzymatischen Analyse. – Berlin, 1970. – P. 1425-1429.

10. Loury O.H., Rosenbroug N.H., Farr A.L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 1. – P. 265-275.

11. Organ G.M. Transplantation of enterocytes utilizing polymer cell constructs to produce an intestine // Transplant. Proc. – 1992. – № 24. – P. 3009-3011.

12. Sasaki R. Hemapoetic Microchimerism In Utero Transplantation of Cultured Cynomolgus Embryonic Stem Cells // Transplantation. – 2005. – **79**, № 1. – P. 32-37.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛИКОЛИЗА В ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТАХ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗРЕЛОМУ РЕЦИПИЕНТУ

О.Е. Мазур

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

Изучали особенности процесса гликолиза в эмбриональной брюшине и коже, пересаженных в рану тонкой кишки зрелого кроля. Установлено, что в ранний послеоперационный период в обеих трансплантированных тканях снижается активность ЛДГ. Содержание лактата и пирувата в трансплантированной брюшине уменьшается, а возрастает кожа растет. Однако пересаженные ткани сохраняют свойственный им эмбриональный метаболизм, возобновляя функциональную активность (в случае эмбриональной брюшины) на протяжении 7-ми дней. Изменения исследуемых показателей эмбриональной кожи, по сравнению с брюшиной, менее выражены. Двухнедельный срок наблюдения характеризуется снижением интенсивности гликолиза, что можно объяснить стабилизацией энергообмена. Через месяц после трансплантации активность гликолиза практически не изменяется, удерживаясь на уровне, несколько ниже от контрольных показателей кишки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликолиз, аллотрансплантация, эмбриональные брюшина и кожа.

RESEARCH OF GLYCOLYSIS ACTIVITY IN EMBRYONIC TRANSPLANTS AFTER ALOTRANSPLANTATION TO A MATURE RECIPIENT

O.Ye. Mazur

LIVV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

The peculiarities of glycolysis process in embryonic peritoneum and skin (which were transplanted to the wound of small intestine of mature rabbit) have been researched. In the early postoperative period the activity of LDH decreases in both transplanted tissues. The contents of lactate and pyruvate in transplanted peritoneum decreases and it increases in skin. However, transplanted tissues keep their peculiar embryonic metabolism and restore functional activity (in case of peritoneum) in 7 days. The changes of researched indices in embryonic skin comparing with peritoneum are less marked. Two-week period of observations is characterized by lowering of glycolysis activity, which can be explained by stabilization of energy exchange. In a month after transplantation the activity of glycolysis almost doesn't change and keeps on a bit lower level than the scheduled indices of intestine.

KEY WORDS: glycolysis, alotransplantation, embryonic peritoneum, embryonic skin.

Отримано 29.08.2005 р.

Адреса для листування: О.Е. Мазур, вул. Личаківська, 47, кв.12, Львів, 79010, Україна.

УДК 616.831-099:546.262.3-31-001.81]-085.224

**ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ
У МОЗКУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГІПОКСИЧНИХ СТАНАХ****О.В. Гриців***ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО*

Вивчено вплив аргініновмісного препарату “глутаргін” на прояви хронічної гіпоксії замкненого простору та хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом. Встановлено, що введення тваринам глутаргін у (по 45 мг/кг маси щура, внутрішньоочеревинно, за 30 хв до моделювання гіпоксії обох типів, щоденно, 7 та 14 діб) характеризується зростанням рівня оксиду азоту, зменшенням вмісту продуктів ліпопероксидації, активацією ферментів антиоксидантної системи та системи мітохондріального дихання у мозку піддослідних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоксія, чадний газ, глутаргін, мозок.

ВСТУП. У зв'язку з погіршенням екології довкілля, зростає кількість патологічних станів, викликаних гіпоксією різного генезу, що призводить до різноманітних функціонально-метаболических порушень головного мозку [8, 14, 20]. Через важкість перебігу та розвиток ускладнень актуальною проблемою залишається пошук засобів корекції гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом [13, 18, 19, 21]. Доведено, що на перебіг гіпоксичних станів різної етіології можуть істотно вплинути зміни синтезу оксиду азоту під впливом його донаторів чи інгібіторів [5, 10, 12]. Поряд із цим, для корекції змін, що виникають при гіпоксії, широко застосовують антигіпоксанти, до яких відносять препарати амінокислот [9, 14, 15]. В останні роки практичного значення набуває глутаргін (препарат, до складу якого входять попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін та амінокислота глутамінова), що зумовлює його застосування при гіпоксичних станах різного генезу [2, 11, 15]. У зв'язку зі зростанням кількості екстремальних станів, особливо у гірничодобувній промисловості, збільшується частота гіпоксії замкненого простору [14]. Тому важливим завданням є вивчення особливостей впливу глутаргін на перебіг гіпоксії, спричиненої чадним газом, та гіпоксії замкненого

простору. Метою даного дослідження було встановлення особливостей впливу цього препарату на метаболічні порушення у мозковій тканині, які виникають при хронічній гіпоксії замкненого простору та гемічній гіпоксії, викликаній монооксидом вуглецю.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 54 щурах-самцях лінії Вістар масою 120-150 г, яких утримували на звичайному харчовому, світловому та температурному режимах віварію. Хронічну гіпоксію замкненого простору (ГЗП) викликали шляхом утримання тварин у замкненому просторі 15 хв щоденно впродовж 7 та 14 діб. Хронічну гемічну СО-гіпоксію (СОГ) спричиняли за допомогою пристрою власної конструкції для інгаляційного затруєння щурів монооксидом вуглецю [11] при концентрації СО 9000 мг/м³ (експозиція – 15 хв, щоденно, 7 та 14 діб). Щоразу за 30 хв до затруєння тварин їм вводили внутрішньоочеревинно глутаргін (ВАТ “Здоров’я”, м. Харків) по 45 мг/кг маси щура. На 8-й та 14-й дні експерименту, через 24 год після останнього епізоду затруєння, тварин декапітували під тіопенталовим наркозом та досліджували у гомогенатах мозку: вміст нітрит-аніона (NO₂⁻) [17] – стабільного метаболіту NO, ТБК-активних продуктів (ТБК) [1], гідропе-

© О.В. Гриців, 2005.

рекисів ліпідів (ГПЛ) [3], активність каталази (КАТ) [6], супероксиддисмутази (СОД) [16], цитохромоксидази (ЦХО) [7], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4]. Результати досліджень обробляли за методом варіаційної статистики на комп'ютері допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 5.0.

РЕЗУЛЬТАТИ й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що при обох видах гіпоксії у гомогенатах мозку піддослідних тварин в обидва терміни дослідження знижується вміст стабільного метаболіту NO – нітрит-аніона: відповідно, на 16 і 22 % при ГЗП та на 15 і 23 % при СОГ (табл. 1). Це узгоджується з даними літератури [10]. Одночасно відбувається зростання кількості продуктів ліпопероксидації: при ГЗП – ГПЛ на 9 та 14 % і ТБК на 18 та 25 %, при СОГ – ГПЛ на 10 і 11 % та ТБК на 16 і 24 % на 8-й та 15-й дні дослідження відповідно. Вказані зміни супроводжуються пригніченням активності антиоксидантних ферментів СОД на 16 і 20 % при ГЗП та на 16 і 17 % при СОГ, а КАТ – на 10 і 17 % при ГЗП та на 13 і 21 % при СОГ (табл. 1). Як при гіпоксії замкненого простору, так і при ураженні тварин чадним газом відбуваються порушення енергозабезпечувальних процесів мітохондрій: зменшується активність ЦХО – на 11 і 15 % при ГЗП та на 14 і 19 % при СОГ, активність СДГ – на 17 і 25 % при ГЗП та на 12 і 10 % при СОГ через 7 та 14 днів гіпоксії відповідно.

За умов застосування при ГЗП глутаргіну відмічено підвищення рівня NO_2^- на 15 та 19 % на 8-й і 15-й дні експерименту (див. табл. 1). Одночасно з активацією синтезу оксиду азоту в мозковій тканині спостерігається зменшення вмісту продуктів переокиснення мембранних ліпідів – ГПЛ на 14 та 17 %, ТБК на 15 та 19 % відповідно до термінів затруєння. Це супроводжується зростанням показників СОД на 14 і 17 % та КАТ на 13 і 15 % відповідно до термінів досліду, що свідчить про відновлення активності ферментів антиоксидантної системи. Вищевказані зміни супроводжуються підвищенням активності ЦХО на 19 та 25 % і СДГ на 20 і 22 %.

На тлі введення глутаргіну при СОГ виникають зміни, аналогічні тим, які відбувалися при ГЗП. У мозковій тканині цієї групи тварин відмічено збільшення вмісту NO_2^- на 17 і 22 %, зменшення рівня продуктів ліпопероксидації – ГПЛ на 12 та 17 %, ТБК на 17 та 21 % з одночасним підвищення активності ферментів антиоксидантної системи – СОД на 20 і 19 % та КАТ на 15 і 20 % на 8-й та 15-й дні дослідження відповідно. Поряд із цим, зростає активність ЦХО на 23 і 20 % та СДГ на 18 та 20 % відповідно (див. табл. 1).

Отже, при застосуванні аргініновмісного препарату “глутаргін”, на тлі активації синтезу оксиду азоту, покращується перебіг обох гіпоксичних станів, що супроводжується зменшенням інтенсивності процесів переокиснення мембранних ліпідів, зростанням активності

Таблиця 1 – Деякі показники системи ПОЛ, активності ферментів антиоксидантної та мітохондріальної систем при ГЗП та СОГ на тлі застосування глутаргіну ($M \pm m$)

Показник	ТБК, ммоль/л	ГПЛ, ум. од./ кг 10^3	СОД, ум. од./кг	КАТ, кат/кг	ЦХО, ммоль/ (хв·кг)	СДГ, ммоль/ (хв·кг)	NO_2^- мкмоль/кг	
Інтактні	7,88±0,11	8,50±0,04	2,22±0,07	5,36±0,06	10,31±0,12	4,15±0,17	2,94±0,07	
ГГ	7 днів	9,33±0,13 $p_1 < 0,001$	9,25±0,05 $p_1 < 0,001$	1,88±0,06 $p_1 < 0,05$	4,82±0,04 $p_1 < 0,001$	9,18±0,04 $p_1 < 0,001$	3,44±0,12 $p_1 < 0,05$	2,47±0,06 $p_1 < 0,01$
	14 днів	9,81±0,15 $p_1 < 0,001$	9,71±0,05 $p_1 < 0,001$	1,78±0,08 $p_1 < 0,01$	4,45±0,03 $p_1 < 0,001$	8,78±0,05 $p_1 < 0,001$	3,12±0,07 $p_1 < 0,01$	2,29±0,11 $p_1 < 0,01$
ГГ + глутаргін	7 днів	7,93±0,17 $p_2 < 0,001$	7,95±0,10 $p_2 < 0,001$	2,14±0,04 $p_2 < 0,05$	5,43±0,06 $p_2 < 0,001$	10,90±0,09 $p_2 < 0,001$	4,13±0,07 $p_2 < 0,01$	2,84±0,08 $p_2 < 0,01$
	14 днів	7,98±0,13 $p_2 < 0,001$	8,08±0,10 $p_2 < 0,001$	2,09±0,09 $p_2 < 0,05$	5,12±0,09 $p_2 < 0,001$	10,95±0,07 $p_2 < 0,001$	3,80±0,10 $p_2 < 0,01$	2,72±0,06 $p_2 < 0,05$
СОГ	7 днів	10,47±0,14 $p_2 < 0,001$	10,11±0,05 $p_2 < 0,001$	1,58±0,09 $p_2 < 0,05$	4,18±0,06 $p_2 < 0,001$	7,87±0,06 $p_2 < 0,001$	3,04±0,10 $p_2 < 0,05$	2,10±0,07 $p_2 < 0,01$
	14 днів	11,61±0,10 $p_2 < 0,001$	11,04±0,03 $p_2 < 0,001$	1,47±0,06 $p_2 < 0,05$	3,49±0,06 $p_2 < 0,001$	7,09±0,04 $p_2 < 0,001$	2,81±0,09 $p_2 < 0,05$	1,76±0,07 $p_2 < 0,01$
СОГ+ глутаргін	7 днів	8,67±0,14 $p_3 < 0,001$	8,87±0,11 $p_3 < 0,001$	1,89±0,06 $p_3 < 0,05$	4,79±0,04 $p_3 < 0,001$	9,69±0,28 $p_3 < 0,001$	3,60±0,09 $p_3 < 0,01$	2,46±0,08 $p_3 < 0,05$
	14 днів	9,21±0,30 $p_3 < 0,001$	9,12±0,26 $p_3 < 0,001$	1,74±0,08 $p_3 < 0,05$	4,18±0,04 $p_3 < 0,001$	8,53±0,11 $p_3 < 0,001$	3,37±0,08 $p_3 < 0,01$	2,16±0,06 $p_3 < 0,01$

Примітка. p_1 – різниця достовірна відносно групи інтактних тварин;
 p_2 – різниця достовірна відносно групи тварин з ГЗП;
 p_3 – різниця достовірна відносно групи тварин з СОГ.

ферментів антиоксидантної системи та електронотранспортного ланцюга мітохондрій.

ВИСНОВКИ. 1. Хронічна гіпоксія замкненого простору та хронічна гемічна гіпоксія, викликана монооксидом вуглецю, характеризуються зменшенням синтезу оксиду азоту в мозковій тканині, зростанням процесів перекислення мембранних ліпідів, зниженням активності антиоксидантної системи та пригніченням енергозабезпечувальних процесів мітохондрій.

2. Глутаргін, до складу якого входить попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін, при введенні його тваринам з хронічною гіпоксією замкненого простору та хронічною гемічною гіпоксією, спричиненою чадним газом, зменшує негативні прояви гіпоксичного впливу. На тлі зростання синтезу оксиду азоту в мозку зменшується вміст продуктів ліпопероксидації, зростає активність ферментів антиоксидантної системи та електронотранспортного ланцюга мітохондрій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 85-88.
3. Онуфриев М.В., Степаничев М.Ю., Митрохина О.С., Моисеева Ю.В. и др. Влияние окислительного стресса на активность синтазы оксида азота мозга in vivo и in vitro / Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1999 – **85**, № 4. – С. 531-538.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
5. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-212.
6. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // Успехи физиологич. наук. – 2003. – **34**, № 2. – С. 33-45.
7. Посохова К.А., Буковська В.В., Кліщ І.М., Олещук О.М. Зміни деяких біохімічних показників при важкій гемічній гіпоксії, викликаній інгаляцією монооксиду вуглецю // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – Вип. 7. – С. 139.
8. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / За ред. В.Н. Ореховича – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
9. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // БЭБИМ. – 1997. – **124**, № 9. – С. 244-253.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
11. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигиппоксанта // Эксперимент. и клинич. фармакология. – 2001. – **64**, № 3. – С. 76-80.
12. Пат. 55682 А. Україна, МПК G09B23/28. Пристрій для інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю / К.А. Посохова, В.В. Буковська, О.В. Гриців, В.В. Дем'яненко. – 2002043461; Заявл. 25.04.2002; Опубл. 15.04.2003, Бюл. № 4. – 2 с.
13. Посохова К.А., Буковська В.В. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за умов гострої циркуляторно-гемічної гіпоксії // Буков. медичний вісник. – 2002. – **6**, № 3. – С. 185-190.
14. Сандене Сарр, Розанов А.Я. Защитный эффект и катаболизм L-аланина и L-глутамата у крыс в условиях замкнутого пространства // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 4. – С. 53-56.
15. Чайка Л.О. Лікарські засоби на основі амінокислот – перспективний напрямок наукових розробок ДНЦЛЗ і виробництва фармацевтичної компанії “Здоров’я” // Збірник наук.-практ. конференції “Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки”. – Харків, 2003. – С. 10-16.
16. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
17. Green L.S., David A.W., Glogovski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids // *Analyt. Biochem.* – 1982. – **126**, № 1. – P. 131-138.
18. Ernst A., Librak J. Carbon monoxide poisoning // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 26. – P. 1603-1608.
19. Hardy K.R., Thom S.R. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning // *J. Toxicol.*

Clin. Toxicol. – 1994. – **32**, № 6. – P. 613-629.

20. Horner J.M. Anthropogenic emissions of carbon monoxide // Rev. Environ. Health. – 2000. –

15, № 3. – P. 289-298.

21. Omaye S.T. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity // Toxicology. – 2002. – **15**, № 2. – P. 531-538.

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА НЕКОТОРЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗГЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

О.В. Грицив

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучено влияние аргининсодержащего препарата "Глутаргин" на проявления хронической гипоксии замкнутого пространства и хронической гемической гипоксии, вызванной угарным газом. Установлено, что введение животным глутаргина (по 45 мг/кг массы крысы, внутривентриально, за 30 мин до моделирования гипоксии обоих типов, ежедневно, 7 и 14 суток) характеризуется возрастанием уровня оксида азота, уменьшением содержания продуктов липопероксидации активацией ферментов антиоксидантной системы и системы митохондриального дыхания в ткани мозга подопытных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксия, угарный газ, глутаргин, мозг.

THE EFFECT OF GLUTARGINE ON METABOLIC PROCESSES IN THE BRAIN AT CHRONIC HIPOXIC STATES

O.V. Hrytsiv

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The influence of arginine-containing drug "Glutargine" on the manifestations of chronic hypoxia of closed space and chronic haemic hypoxia, caused by carbon monoxide has been studied. The injection of glutargine to animals (45 mg/kg of body weight, intraperitoneal, 30 min before the modeling of hypoxia of both types, every day, during 7 and 14 days) is accompanied with increasing of nitricoxide level, activation of the enzymes of antioxidant and energy-supplying systems, depression of lipid peroxidation processes in the brain of experimental animals.

KEY WORDS: hypoxia, carbon monoxide, glutargine, brain.

Отримано 13.07.2005 р.

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

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

СЕЗОННА АДАПТАЦІЯ ДО ХОЛОДУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ЗАГОСТРЕННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгина

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

Вивчено сезонні зміни арахідонової кислоти у ліпідах ЛПНГ сироватки крові, частоти серцевих скорочень і значень артеріального тиску (підвищення взимку і зниження влітку) у хворих на стенокардію. Отримані дані необхідні для кращого розуміння механізмів і профілактики ішемічної хвороби серця.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стенокардія, арахідонова кислота, ліпопротеїни низької густини, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск.

ВСТУП. Широкомасштабні дослідження населення Крайньої Півночі Росії продемонстрували залежність холодової адаптації від зміни переважних субстратів фосфорилування і першочергового використання для енергозабезпечення насичених жирних кислот (ЖК) як більш енергетично вигідних порівняно з глюкозою. Ці процеси контролюються, головним чином, взаємодією катехоламінів, кортикостероїдів та інсуліну. Кортикостероїди та інсулін регулюють вуглеводно-ліпідний обмін як контргормони системи “ліпопротеїнліпаза–гормоночутлива ліпаза” і ключові ферменти гліколізу. Катехоламіни посилюють жиромобілізуючий ефект у відповідь на різні стресові фактори, наприклад зниження температури зовнішнього середовища. У результаті в периферичній крові зростає рівень ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), вільних жирних кислот (ВЖК), холестерину (ХС) і знижується рівень глюкози [3, 6].

Метою наших досліджень було вивчення сезонної адаптації до холоду як фактора ризику загострення ішемічної хвороби серця (ІХС) методом газорідинної хроматографії (ГРХ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ Обстежено 36 хворих на ІХС (середній вік – (65,5±3,5) року, 20 жінок і 10 чоловіків) у літній та зимовий періоди госпіталізації. Їх поділили на дві групи: зі стенокардією ФК III (1-ша група) та зі стенокардією ФК III і початковими проявами цукрового діабету 2 типу з легким перебігом (2-га група). Як контрольну групу обстежено 10 здорових осіб того ж віку. Підготовку біологічного матеріалу, отриманого в умовах клініки, до газохроматографічного аналізу жирнокислотного складу ліпідів ЛПНГ сироватки крові здійснювали за методикою [2].

© О.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгина – к.техн.н., 2005.

У спектрі жирних кислот ліпідів ЛПНГ було ідентифіковано 5 найбільш інформативних ЖК: пальмітинову (C_{16:0}), стеаринову (C_{18:0}), олеїнову (C_{18:1}), лінолеву (C_{18:2}), арахідонову (C_{20:4}). Кількісну оцінку ЖК ліпідів ЛПНГ проводили методом нормування площин піків метильованих ЖК і визначали їх вміст (у відсотках).

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

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Активация симпатно-адреналової системи і викид катехоламінів клінічно проявляються збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС) і підвищенням артеріального тиску (АТ). У 1-й групі хворих госпіталізованих у зимовий період, ЧСС була достовірно вищою від такої в пацієнтів госпіталізованих у літній період ((77,5±1,4) проти (64,2±1,3) уд./хв., p<0,05), так само, як і систолічний АТ ((167,1±2,4) проти (144,5±2,2) мм рт. ст., p<0,05). Взимку 92 % хворих було госпіталізовано за екстремними показаннями з проявами дестабілізації стенокардії (почастішання нападів, збільшення дози нітрогліцерину для їх припинення, зниження толерантності до фізичних навантажень), тоді як влітку 83 % пацієнтів госпіталізовано планово для обстеження. Вміст цукру в крові взимку складав (4,3±0,1) ммоль/л, а влітку – (4,1±0,1) ммоль/л, що не відрізняється від норми.

У 2-й групі хворих госпіталізованих влітку, ЧСС ((76,7±1,5) уд./хв) достовірно не відрізнялась від такої у госпіталізованих взимку ((77,0±1,6) уд./хв), але в обох випадках була вірогідно вищою, ніж у 1-й групі пацієнтів, госпіталізованих влітку (p<0,05). Такі ж відмінності спостерігались і відносно систолічного АТ (у 2-й групі влітку – (162±2,5) проти

(166,5±2,3) взимку (p<0,05), проти (144,5±2,2) мм рт. ст. в 1-й групі госпіталізованих влітку (p<0,05)). У 2-й групі за екстремими показаннями влітку госпіталізовано 83 % хворих, але госпіталізації зумовлені швидше не чіткими клінічними ознаками дестабілізації стенокардії, а неспецифічним дискомфортом початкової гіперглікемії (вміст цукру в крові – (7,2±0,5) ммоль/л). У зимовий період екстремі госпіталізації складала 33 % (вміст цукру в крові – (4,3±0,7) ммоль/л).

Жирнокислотні спектри ліпідів ЛПНГ в обстежених групах хворих (табл. 1 і 2) характеризуються підвищенням ненасиченості в зимовий період за рахунок арахідонової кислоти (АК), чому може сприяти її функціональна блокада [4], але, очевидно, значну роль відіграє тривала активація симпато-адреналової системи. Мінімальний рівень АК у 1-й групі влітку асоційований з мінімальними ЧСС і систолічним АТ. Хоча у 2-й групі влітку рівень АК також невисокий, активація симпато-адреналової системи, очевидно, була нетривалою, але супроводжувалась збільшенням вмісту цукру в крові, що зумовило клінічні порушення. Приймання β-блокаторів протягом 2-х тижнів суттєво не змінило рівень АК, хоча ЧСС і АТ знизились протягом першої доби, що свідчить про тривалу післядію активації катехоламінів щодо ліполізу.

Стабільне посилення жиромобілізуючого ефекту забезпечується тривалою активацією

симпато-адреналової системи і призводить до перевантаження ЛПНГ легкоокиснюваними поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК). Крім того, в 1-й групі абсолютна кількість нейтрофілів взимку – 3509±33/мл була достовірно вищою від літньої – 3043±19/мл (p<0,05), у 2-й групі абсолютна кількість нейтрофілів взимку – 3773±25/мл також була вірогідно більшою від такої влітку – 3127±26/мл (p<0,05). Реакція респираторного вибуху в нейтрофілах посилює перекисне окиснення ліпідів у ЛПНГ, чому сприяють підвищення рівня самих ЛПНГ і перевантаженість їх АК. Модифіковані ЛПНГ захоплюються макрофагами, які не гідролізують холестеролоарахидонати, утворюють пінисті клітини й “атакують” атеросклеротичні бляшки. Заповнення ліпідного ядра бляшки значною кількістю рідких холестеролоарахидонатів може призвести навіть до її дестабілізації, але в кожному разі посилює атерогенез. При супровідній активації симпато-адреналової системи, що супроводжується збільшенням ЧСС і АТ, закономірно проявляється клініка загострення стенокардії.

Таким чином, на тлі блокади апоВ-100-ендоцитозу ЛПНГ, яка лежить в основі патогенезу атеросклерозу [5], сезонне перевантаження транспортних ліпопротеїнів полієновими ЖК буде посилювати окиснювальну модифікацію ЛПНГ, що виводить останні з активного метаболізму в атеросклеротичні бляшки, чим поглиблює внутрішньоклітинний дефіцит

Таблиця 1 – **Сезонна динаміка жирнокислотних спектрів (%) ліпідів ЛПНГ сироватки крові у хворих на ІХС**

ЖК	Літня госпіталізація		Зимова госпіталізація	
	Хворі, n=12	Здорові, n=8	Хворі, n=12	Здорові, n=8
C _{16:0}	29,8±1,3	33,9±2,1	24,4±0,9	38,9±2,1
C _{18:0}	14,4±0,8	11,3±0,7	9,4±1,8	10,3±0,7
C _{18:1}	18,3±2,8	15,3±0,9	11,9±1,4	15,3±0,9
C _{18:2}	26,6±1,0	23,3±2,1	15,4±1,6	22,4±2,1
C _{20:4}	9,0±0,7	15,1±2,6	38,3±0,7*	12,6±1,6#
Сума нас. ЖК	46,1±1,5	45,1±1,7	33,6±1,9	49,3±1,7
Сума ненас. ЖК	53,9±1,5	54,9±1,7	66,4±1,9	50,7±1,7
Сума ПНЖК	35,6±1,9	39,5±2,2	54,1±2,8	35,4±2,2

Примітка: * – достовірна різниця (p<0,01) між групами хворих, обстежених влітку і взимку, # – достовірна різниця (p<0,01) між групами хворих і контролем, обстежених одночасно.

Таблиця 2 – **Сезонна динаміка жирнокислотних спектрів (%) ліпідів ЛПНГ сироватки крові у хворих на ІХС з цукровим діабетом**

ЖК	Літня госпіталізація		Зимова госпіталізація	
	Хворі, n=12	Здорові, n=8	Хворі, n=12	Здорові, n=8
C _{16:0}	29,7±2,5	33,9±2,1	27,8±2,4	38,9±2,1
C _{18:0}	12,95±0,80	11,3±0,7	11,1±0,7	10,3±0,7
C _{18:1}	15,2±0,8	15,3±0,9	13,5±0,1	15,3±0,9
C _{18:2}	25,9±1,7	23,3±2,1	22,3±1,0	22,4±2,1
C _{20:4}	12,2±0,8	15,1±2,6	25,0±0,9*	12,6±1,6#
Сума нас. ЖК	46,6±0,5	45,1±1,7	39,0±0,9	49,3±1,7
Сума ненас. ЖК	54,3±0,5	54,9±1,7	61,0±0,9	50,7±1,7
Сума ПНЖК	38,1±0,6	39,5±2,2	47,7±1,6	35,4±2,2

Примітка: * – достовірна різниця (p<0,05) між групами хворих, обстежених влітку і взимку; # – достовірна різниця (p<0,05) між групами хворих і контролем, обстежених одночасно.

ПНЖК. Дані процеси, у свою чергу, можуть пояснювати статистичні дослідження, що свідчать про значне збільшення смертності від ІХС у холодний період року [1].

ВИСНОВКИ. 1. Посилення жиромобілізуючого ефекту катехоламінів призводить до активації ліполізу тригліцеридного ядра ЛПНГ і виходу ВЖК у плазму крові для енергозабезпечення. Причому при цукровому діабеті не-

ефективність використання глюкози як субстрату енергозабезпечення зумовлює посилене включення в енергообмін ВЖК.

2. Значне збільшення вмісту АК у жирнокислотному спектрі ЛПНГ внаслідок тривалого інтенсивного ліполізу їх тригліцеридного ядра за умов постійної сезонної активації симпатoadrenalової системи і підвищеного рівня ЛПНГ у плазмі через блокаду ендцитозу може бути прогностичним фактором сезонного загострення ІХС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гимоян Л.Г. Сезонные колебания частоты смертей от цереброваскулярных заболеваний и инфаркта миокарда // Укр. кардиол. журнал. – 2004. – № 2. – С. 68-72.

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

3. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. – Л.: Медицина. Ленингр. отд., 1978. – 191 с.

4. Пилипчак Е.М., Гирина О.Н., Брюзгина Т.С. Сезонные особенности соотношений жирных кислот липидов сыворотки крови у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Клини. лаб. диагностика. – 2004. – № 6. – С. 17-19.

5. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот // Вестник РАМН. – 2001. – № 5. – С. 48-53.

6. Хаскин В.В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду.: – Новосибирск: Наука, 1975. – 200 с.

СЕЗОННАЯ АДАПТАЦИЯ К ХОЛОДУ КАК ФАКТОР РИСКА ОБОСТРЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е.М. Пилипчак, Т.С. Брюзгина.

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

Резюме

Изучены сезонные изменения арахидоновой кислоты в липидах ЛПНП сыворотки крови, частоты сердечных сокращений и значений артериального давления (повышение зимой и снижение летом) у больных стенокардией. Полученные данные необходимы для лучшего понимания механизмов и профилактики ишемической болезни сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стенокардия, арахидоновая кислота, липопротеины низкой плотности, частота сердечных сокращений, артериальное давление.

SEASONAL COLD ADAPTATION AS A RISK-FACTOR OF EXACERBATION OF ISCHEMIC HEART DISEASE

O.M. Pylypchak, T.S. Bryusgina

NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY O.O. BOHOMOLETS, KYIV

Summary

This study demonstrates seasonal changes of arachidonic acid level in low-density lipoproteins of blood serum, heart rate and blood pressure values (with a peak in the winter and a trough in the summer) in the patients with angina pectoris. Further research is needed for better understanding the mechanisms and prevention the coronary heart disease.

KEY WORDS: angina pectoris, arachidonic acid, low-density lipoproteins, heart rate, arterial blood pressure.

Отримано 14.04.2005 р.

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

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ПОХІДНИХ ОКСИДУ АЗОТУ В КОНСЕРВОВАНІЙ КРОВІ ДОНОРІВ НА ЕТАПАХ ЗБЕРІГАННЯ ПРИ ПОЗИТИВНИХ ТЕМПЕРАТУРАХ

П.М. Малиш², І.О. Комаревцева¹, О.М. Клімочкіна¹,
В.Я. Гусакова², М.В. Золотаревська²
ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ¹
ЛУГАНСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ЦЕНТР КРОВІ²

Досліджували зміну продукції оксиду азоту (NO) в еритроцитах крові донорів, консервованої найбільш поширеними в Україні рецептурами "CPDA-1" та "Глюгіцир" ("ГГЦ"), протягом 42-х діб з моменту заготівлі. Утворення NO в еритроцитах донорської консервованої крові, заготовленої на "CPDA-1", порівняно з кров'ю, стабілізованою "ГГЦ", до 21-ї доби зберігання проходило інтенсивніше, що свідчить про більш ефективний антиоксидантний захист даних еритроцитів за рахунок нейтралізації вільних радикалів. З 21-ї до 42-ї доби спостерігаються зменшення продукції NO в консервованих еритроцитах, його прооксидантні ефекти, надмірне утворення пероксинітритів, які спричиняють незворотні ушкодження і загибель еритроцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемоконсервант, рецептури "Глюгіцир", "CPDA-1", еритроцити, оксид азоту, антиоксидантний захист, пероксинітрит.

ВСТУП. Метою дослідження був вибір гемоконсерванта, що дозволив би максимально довго зберігати фізіологічну повноцінність та збільшувати тривалість життя донорських еритроцитів.

Під час зберігання в клітинах консервованої донорської крові внаслідок гіпоксії та неповноцінного тканинного дихання посилюються процеси вільнорадикального окиснення. Оксид азоту (NO) може зв'язувати супероксиданіон O_2^- з утворенням пероксинітриту ($ONOO^-$), тим самим відіграючи роль захисного антиоксидантного фактора. Гемоглобін еритроцитів також може забезпечити захист від дії вільних радикалів, виконуючи функцію внутрішньоклітинного антиоксиданта, за рахунок здатності зв'язувати NO з утворенням комплексів з гемовим залізом. У випадках, коли кількість NO невелика, прооксидантні ефекти $ONOO^-$ пригнічуються антиоксидантною функцією NO; за умов надмірного утворення пероксинітриту реалізується прооксидантний ефект NO, оскільки надлишок пероксинітриту викликає деструкцію багатьох ферментних і структурних систем еритроцитів [1, 4, 5].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідженню підлягали 90 зразків еритроцитів крові групи O(I) донорів-чоловіків у віком 20-36 років у

© П.М. Малиш – к.мед.н, І.О. Комаревцева – д.мед.н., проф., О.М. Клімочкіна – к.мед.н., В.Я. Гусакова, М.В. Золотаревська, 2005.

подвійних контейнерах з полівінілхлориду (ПВХ) одноразового використання з консервантами "CPDA-1" виробництва ZPSM "RAVIMED" (Польща), "Глюгіцир" (далі "ГГЦ") виробництва ВАТ "Синтез" (м. Курган, Росія).

Розподіл консервованої крові на клітинну масу і плазму проводили з використанням центрифуги PC-6 відповідно до Інструкції з фракціонування донорської крові на її компоненти (плазма, еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) та їх консервування, затвердженої наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999 р.

Еритроцити, що були стабілізовані вищевказаними гемоконсервантами, відмивали три рази 0,9 % розчином натрію хлориду. За допомогою камери Горяєва підраховували кількість клітин в 1 мл кожного пробного зразка відмитих еритроцитів та доводили до $(6,5 \pm 0,5) \cdot 10^{12}/л$ 0,9 % розчином натрію хлориду.

Продукцію нітритів (NO_2) та нітратів (NO_3) у відмитих еритроцитах, стабілізованих обома рецептурами, досліджували фотометричним методом за допомогою реактиву Гріса на спектрофотометрі СФ-46 виробництва Ленінградського оптико-механічного об'єднання при довжині хвилі 540 нм.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У ході проведених досліджень на 1-14 доби зберігання консервованої донорської крові відзначало посилене утворення NO еритроцитами шляхом активації індуцибельної NO-синтази за гіпо-

кисичних умов. Таким чином, реалізувався антиоксидантний ефект L-аргінін-NO-системи. Надлишок синтезованого NO може нейтралізуватися гемоглобіном [1].

Рівень нітритів (NO_2^-) і нітратів (NO_3^-) у 1-шу добу зберігання в еритроцитах, стабілізованих "ГГЦ", був вищий порівняно з "CPDA-1": 0,0606/109,83 та 0,054/68,3 ммоль/мл відповідно (рис. 1, 2). Даний факт може свідчити про більш інтенсивне утворення неповноцінних змінених форм еритроцитів та значні функціональні розлади в цих еритроцитах у момент пошкодження клітин при їх заготівлі [2], що призводить до підвищення продукції NO з метою активації антиоксидантного захисту.

Зниження продукції NO на 7-14 доби (рис. 1, 2) еритроцитами консервованої крові, стабілізованої "ГГЦ", вказує на недостатню антиоксидантну дію L-аргінін-NO-системи та більш виражене ушкодження структурних компонентів клітин. В еритроцитах, стабілізованих "CPDA-1", у даний період спостерігалось плавне, рівномірне зростання утворення NO, рівень якого був вищий, ніж стабілізованих "ГГЦ", що свідчить про більш повноцінне функціонування антиоксидантної NO-системи та ефективнішу нейтралізацію утворених вільних радикалів у "CPDA-1"-стабілізованих еритроцитах [3].

На 21-шу добу зберігання консервованої донорської крові в еритроцитах різко зріс вміст метаболітів NO (рис. 1, 2), що особливо було виражено в еритроцитах, стабілізованих "CPDA-1". Це вказує на максимальне напруження антиоксидантної функції NO. Оскільки гемоглобін не здатний інактивувати значні концентрації NO, оксид азоту перестає виконувати антиоксидантний захист, і реалізується його прооксидантна функція за рахунок надлишкового утворення пероксинітритів [1, 5, 6].

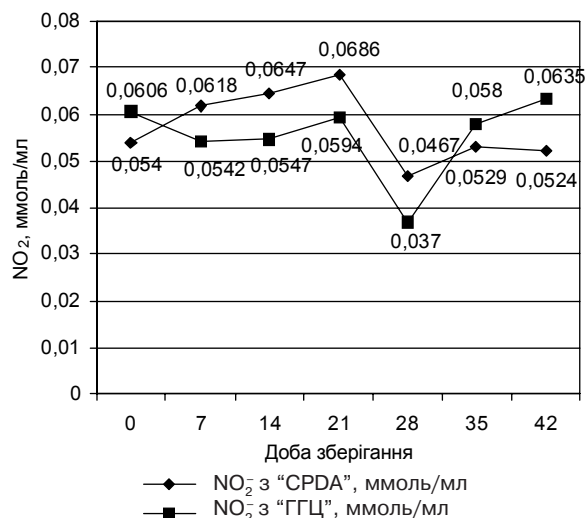


Рис. 1. Значення NO_2^- в еритроцитах консервованої крові в різні строки зберігання.

Зниження рівня NO в еритроцитах на 28-42 доби зберігання зумовлене дефіцитом субстрату L-аргініну в трансфузійному середовищі та надлишковим споживанням NO за умов збільшеного утворення вільних радикалів [3].

ВИСНОВКИ. 1. NO, що синтезується в консервованих донорських еритроцитах, здатний виконувати антиоксидантні захисні функції тільки до 21-ї доби зберігання крові, консервованої обома рецептурами.

2. Зниження вмісту метаболітів NO, яке відбувається з 21-ї доби зберігання консервованої крові, може свідчити про пригнічення антиоксидантної функції NO внаслідок утворення пероксинітритів, що призводить до структурно-функціональних змін в еритроцитах та зниження їх життєздатності.

3. Більша кількість утвореного NO у всі строки зберігання в еритроцитах донорської крові, що стабілізована гемоконсервантом "CPDA-1", порівняно з "ГГЦ"-стабілізованими еритроцитами, означає кращу адаптацію даних еритроцитів до окиснювального стресу за умов консервації шляхом реалізації захисної антиоксидантної функції NO.

4. "CPDA-1" не є ідеальним гемоконсервантом, оскільки строк придатності консервованої донорської крові, стабілізованої даною рецептурою, становить 35 днів, а вже з 21-ї доби спостерігається зниження продукції NO, що означає послаблення антиоксидантного захисту еритроцитів за рахунок надмірного споживання NO для утворення пероксинітритів. Це викликає незворотні пошкодження та загибель еритроцитів.

Тому вважаємо доцільним продовжити пошук більш ефективного гемоконсерванта, який здатний довгостроково зберігати життєдіяльність і функціональні властивості еритроцитів.

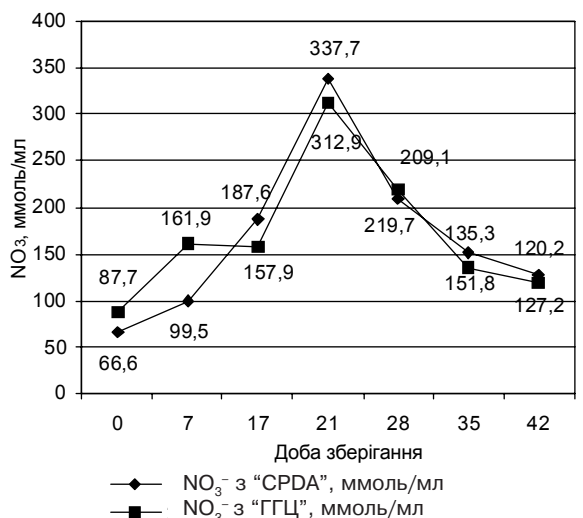


Рис. 2. Значення NO_3^- в еритроцитах консервованої крові в різні строки зберігання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // Усп. физиол. наук. – 2003. – **34**, № 2. – С. 33-45.
2. Малиш П.М., Орлова О.А., Комаревцева І.О. Вивчення фізико-хімічних процесів в еритроцитах консервованої крові на етапах зберігання при позитивних температурах // Укр. мед. альманах. – 2004. – **7**, № 6. – С.100-102.
3. Моисеева О.Н., Александрова Л. А., Емельянов И.В. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2003. – **9**, № 6. – С. 9-12.
4. Острахович Е.А., Илич-Стоянович О., Афанасьев И.Б. Активные формы кислорода и азота в клетках крови у больных ревматоидным артритом: эффект лазерной терапии // Вестник РАМН. – 2003. – № 5. – С. 23-27.
5. Рябов Г.А., Азизов Ю.М. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 1. – С. 8-13.
6. Трахтенберг И. Молекула века: эволюция представлений // Nature. – 2001. – С. 411-412, 414.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИДА АЗОТА В КОНСЕРВИРОВАННОЙ КРОВИ ДОНОРОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ХРАНЕНИЯ ПРИ ПОЗИТИВНЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

П.Н. Малыш², И.А. Комаревцева¹, Е.М. Климочкина¹, В.Я. Гусакова², М.В. Золотаревская²
ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ¹
ЛУГАНСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР КРОВИ²

Резюме

Исследовали изменение продукции оксида азота (NO) в эритроцитах крови доноров, консервированной наиболее распространенными в Украине рецептурами "CPDA-1" и "Глюгисир" "ГГЦ", на протяжении 42 суток с момента заготовки. Образование NO в эритроцитах донорской консервированной крови, заготовленной на "CPDA-1", по сравнению с кровью, стабилизированной "ГГЦ", до 21 суток хранения происходило более интенсивно, что свидетельствует о более эффективной антиоксидантной защите данных эритроцитов за счет нейтрализации свободных радикалов. С 21-х по 42-е сутки наблюдаются уменьшение продукции NO в консервированных эритроцитах, его прооксидантные эффекты, избыточное образование пероксинитритов, которые вызывают необратимые повреждения и гибель эритроцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемоконсервант, рецептуры "Глюгисир", "CPDA-1", эритроциты, оксид азота, антиоксидантная защита, пероксинитрит.

RESEARCH OF NITRIC OXIDE DERIVATIVES LEVEL IN PRESERVED DONATED BLOOD ON THE STAGES OF THEIR STORAGE AT POSITIVE TEMPERATURE

P.M. Malysh², I.O. Komarevtseva¹, O.M. Klimochkina¹, V.Y. Gusakova², M.V. Zolotarevska²
LUHANSK STATE MEDICAL UNIVERSITY¹
LUHANSK REGIONAL BLOOD CENTRE²

Summary

Changes of nitric oxide production in erythrocytes of donated blood preserved by the most wide-spread in Ukraine "CPDA-1" and "Glughytsir" prescriptions in 42 days since moment of taking, have been studied. Formation of NO in erythrocytes of donated preserved blood, prefabricated by means of "CPDA-1" in comparison with blood, stabilized by "Glughytsir" before the 21-st day of storage occurred more intensively, that allows to make the conclusion about more efficient antioxidant defence of erythrocytes due to neutralizations of free radicals. From the 21-st to 42-nd day of storage prooxigenal effects of nitric oxide, surplus formation of peroxynitrites, which cause the inconvertible damages and destruction of the erythrocytes are observed.

KEY WORDS: blood-preserving agent, prescriptions "Glughytsir", "CPDA-1", erythrocytes, nitric oxide, antioxidant defence, peroxynitrite.

Отримано 16.05.2005 р.

Адреса для листування: П.М. Малиш, Луганський обласний центр крові, вул. Оборонна, 1а, Луганськ, 91016, Україна.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО (*AGROPYRON REPENS L.*)

Н.І. Ткачук, С.М. Марчишин, Л.С. Цибульська,
І.С. Дахим, О.Б. Калушка

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Експериментально доведено антимікробну активність біологічно активних речовин екстрактів кореневищ і коренів та трави пирію повзучого на культури *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. Екстракти пирію повзучого не впливають на культури *Proteus vulgaris* і *Staphylococcus aureus*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антимікробна активність, пирій повзучий, екстракт.

ВСТУП. Згідно з літературними даними, 87-90 % біологічно активних речовин вищих рослин мають антимікробні властивості [1]. Серед них і рослини родини Злакові.

У народній медицині багатьох країн світу при лікуванні фурункульозу, золотухи, скрофульозу, комплексному лікуванні екземи, нейродерміту, кропивниці, колагенозів та багатьох інших захворювань шкіри використовується один із представників родини Злакові – пирій повзучий (*Agropyron repens L.*) [7]. Відваром пирію полощуть ротову порожнину при запаленні слизової оболонки, з відвару і соку роблять примочки при молочниці [6]. Цілющі ванни з відваром пирію корисні при діатезі, геморої та рахіті [4].

Метою наших досліджень було вивчення антимікробної дії екстрактів кореневищ і коренів та трави пирію повзучого на мікроорганізми, які мають різні біологічні властивості (морфологію, ступінь патогенності, зв'язок з біотопами тощо). Для дослідів відібрали *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*.

Staphylococcus aureus (золотистий стафілокок) – грам-позитивні коки, які широко розповсюджені у навколишньому середовищі, колонізують шкіру та поверхню слизових оболонок людини і тварин, є одними з основних збудників гнійно-запальних і септичних уражень

людини, відіграють значну роль у розвитку шпитальних інфекцій [2].

Pseudomonas aeruginosa (синьогнійна паличка) – грамнегативна паличка, яка не утворює спор. Вона знаходиться у ґрунті, воді й рослинах. Виділяється з кишечника 5 % здорових осіб та 30 % госпіталізованих пацієнтів. *Pseudomonas aeruginosa* тривалий час зберігається у розчинах, наприклад, у тих, які використовуються у практичній медицині для зберігання контактних лінз, катетерів тощо. Синьогнійна паличка викликає до 15-20 % всіх внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема третину всіх уражень сечостатевої системи в урологічних хворих, 20-25 % гнійних хірургічних інфекцій. Ризик розвитку інфекції, викликаной синьогнійною паличкою, суттєво зростає у хворих з порушеннями бар'єрних систем та факторів резистентності [8].

Escherichia coli (кишкова паличка) – грамнегативна, рухома, споронеутворююча бактерія, широко розповсюджена у природі. Кишкові палички знаходяться у ґрунті, воді, на рослинах, входять до складу мікробних асоціацій кишечника людини та тварин. За останні 20-30 років суттєво зросло їх значення в патології людини, особливо у виникненні опортуністичних інфекцій (септицемій, гастроентеритів, інфекцій сечостатевого шляху, менінгітів тощо) [3].

Proteus vulgaris (вульгарний протеї) – грамнегативна, рухома, споронеутворююча паличка, яка знаходиться у кишечнику багатьох видів

хребетних та безхребетних тварин, ґрунті, стічних водах. Деякі види викликають інфекції сечовидільної системи у людини, харчові токсикоінфекції, вторинні септичні ураження у пацієнтів з опіками і після хірургічних втручань [2].

Bacillus subtilis (сінна паличка) – грампозитивний, спороутворюючий анаероб, що виділяється з ґрунту, води і повітря. Інколи ці бактерії викликають шпитальні ураження у людей: пневмонії, септицемії, ендокардити, менінгіти тощо. Розвитку захворювань у людини сприяє широка розповсюдженість бактерій і висока стійкість їх спор до різноманітних впливів [3].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Визначення антимікробної дії екстрактів пирію повзучого ми проводили на щільному поживному середовищі шляхом посіву “суцільним газоном” визначеної кількості добової культури бактерій та внесення у попередньо зроблені в агарі луночки по 0,2 мл екстрактів. Середовища з посівами поміщали на одну добу в термостат, де при температурі 37 °С відбувалось культивування мікроорганізмів. Враховуючи здатність рослинних екстрактів до дифузії в агар, їх антимікробну дію визначали за наявністю зони відсутності росту бактерій навколо луночок [5].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень свідчать про те, що екстракти пирію

повзучого проявляють антимікробну дію на три з п'яти взятих штамів бактерій.

З даних, наведених у таблиці 1, видно, що найбільш виражену антимікробну активність проявляють екстракти кореневищ і коренів та трави пирію повзучого на культуру *Bacillus subtilis* (зона відсутності росту – 16,3 і 17,7 мм); менш виражену – на культуру *Pseudomonas aeruginosa* (зона відсутності росту – 12,7 і 15,0 мм). Екстракти пирію не проявляють антимікробного впливу на культуру *Proteus vulgaris* і *Staphylococcus aureus*. Незначний антимікробний ефект мають екстракти пирію повзучого на культуру *Escherichia coli* (зона відсутності росту – 12,0 і 13,7 мм). Відмінності у чутливості бактерій до рослинних екстрактів можна пояснити особливостями будови клітинної стінки та біохімічними процесами, які властиві кожному виду мікроорганізмів.

ВИСНОВКИ. 1. Густі екстракти кореневищ і коренів та трави пирію повзучого проявляють антимікробну дію на культури *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*.

2. Екстракти пирію повзучого не впливають на культури *Proteus vulgaris* і *Staphylococcus aureus*.

3. Екстракти кореневищ і коренів та трави пирію повзучого можна рекомендувати як антимікробний засіб для зовнішнього застосування.

Таблиця 1 – Вплив біологічно активних речовин екстрактів пирію повзучого на мікрофлору тіла людини

Види мікроорганізмів	Зона відсутності росту, мм	
	ГЕПП-1	ГЕПП-2
<i>Staphylococcus aureus</i>	Негативні результати	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,7	15,0
<i>Escherichia coli</i>	12,0	13,7
<i>Proteus vulgaris</i>	Негативні результати	
<i>Bacillus subtilis</i>	16,3	17,7

Примітка: ГЕПП-1 – екстракт кореневищ і коренів пирію повзучого; ГЕПП-2 – екстракт трави пирію повзучого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зелепуха С.И. Антимикробные свойства растений, употребляемых в пищу. – К.: Наукова думка, 1973. – 190 с.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А.А. Воробьева. – М., 2004. – С. 663-679.
3. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – М., 2001. – 765 с.
4. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. – К.: Здоров'я, 1994. – С. 133-134.
5. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1982. – С. 180-181.
6. Товстуха Е.С. Фитотерапия. – К.: Здоров'я, 1991. – С. 114-116.
7. Ягодка В.С. Фитотерапия в дерматологии и косметике. – К.: Здоровье, 1987. – С. 54.
8. Bellido F., Hancock R.E.W. Susceptibility and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents, *Pseudomonas aeruginosa* as an opportunistic pathogen // Eds Campa M., Bendinelli M., Friedman H. – Plenum Press, New York, 1995. – P. 321-348.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ПЫРЕЯ ПОЛЗУЧЕГО (AGROPYRON REPENS L.)

Н.И. Ткачук, С.М. Марчишин, Л.С. Цибульская,
И.С. Дахим, О.Б. Калушка

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Экспериментально доказана антимикробная активность биологически активных веществ экстрактов корневищ, корней и травы пырея ползучего на культуры *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. Экстракты пырея ползучего не влияют на культуры *Proteus vulgaris* и *Staphylococcus aureus*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антимикробная активность, пырей ползучий, экстракт.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COUCH-GRASS (AGROPYRON REPENS L.). EXTRACTS

N.I. Tkachuk, S.M. Marchyshyn,

L.S. Tsybulska, I.S. Dakhym, O.B. Kalushka

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Antimicrobial activity of biologically active matters of extracts of rhizomes, roots and grass of couch-grass on the cultures of *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* is experimentally proved. The extracts of couch-grass do not influence on the cultures of *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*.

KEY WORDS: antimicrobial activity, couch-grass, extract.

Отримано 14.09.2005 р.

Адреса для листування: Н.І. Ткачук, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Воли, 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" Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського, майдан Воли, 1, м. Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

Медична хімія – т. 7, № 3, 2005

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ У РЯДУ 5-[2-, (3-, 4-)-НІТРОФЕНІЛ]-2,4-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-3-ТІОНІВ

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

Здійснено синтез нових 5-[2-, (3-, 4-)-нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіонів, 3-алкіл-, (циклоалкіл, гетерил)-сульфаніл-5-[2-, (3-, 4-)-нітрофеніл]-2Н-1,2,4-триазолів, 3-алкілсульфоніл-5-[2-, (3-, 4-)-нітрофеніл]-2Н-1,2,4-триазолів. Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – тонкошарової хроматографії. Вивчено гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук.

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

ВСТУП. Як свідчать роботи вітчизняних [3, 4] та зарубіжних [5] вчених, похідні 3-тіо-1,2,4-триазолу являють собою нетоксичні або малотоксичні [2] речовини, які обумовлюють високу [4] протимікробну, протигрибкову, анальгетичну, діуретичну, протизапальну, нейролептичну, аналептичну, антиішемічну й інші види біологічної дії. Тому ми вважали за доцільне синтезувати і вивчити біологічну активність деяких похідних 5-[2-, (3-, 4-)-нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіонів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. 5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триазоліл-3 тіон (I а), 5-(3-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триазоліл-3 тіон (I б), 5-(2-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триазоліл-3 тіон (I в) (табл. 1) було отримано шляхом циклізації у лужному водному розчині відповідних 2-[2-, (3-, 4-)-нітробензоіл]-1-гідразинокарботіоамідів за методикою, наведеною в літературі [6].

Сполуки I а-в являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, важкорозчинні у воді, розчинні в лугах, кислотах та органічних розчинниках. Для аналізу тіони I а-в було очищено шляхом перекристалізації з диметилформаміду.

При взаємодії тіонів I а, в із йодистим ізоамілом та тіону I а з 2-хлорпіридином, хлористим циклогексилем, бромистим етилом, йодистим пропілом, йодистим ізопропілом, йодистим бутилом у присутності еквімолекулярної кількості луку отримано відповідні 3-алкіл-(цикло-

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

алкіл, гетерил)-сульфаніл-5-[2-, (4-)-нітрофеніл]-2Н-1,2,4-триазоли (II а-з) (див. табл. 1).

Сполуки II а-з являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу їх перекристалізовано із суміші "етанол-вода" (5:1).

Для 3-алкілсульфаніл-5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триазолів II д-з вивчено реакцію окиснення пероксидом водню в ацетатній кислоті. Отримані 3-алкілсульфоніл-5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триазоли III а-г являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки III а-г було перекристалізовано із ацетатної кислоти.

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

Для синтезованих сполук було досліджено гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову активність. Як еталони порівняння використовували фурацилін, етакридину лактат.

5-[2-, (3-, 4-)-нітрофеніл]-2Н-1,2,4-триазоліл-3-тіони (I а-в) (див. табл. 1).

До 30 мл 5 % водного розчину гідроокису натрію додають 0,01 М відповідного 2-[2-, (3-, 4-)-нітробензоіл]-1-гідразинокарботіоаміду. Суміш кип'ятять 1 год, додають ацетатну кислоту до рН=7, сполуки I а-в відфільтровують.

3-Алкіл-, (циклоалкіл, гетерил)-сульфаніл-5-[2-, (4-)-нітрофеніл]-2Н-1,2,4- триазоли (II а-з) (див. табл. 1)

Суміш 0,01 М тіону I а, в, 0,01 М NaOH та 0,01 М відповідного галогеналкану, хлористого циклогексилу, або 2-хлорпіридину в 30 мл спирту кип'ять до нейтрального середовища, фільтрують, фільтрат випаровують, отримують речовини II а-з.

3-Алкілсульфоніл-5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триаколи (III а-г) (див. табл. 1).

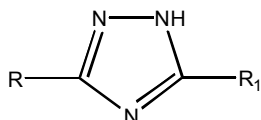
До розчину 0,01 М відповідного 3-алкілсульфаніл-5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триаколи (II д-з) в 30 мл ацетатної кислоти додають 0,05 М 30 % розчину перекису водню, витримують 96 год при кімнатній температурі, осаді сполук III а-г відфільтровують.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В ІЧ-спектрах сполук I, II наявні смуги поглинання NH-груп у межах 3550-3500 см⁻¹, O₂N-груп – 1510 см⁻¹ та -C=N-груп – 1600-1550 см⁻¹. ІЧ-спектри сполук III, крім вищевказаних, мають ще смуги поглинання в межах 1305-1300 см⁻¹, що характеризує-SO₂-групи.

Для синтезованих сполук було вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову активність. При цьому встановлено, що сполуки I-III належать до малотоксичних або нетоксичних сполук. Їх LD₅₀ перебуває в межах 100-3000 мг/кг при внутрішньочеревному введенні білим мишам. Досліджувані речовини I-III проявляють помірну протимікробну і протигрибкову активність, але не перевищують еталони порівняння.

ВИСНОВОК. Синтезовано нові 5-[2-,(3-,4-)нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіони, 3-алкіл-, (циклоалкіл, гетерил)-сульфаніл-5-[2,(4-)нітрофеніл]-2Н-1,2,4-триаколи, 3-алкілсульфоніл-5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триаколи. Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – тонкошарової хроматографії. Вивчено гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук.

Таблиця 1 – **5-[2-,(3-,4-)нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіони (I а-в), 3-алкіл-, (циклоалкіл, гетерил)-сульфаніл-5-[2-,(4-)нітрофеніл]-2Н-1,2,4-триаколи (II а-з), 3-алкілсульфоніл-5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-триаколи (III а-г)**



Сполука	R	R ₁	Температура топлення, °С	Брутто-формула	Виявлено, %		Вирахувано, %		Вихід, %
					N	S	N	S	
I а	4-нітрофеніл	-SH	255-256	C ₈ H ₆ N ₄ O ₂ S ₁	25,41	14,20	25,23	14,41	95
I б	3-нітрофеніл	-SH	265-267	C ₈ H ₆ N ₄ O ₂ S ₁	25,09	14,56	25,23	14,41	97
I в	2-нітрофеніл	-SH	231-233	C ₈ H ₆ N ₄ O ₂ S ₁	25,34	14,39	25,23	14,41	94
II а	2-нітрофеніл	-S-C ₅ H _{11(и)}	107-109	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₁	19,04	10,78	19,18	10,96	60
II б	4-нітрофеніл	-S-2-піридил	113-115	C ₁₃ H ₁₀ N ₅ O ₂ S ₁	23,54	10,54	23,41	10,70	23
II в	4-нітрофеніл	-S-циклогексил	104-106	C ₁₄ H ₁₅ N ₄ O ₂ S ₁	18,34	10,61	18,48	10,50	69
II г	4-нітрофеніл	-S-C ₂ H ₅	79-81	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₁	22,49	12,67	22,4	12,80	68
II д	4-нітрофеніл	-S-C ₃ H _{7(и)}	65-67	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₁	21,0	12,01	21,21	12,12	64
II е	4-нітрофеніл	-S-C ₃ H _{7(и)}	67-70	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₁	21,30	12,31	21,01	12,12	83
II ж	4-нітрофеніл	-S-C ₄ H _{9(и)}	53-56	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₁	20,01	11,68	20,14	11,51	40
II з	4-нітрофеніл	-S-C ₅ H _{11(и)}	50-52	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₁	19,09	10,99	19,18	10,96	87
III а	4-нітрофеніл	-SO ₂ -C ₃ H _{7(и)}	214-216	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₁	18,79	10,64	18,92	10,81	68
III б	4-нітрофеніл	-SO ₂ -C ₃ H _{7(и)}	247-249	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₁	18,95	10,80	18,92	10,81	42
III в	4-нітрофеніл	-SO ₂ -C ₄ H _{9(и)}	219-221	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₁	17,95	10,31	18,06	10,32	64
III г	4-нітрофеніл	-SO ₂ -C ₅ H _{11(и)}	251-253	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₁	17,08	9,74	17,28	9,88	60

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.

6. Pat. 2824325 France. Nouveaux derivatives d 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.

7. Sudan S., Gupta R. // J. Chem. Indian. – 1996. – **73**, № 11. – P. 625-626.

8. Yale Harry L., Piala Josef J. Substituted 1,2,4-triazoles and their compounds // J. Med. Chem. – 1966. – № 1. – P. 42-46.

СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 5-[2-,(3-,4-)-НИТРОФЕНИЛ]-2,4 ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-3-ТИОНОВ

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

Резюме

Осуществлен синтез новых 5-[2-,(3-,4-)-нитрофенил]-2Н-1,2,4-триазолил-3-тионов, 3-алкил-, (циклоалкил, гетерил)-сульфанил-5-[2-,(4-)-нитрофенил]-2Н-1,2,4-триазолов, 3-алкилсульфонил-5-[2-,(3-,4-)-нитрофенил]-2Н-1,2,4-триазолов. Строение полученных соединений подтверждено с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии, а их индивидуальность – тонкослойной хроматографии. Изучено острую токсичность, противомикробную, противогрибковую активность синтезированных соединений.

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

SYNTHESIS, TRANSFORMATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY IN THE LINE OF 5-[2-,(3-,4-NITROPHENYL)-2,4 DIHYDRO-1,2,4-TRIAZOLIL-3-THIONS

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

Summary

The synthesis of new 5-[2-,(3-,4-)-nitrophenyl]-2, 4-DIHYDRO H-1,2,4-triazolil-3-THIONS, -3-alkyl-(cycloalkyl, heteryl)-sulfanyl-5-[2-(3-,4-)-nitrophenyl]-2H-1.2.4-triazoles, 3-alkylsulfonil-5-[2-(3-.4-)-nitrophenil]-2H-1.2.4-triazoles has been carried out. The structure of obtained substances has been confirmed by means of element analysis, IR-spectroscopy. The acute toxicity, antimicrobe and antifungus, activities of synthesized compounds have been investigated.

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

Отримано 30.08.2005 р.

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

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИВІЛЬНЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ
З МАЗЕВИХ ОСНОВ

Ю.В. Козелкова, В.О. Грудько

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Розроблено спектрофотометричну методику визначення концентрації розчину натрію диклофенаку у фосфатному буферному розчині з рН 5,5. Досліджено вплив складу основи на вивільнення лікарської речовини. Показано, що найбільш повне вивільнення відбувається з основ з проксанолом-268 та поліетиленоксидами. Доведено, що гліцерин покращує вивільнення діючої речовини. Результати досліджень використані при розробці оптимального складу мазі для лікування фімозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **фімоз, мазь, вивільнення, диклофенак натрію, спектрофотометрія.**

ВСТУП. В сучасній урології, особливо дитячій, однією з найбільш актуальних проблем є лікування фімозу. Зараз як за кордоном, так і в Україні, все більша увага надається консервативній терапії цього захворювання [9, 10, 12]. Одним із методів такого лікування є місцеве застосування м'яких лікарських засобів. На ринку України немає вітчизняних мазей для терапії фімозу, що підтверджує актуальність розробки препарату з такою направленістю дії [7, 8]. Основний вплив на терапевтичну ефективність м'якого лікарського засобу в формі мазі має основа, що застосовується для його виготовлення [2, 5].

Критерієм оцінки ступеня впливу фармацевтичних факторів на активність лікарського засобу є тестомологічна (фізіологічна) доступність. Біодоступність фактично характеризує ефективність препарату. Результати, отримані при вивченні біодоступності лікарських речовин з різних основ, дозволяють дати порівняльну характеристику досліджуваних препаратів [1, 6].

Метою нашої роботи стало дослідження кінетики вивільнення діючої речовини (диклофенаку натрію) з різних мазевих основ, що дозволить вибрати оптимальний склад препарату.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як модельні зразки досліджувались мазі на основах з проксанолом-268, карбополом, емульсійній

© Ю.В.Козелкова, В.О. Грудько – к.фарм.н., 2005.

основі I роду та поліетиленоксидній (ПЕО-основі) з додаванням пропіленгліколю (ПГ). Не досліджувались вазелінові, вазелін-ланолінові мазеві основи, емульсійні основи II роду та поліетиленоксидна основа (8:2), оскільки вони не підходять для лікування фімозу за деякими патогенетичними, клінічними та біофармацевтичними параметрами.

Вивчення вивільнення диклофенаку натрію з мазевих основ проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану. До нижнього отвору внутрішнього циліндру діалізаційної камери прикріпляли напівпроникну мембрану (целофанова плівка марки В-8079 виробництва Черкаського заводу хімічного волокна, ГОСТ 7730-89). Наважку досліджуваного зразка (близько 10,0 г) рівномірним шаром наносили на поверхню напівпроникної мембрани, площа якої при діаметрі циліндру 50 мм складала близько 2000 мм². Внутрішній циліндр зі зразком вміщували у діалізну камеру, з певною кількістю буферного розчину. Відбір проб (5 мл) проводили через кожні 60 хвилин. Випробування проводили за допомогою термостату ТС-80М-2 при температурі 34,0±1,0 °С, що моделює температуру шкіри. Тривалість дослідження складала 8 годин [1, 3].

Як середовище для діалізу використовували фосфатний буферний розчин з рН=5,5, оскільки при неускладненому фімозі рН=4, а при ускладненні захворювання баланопоститом кислотність зменшується і рН становить 5-6.

Кількісне визначення диклофенаку натрію в діалізаті проводили спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 276 нм [11, 13].

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ. З метою розробки методу визначення концентрації розчину диклофенаку натрію, нами було досліджено його УФ-спектр в фосфатному буфері з рН 5,5 в межах від 220 до 310 нм, в якому виявлений широкий високоінтенсивний максимум при 276 нм (рис.1).

Перевірка підпорядкування світлопоглинання розчину натрію диклофенаку в фосфатному буфері з рН 5,5 закону Бугера-Ламберта-Бера показала лінійну залежність оптичної густини від концентрації розчину в межах від $0,25 \cdot 10^{-5}$ до $2,5 \cdot 10^{-5}$ г/мл (рис. 2). В цих же межах питомий показник поглинання є практично постійним і дорівнює $332,2 \pm 2,6$.

Концентрацію отриманих при діалізі розчинів (г/мл) визначали за градувальним графіком або розраховували, використовуючи дані оптичних густин стандартних розчинів, що отримані при побудові градувального графіку:

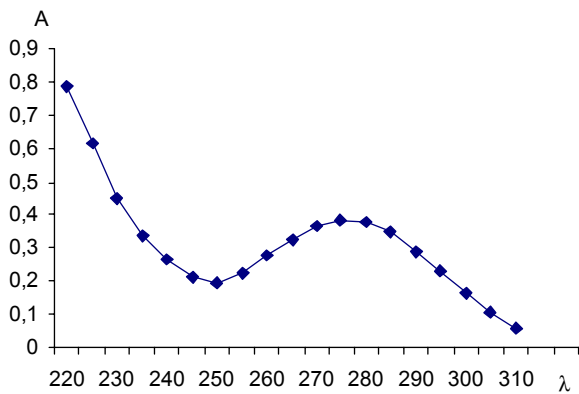


Рис. 1. УФ-спектр поглинання розчину диклофенаку натрію в буферному розчині з рН 5,5.

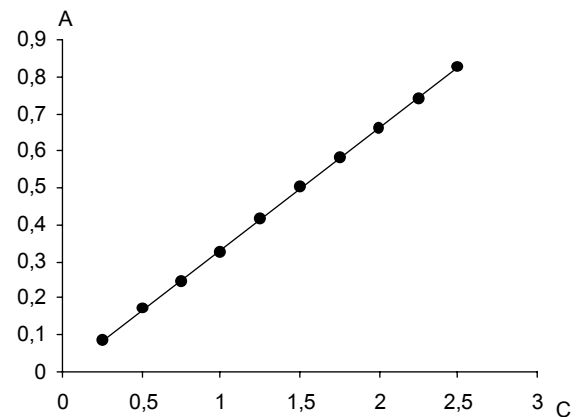


Рис. 2. Градувальний графік залежності оптичної густини від концентрації розчинів диклофенаку натрію в буферному розчині при рН 5,5.

$$\frac{A}{A_{ст}} = \frac{C}{C_{ст}}; \text{ звідки } C = \frac{A \cdot C_{ст} \cdot b}{A_{ст}}$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_{ст}$ – оптична густина стандартного розчину;

$C_{ст}$ – концентрація стандартного розчину, г/мл;

b – розведення.

При розрахунку загальної кількості диклофенаку натрію, що перейшов у розчин, враховували його кількість, яка містилась у відібраних раніше пробах.

Динаміку вивільнення диклофенаку натрію з різних мазевих основ наведено на рис.3. Графіки показують залежність кількості диклофенаку натрію, що перейшов у розчин, від тривалості дослідження.

Аналіз отриманих результатів показує, що загальна кількість диклофенаку натрію, який перейшов у розчин, невелика (від $1,5$ до $3,5 \cdot 10^{-3}$), що складає 1,5-3,5 % від його кількості у наважці. Цей факт можна пояснити тим, що ступінь вивільнення зворотно пропорційний товщині шару препарату на мембрані. У розчин переходить тільки речовина, що міститься в прилеглих до мембрани шарах мазі. Подальше вивільнення затримується низькою швидкістю дифузії диклофенаку натрію з верхніх шарів.

Результати експерименту свідчать, що найменше вивільнення спостерігається з карбополового гелю та емульсійної основи I роду. Карбополова основа повільно, з поступовим зростанням віддає диклофенак натрію. Емуль-

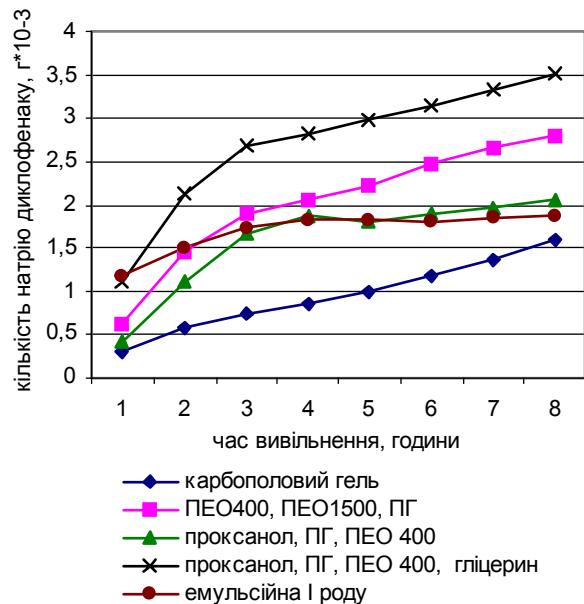


Рис. 3. Залежність кількості натрію диклофенаку, який перейшов у розчин від складу мазевої основи.

сійна основа спочатку інтенсивно вивільняє активну речовину, а потім її концентрація виходить на плато. Найкраще вивільняють діючу речовину основи, які містять проксанол-268 та поліетиленоксиди. Спостерігається інтенсивне вивільнення протягом перших трьох годин, потім перехід діючої речовини уповільнюється, але все ж таки поступово зростає ще протягом 5 годин. Додавання гліцерину до проксанолової основи значно сприяє вивільненню активного компоненту; кількість диклофенаку натрію, що перейшов у розчин з основи, яка містить проксанол з гліцерином, найбільша. Можливо, це пояснюється тим, що гліцерин, як поліокисна сполука утворює водневі зв'язки з диклофенаком натрію і таким чином підвищує розчинність і

сприяє транспорту через мембрану у вигляді асоціатів.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено спектрофотометричну методику визначення концентрації розчину натрію диклофенаку у фосфатному буферному розчині з рН 5,5. Вибрано аналітичну смугу поглинання та встановлено межі підпорядкування закону Бугера-Ламберта-Бера.

2. Методом діалізу крізь напівпроникну мембрану вивчено кінетику вивільнення активної речовини з різних мазевих основ.

3. Доведено, що найбільш повне вивільнення диклофенаку натрію спостерігається з проксанолової основи, яка містить гліцерин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглая Е.П., Фадейкина А., Лыкобылка А.А. и др. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиторий // Фармаком. – 1999. – № 1. – С. 26-29.

2. Грецкий В.М., Цагарешвили Г.В. Носители лекарственных веществ в мазях. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 203 с.

3. Гризодуб А.И., Козлова Н.Г., Драник Л.И. и др. Стандартизация метода высвобождения in vitro биологически активных веществ из суппозиторий и мазей // Фармаком. – 1994. – № 12. – С.4-20.

4. Державна фармакопея України: перше видання. – Харків, 2001.

5. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Загорий Г.В., Гуторов С.А. Рациональное применение мазей H_2O Провизор. – 2002. – № 1. – С. 20-22.

6. Довга І.М. Дослідження впливу деяких фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 61-66.

7. Компендиум 2000/2001 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2000. – 1456 с.

8. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х т.: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 672 с.

9. Переверзев А.С. Клиническая урология. – Х.: Факт, 2000. – 360 с.

10. Chu C.C., Chen K.C., Diao G.Y. Topical steroid treatment of phimosis in boys. // J. Urol. – 1999. – Sep; 162 (3 Pt 1): 861-3.

11. Magdy I. Mohamed Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation // AAPS J. – 2004. – № 6(3) article 26.

12. Meulen Ph.H., Delaene K.R.J. A Conservative Treatment of Phimosis in Boys // Europ. Urol. – 2001. – 40. – P. 196-200 (Pediatric Urol.).

13. Suniket V Fulzele, Prashant M Satturwar, Avinash K Dorle Study of Novel Rosin-Based Biomaterials for Pharmaceutical Coating // AAPS J. – 2002. – № 4: article 31.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ ИЗ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Ю.В. Козелкова, В.А. Грудько
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Разработан спектрофотометрический метод определения концентрации диклофенака натрия в фосфатном буферном растворе с рН 5,5. Исследовано влияние состава основы на высвобождение

лекарственного вещества. Показано, что наиболее полное высвобождение происходит из основ с проксанолом-268 и полиэтиленоксидами. Доказано, что глицерин улучшает высвобождение действующего вещества. Результаты исследований использованы при разработке оптимального состава мази для лечения фимоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **фимоз, мазь, высвобождение, диклофенак натрия, спектрофотометрия.**

INVESTIGATION OF SODIUM DICLOFENAC RELEASING FROM OINTMENT BASES

Yu.V. Kozelkova, V.O. Hrudko
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The method of quantitative spectrophotometric identification of sodium diclofenac in phosphate buffer solution with pH 5,5 has been worked out. The influence of base composition on the release of medicinal substance has been researched. The most complete release is shown to occur from the bases with pluronic 268 and macrogols. Glycerin has been proved to improve the release of active substances. The results of the research have been used for creating of the ointment optimal composition for treating phimosis.

KEY WORD: **phimosis, ointment, release, sodium diclofenac, spectrophotometry.**

Отримано 22.06.2005 р.

Адреса для листування: Ю.В. Козелкова, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, 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” Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001
тел./факс (0352) 52-41-83; тел. 52-78-54

СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЦИНКОВИХ КОМПЛЕКСІВ 3,5-ДИНІТРО-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, Н.Ю. Бевз, О.В. Антоненко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Здійснено синтез цинкових комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот через стадію утворення калієвих солей відповідних кислот. Будову та чистоту металокомплексів підтверджено даними елементного, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу, якісними реакціями. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють протизапальну, бактеріостатичну та рістрегулювальну активність. За класифікацією К.К. Сидорова цинкові комплекси 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних речовин ($DL_{50} > 1200-2500$ мг/кг).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синтез, N-фенілантранілові кислоти, цинкові комплекси, фармакологічна активність.

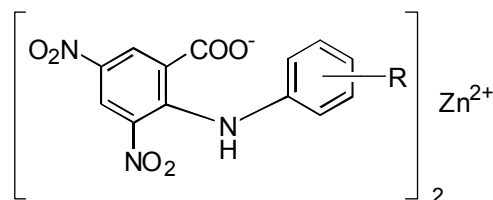
ВСТУП. Проведені раніше дослідження [1-3, 9, 13, 14] свідчать про різноманітну біологічну активність N-фенілантранілових кислот (N-ФАК) та їх похідних. У комплексі з біметалами покращуються притаманні N-ФАК біологічні властивості [1, 7, 10, 11, 12]. Через те синтез неописаних у літературі цинкових комплексів 3,5-динітро-N-ФАК, перспективних, на наш погляд, у фармакологічному відношенні, викликає безперечний науковий інтерес.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Цинкові комплекси 3,5-динітро-N-ФАК (рис. 1) синтезовано на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету (зав. каф. проф. І.С. Гриценко). Похідні 3,5-динітро-N-ФАК одержано у лабораторних умовах за модифікованою нами реакцією Ульмана [5, 6], а потім на їх основі синтезовано цинкові комплекси через стадію утворення калієвих або натрієвих солей із $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (вихід 85-95 %). Будову та чистоту цинкових комплексів 3,5-динітро-N-ФАК (I-VIII) підтверджено даними елементного аналізу (автоматичний аналізатор М-185 фірми "Hewlett Packard"), ІЧ-спектроскопії (спектрофотометр "Specord-M 80"), методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту на пластинках "Silufol UV-254". Дані елементного аналізу (N, Zn) відповідають розрахованим. Інтерпретацію

© С.Г. Ісаєв – к.фарм.н., О.О. Павлій, Н.Ю. Бевз – к.фарм.н., О.В. Антоненко – к.фарм.н., 2005.

ІЧ-спектрів сполук (I-VIII) здійснено порівняно з модельними сполуками – 3,5-динітро-N-ФАК [3, 9] та їх калієвими солями [8]. В ІЧ-спектрах цинкових комплексів 3,5-динітро-N-ФАК (табл. 1) є всі основні характерні смуги поглинання, що підтверджують їх будову, cm^{-1} : 3476-3264 (ν_{NH}), 1625-1592 (ν_{COO}^{as}), 1422-1380 (ν_{COO}^s), 1604-1580 (ν_{C-C}), 1570-1552 (δ_{NH}), 1536-1508 ($\nu_{NO_2}^{as}$), 1548-1288 ($\nu_{NO_2}^s$).

Для виявлення протизапальної активності металокомплексів (I-VIII) досліджували їх здатність пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, яке викликали шляхом субплантарного введення 1 % розчину карагеніну в лапку миші [4]. Досліджувані речовини (I-VIII) вводили перорально у дозі 10 мг/кг. Рефренс-препаратами були вольтарен ($DE_{50} = 8$ мг/кг) та мефенамова кислота у дозі 100 мг/кг.



- | | |
|------------------------------|---|
| I - R=H; | V - R=3',4'-(CH ₃) ₂ ; |
| II - R=2'-Cl; | VI - R=2'-OCH ₃ ; |
| III - R=2'-NO ₂ ; | VII - R=2'-CH ₃ ; 4'-NO ₂ ; |
| IV - R=4'-NO ₂ ; | VIII - R=2'-NO ₂ ; 6'-CH ₃ |

Рис. 1. Цинкові комплекси 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот (I-VIII).

Таблиця 1 – Фізико-хімічні та ІЧ-спектральні характеристики цинкових комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	Вихід, %	Т пл., °C	R _f *	Частота поглинання				
					ν_{NH}	ν_{COO}^{as}	$\nu_{C=C}$	δ_{NH}	$\nu_{NO_2}^{as}$
I	H	90	198-202	0,40	3476	$\frac{1624}{1380}$	1604 1592	1552	$\frac{1536}{1312}$
II	2'-Cl	85	>300	0,37	3300	$\frac{1625}{1408}$	1600	перекр.	$\frac{1530}{1308}$
III	2'-NO ₂	90	174-178 (розкл.)	0,33	3376	$\frac{1604}{1408}$	1592	1560	$\frac{1504}{1348}$
IV	4'-NO ₂	95	199-205 (розкл.)	0,31	3480	$\frac{1592}{1400}$	1580	1568	$\frac{1508}{1336}$
V	3',4'-(CH ₃) ₂	93	168-172	0,38	3464	$\frac{1618}{1408}$	1592	1560	$\frac{1504}{1328}$
VI	2'-OCH ₃	92	100-103 (розкл.)	0,35	3264	$\frac{1630}{1380}$	1592	1570	$\frac{1536}{1312}$
VII	2'-CH ₃ , 4'-NO ₂	92	116-120 (розкл.)	0,30	3360	$\frac{1616}{1388}$	1584	1554	$\frac{1508}{1288}$
VIII	2'-NO ₂ , 6'-CH ₃	90	>300	0,28	3344	$\frac{1604}{1422}$	1590	1560	$\frac{1520}{1348}$

Примітка.* – Значення R_f наведено у системі "діоксан-гексан".

Таблиця 2 – Біологічна активність цинкових комплексів 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	DL ₅₀ , мг/кг (внутрішньошлунково)	Протизапальна активність у дозі 10 мг/кг	Бактеріостатична, МПК, мкг/мл				Рістрегулювальна активність, %		
				Золотистий стафілокок	Сінна паличка	Кишкова паличка	Синьогнійна паличка	Овес	Ячмінь	Капуста
I	H	>2500	0	125	125	62,5	250	72	93	104
II	2'-Cl	>2500	0	125	125	62,5	250	67	68	76
III	2'-NO ₂	>1200	26,9	62,5	125	62,5	62,5	116	151	112
IV	4'-NO ₂	>1300	28,3	62,5	125	62,5	62,5	102	122	109
V	3',4'-(CH ₃) ₂	>2500	20,4	125	125	125	250	90	108	95
VI	2'-OCH ₃	>2500	16,2	125	125	125	250	98	90	92
VII	2'-CH ₃ , 4'-NO ₂	>1500	32,6	31,2	31,2	15,6	15,6	132	193	100
VIII	2'-NO ₂ , 6'-CH ₃	>1500	0	15,6	125	62,5	31,2	115	116	104
Вольтарен (DE ₅₀ =8 мг/кг)		360	37,5	-	-	-	-	-	-	-
Мефенамова кислота у дозі 100 мг/кг		620	30,0	-	-	-	-	-	-	-
Фталазол		-	-	7,8	7,8	250	-	-	-	-
Етазол		-	-	3,9	3,9	62,5	-	-	-	-
Етакридину лактат		-	-	31,2	15,6	31,2	62,5	-	-	-
Фігон		-	-	-	-	-	-	105	-	90
Юнглон		-	-	-	-	-	-	-	-	100
Дифенілсечовина		-	-	-	-	-	-	-	107	-

Бактеріостатичну активність цинкових комплексів N-ФАК вивчали *in vitro* за методикою двократних серійних розведень [4] у рідкому живильному середовищі.

Рістрегулювальна активність синтезованих сполук (I-VIII) визначали на 6 групах рослин, по два варіанти у групі. Досліджуваними об'єктами було обрано насіння вівса, капусти,

ячменю. Обробку рослин речовинами (I-VIII) в усіх дослідах проводили шляхом нанесення відповідної суспензії краплями на гіпокотилі [11]. Для отримання проростків потрібного розміру насіння пророщували на вологому фільтрувальному папері у чашках Петрі. У кожній чашці Петрі розміщували по 10 рослин і ставили по 2 для кожного варіанта. На гіпокотилі проростків наносили по одній краплі (5 мкл) досліджуваної суспензії у концентрації 10 мг/л. Обробку рослин відповідними суспензіями проводили одноразово. Після обробки гіпокотилів, чашки з проростками ставили у термостат при 22 °С на 48 год, а потім вимірювали довжину гіпокотилів від основи до сім'ядолей. Препаратами порівняння були фігон, юнгон, дифенілсечовина.

Гостру токсичність синтезованих речовин вивчали при внутрішньошлункованому їх введенні білим мишам [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За класифікацією К.К. Сидорова, цинкові комплекси 3,5-динітро-N-ФАК (I-VIII) при внутрішньошлунковому введенні належать до малотоксичних сполук, їх $DL_{50} > 1200-2500$ мг/кг. Найбільшу токсичність мають сполуки (III, IV, VII, VIII), що містять у структурі N-ФАК три нітрогрупи ($DL_{50} > 1200-1500$ мг/кг).

Фармакологічний скринінг на протизапальну активність у дозі 10 мг/кг виявив три цинкових комплекси (III, IV, VII) 3,5-динітро-N-ФАК

на рівні мефенамової кислоти (табл. 2). Цинкові комплекси (I-VIII) є менш активними речовинами, ніж вихідні 3,5-динітро-N-ФАК [9].

Бактеріостатична активність цинкових комплексів (I-VIII) відносно грампозитивних та грамотрибувальних мікроорганізмів перебуває в межах 15,6-250 мкг/мл. Сполуки (VII, VIII) інгібують ріст золотистого стафілокока, кишкової та синьогнійної паличок у концентрації 15,6-62,5 мкг/мл і перевищують за бактеріостатичним ефектом етакридину лактат у 2-4 рази залежно від штаму мікроорганізму.

Цікаво відмітити, що цинкові комплекси 3,5-динітро-N-ФАК можна віднести до регуляторів росту однодольних (овес, ячмінь) та дводольних (капуста) рослин (табл. 2). За рівнем рістрегулювальної активності речовини (III, IV, VII, VIII) перевищують еталонні препарати фігон, юнглон, дифеніл-сечовину та можуть застосовуватися для обробки насіння і обприскування рослин.

ВИСНОВКИ. 1. З метою пошуку біологічно активних речовин здійснено синтез 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот та на їх основі через стадію утворення калієвих солей одержано цинкові комплекси відповідних кислот.

2. За результатами біологічних досліджень виявлено сполуки з помірно протизапальною, бактеріостатичною, рістрегулювальною активністю, а також деякі закономірності зв'язку "структура-активність-токсичність".

ЛІТЕРАТУРА

1. Бризицький О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність нітробензойної та аміно- і нітро-N-фенілантранілової кислот: Автореф. дис... канд. фарм. наук. – Харків, 2005. – 20 с.

2. Бризицький О.А., Свечнікова О.М., Ісаєв С.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-нітро- та 5-аміно-N-фенілантранілових кислот // Журн. органічної та фармац. хімії. – 2003. – 1, вип. 3/4. – С. 59-64.

3. Брунь Л.В., Зупанець І.А., Ісаєв С.Г., Павлій О.О. Експериментальне дослідження взаємозв'язку протизапальних і репаративних властивостей N-фенілантранілових кислот та похідних глюкозаміну // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 1 (33). – С. 65-69.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

5. Інформ. лист № 193-2003. Оптимізація пошу-

ку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, І.А. Зупанець та ін. – К., 2003. – Вип. № 13 "Фармація" – 3 с.

6. Інформ. лист № 43-2003. Удосконалений спосіб синтезу нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот у водному середовищі з використанням гетерогенного каталізатора / С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, О.А. Бризицький та ін. – К., 2003. – Вип. № 2 "Фармація". – 2 с.

7. Ісаєв С.Г., Бризицький О.А., Свечнікова О.М. Синтез та фармакологічна активність металокомплексів N-фенілантранілових кислот // Мед. хімія. – 2003. – 5, № 4. – С. 104-107.

8. Ісаєв С.Г., Кобзар Н.М., Павлій О.І. та ін. Біологічна активність калієвих солей 3,5-динітро- та 5-бромсульфамойл- N-фенілантранілових кислот // Мед. хімія. – 2002. – 4, № 3. – С. 63-65.

9. Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жигунова Г.П. Синтез і дослідження біологічної активності 3,5-динітро-N-

фенілантранілових кислот // Мед. хімія. – 2004. – 6, № 4. – С. 13-17.

10 Исаев С.Г., Павлий А.И., Еремина З.Г. и др. Синтез и биологическая активность медных комплексов 3-нитро-N-фенилантранилиловых кислот // Лекарства человеку. – 2001. – 15, № 1/2. – С. 216-220.

11. Коваленко С.С., Шаповалова А.А. Методические рекомендации по проведению лабораторного скрининга синтетических регуляторов роста. – Черкассы, 1985. – 28 с.

12 Ярцева Л.В., Свечникова О.М., Исаев С.Г. та ін. Солі та металокомплекси на основі заміщених

3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот, їх синтез та біологічна активність // Мед. хімія. – 2003. – 5, № 4. – С. 90-93.

13. Isaev S.G. Synthesis, physico-chemical properties, biological activity derivatives of o-halogenbenzoic and 2-N-phenylanthranilic acids // Drugs for man. – 1998. – 4. – P. 281-282.

14. Isaev S.G., Minko L.N., Pavliy O.A., Zyrnats I.A. The synthesis, structure and biological activity of metal complexes and D-(+)-glucosylammonium salts 3,5-dinitro-2-N-phenylanthranilic acids // Drugs for Man. – 1998. – 7. – P. 283-284.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИНКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ 3,5-ДИНИТРО-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

С.Г. Исаев, О.А. Павлий, Н.Ю. Бевз, О.В. Антоненко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Осуществлен синтез цинковых комплексов 3,5-динитро-N-фенилантранилиловых кислот через стадию образования калиевых солей соответствующих кислот. Строение и чистоту металлокомплексов подтверждено данными элементного, ИК-спектрального и хроматографического анализа, качественными реакциями. Установлено, что синтезированные вещества проявляют противовоспалительную, бактериостатическую и рострегулирующую активность. По классификации К.К. Сидорова цинковые комплексы 3,5-динитро-N-фенилантранилиловых кислот при внутрижелудочном введении относят к классу малотоксичных веществ ($DL_{50} > 1200-2500$ мг/кг).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез, N-фенилантранилиловые кислоты, цинковые комплексы, фармакологическая активность.

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ZINC COMPLEXES OF 3,5-DINITRO-2-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

S.H. Isaev, O.O. Pavliy, N.Y. Bevez, O.V. Antonenko
NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY, KHARKIV

Summary

The synthesis of zinc complexes of 3,5-dinitro-2-N-phenylanthranilic acids through the stage of formation of potassium salts of the appropriate acids has been carried out. The structure and clearance of metal complexes is confirmed by the data of element, IR-spectral and chromatographic analysis, qualitative reactions. It has been established, that the synthesized substances have antiinflammatory, bacteriostatic and growth-stimulation activity. Zinc complexes of N-phenylanthranilic acids by K.K. Sydorov's classification belong to a class of slightly toxic substances at intraperitoneal and intragastric introduction ($DL_{50} > 1200-2500$ mg/kg).

KEY WORDS: synthesis, N-phenylanthranilic acids, zinc complexes, pharmacological activity.

Отримано 12.05.2005 р.

Адреса для листування: С.Г. Исаев, вул. Гарібальді, 11-А, кв. 21, Харків, 61142, Україна.

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ
У КАРДІОЛОГІЇ****Г.В. Белік, Ю.В. Столетов***НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ*

У статті розглянуто аспекти використання ліпосом при захворюваннях міокарда. Показано доцільність застосування ліпосом, виходячи з їх фармакологічних і фізико-хімічних властивостей, з урахуванням особливостей розвитку патологій міокарда та їх перебігу.

Представлено характеристику ліпосомальних препаратів: ліпіну, ліпосомальної форми кверцетину. Показано перевагу останньої перед пероральною (гранули кверцетину). Розглянуто їх фармакологічні властивості й можливість застосування при захворюваннях серцево-судинної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біофлавоноїди, кардіологія, кверцетин, ліпін, ліпосоми, перекисне окиснення ліпідів.

Одним зі шляхів підвищення ефективності терапії захворювань міокарда є вдосконалення вибірковості дії нових препаратів та використання сучасних фармацевтичних технологій для розробки систем регульованого транспорту відомих препаратів, які застосовують у кардіології. Перспективним напрямком підвищення вибірковості дії лікарської речовини є створення носія, що має такі властивості: утримання препарату в своїй структурі, цілеспрямована доставка до необхідного органа, подальше вивільнення діючої речовини, зниження токсичності та захист її від нейтралізуючої дії фізіологічного середовища [1, 16].

Багатообіцяючою системою доставки лікарських препаратів є ліпідні везикули з бімолекулярною мембраною, які називають ліпосомами. Успіх застосування ліпосом обумовлений тим, що вони ефективно зв'язують та вивільняють лікарську речовину, забезпечуючи її інтактність до взаємодії з клітинами-мішенями, пролонгують її дію, запобігаючи розвитку побічних ефектів, та забезпечують високу біодоступність [4, 13].

Особливо перспективним вважається застосування ліпосомальних препаратів при захворюваннях міокарда, які супроводжуються порушенням фосфоліпідної структури та функцій плазматичних і субклітинних мембран

кардіоміоцитів, тобто посиленням процесів цитолізу, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і запальними реакціями.

За останні роки в літературі з'явилося багато праць, в яких переконливо доведена доцільність застосування ліпосом як носіїв лікарських препаратів при серцево-судинних захворюваннях [1, 5, 6, 7, 8, 10].

Фармакологічні властивості ліпосом, які дозволяють використовувати їх при захворюваннях серця, наведено на схемі 1.

Фосфоліпіди як структурні елементи біомембран відіграють провідну роль у процесах трансмембранного обміну, дезінтоксикації, росту, диференціації та регенерації клітин міокарда. Окрім цього, вони, завдяки наявності у них ненасичених жирних кислот, використовуються в тканинах для синтезу простагландинів, зменшують атерогенну дію холестерину тощо. Модифікуючи фосфоліпідний склад ліпосом, які вводять в організм, можна досягти цілеспрямованого лікувального ефекту, що буде залежати як від дози, способу введення, так і від якісного складу ліпосомального препарату. Захисний ефект ліпосом відносно мембран кардіоміоцитів залежить від виду фосфоліпідів.

Виражений захисний ефект стосовно кардіоміоцитів мають ліпосоми, отримані на основі яєчного фосфатидилхоліну (ФХ). Ці

ліпосоми забезпечують мембранопротекторну дію на кардіоміоцити, та нормалізацію активності багатьох ферментів, зокрема глюкозо-6-фосфатази [6, 8, 15, 16].

Іншою перевагою яєчного ФХ є те, що при внутрішньовенному введенні максимальна концентрація в крові досягається дуже швидко і найбільша кількість ліпосом поглинається клітинами ретикулоендотеліальної системи, яких особливо багато в тканинах міокарда, печінці, мозку. Клінічне застосування препаратів на основі ліпосом у кардіологічній практиці обумовлено широким спектром терапевтичного впливу останніх на міокард. Ліпосоми зменшують деструкцію кардіоміоцитів та явища запального процесу в міокарді. Вони підвищують імунорезистентність організму, в тому числі й на місцевому рівні, шляхом активації клітин макрофагально-фагоцитарної системи [1, 4, 13].

Усі перераховані зміни – деструкція, запальний процес, порушення місцевого імунітету – мають місце при багатьох захворюваннях серця, наприклад гострій серцевій недостатності. І як видно з даних літератури, доцільно застосовувати при цих патологіях як самі фосфатидилхолінові ліпосоми, так і препарати на їх основі. Цими ж авторами показано, що при внутрішньовенному введенні ліпосом на фоні тканинної гіпоксії спостерігається зниження рівня молочної кислоти в тканинах серця на 66 %. Багато кардіологів зазначають, що при інфаркті міокарда (ІМ) в зонах ішемії має місце накопичення вищеперерахованих токсичних продуктів, які погіршують перебіг патологічного процесу.

Виявлено здатність ліпосом накопичуватися в тканинах, які перебувають у стані гіпоксії, та запобігати утворенню токсичних метаболітів, зокрема продуктів циклу арахідонової кислоти та ПОЛ [1, 5, 6, 8].

Вирішення проблеми із створення нових лікарських форм для використання в кардіології, де як носій використовують ФХ, можна прослідкувати на прикладі кверцетину.

Перший клінічний дослід використання при гострому інфаркті (ГІМ) таблеток та гранул кверцетину проведено на початку 90-х років. Однак застосування пероральної форми кверцетину при ГІМ не можна розглядати як оптимальне, оскільки препарат повинен циркулювати в крові якомога раніше після розвитку коронарної катастрофи. Як показали досліді, тільки в перші 4-6 годин від початку ГІМ досягається максимальний ефект кверцетину для обмеження розміру осередку некрозу, оскільки в цей проміжок часу не всі клітини міокарда незворотно ушкоджені й потенційно можуть бути захищені від прогресуючих порушень метаболізму в міокарді при його ішемії і реперфузії [2, 3, 11, 14, 17, 19]. Ця концепція лягла в основу розробки нового методу лікування гострих уражень міокарда, в тому числі й ГІМ, з використанням внутрішньовенної ліпосомальної форми кверцетину (ЛФК), яка була і досліджена науковцями Інституту фармакології та токсикології АМН України. До складу даної лікарської форми входять кверцетин, лактоза та лецитин у вигляді ФХ. Було отримано препарат, який має виражену антиоксидантну дію. Антиоксидантний ефект цієї лікарської форми можна пояснити прямим інгібуванням ПОЛ за рахунок екзогенно введеного ФХ, а також антиоксидантних властивостей кверцетину, який входить до складу препарату.

Таку вибірковість до патологій киснеза- лежного статусу, в комплексі з їх власними антигіпоксичними та антиоксидантними ефектами, а також здатність до відновлення повноцінності клітинних мембран серця, використано для пояснення фармакокорегульованої ролі самих фосфатидилхолінових ліпосом при

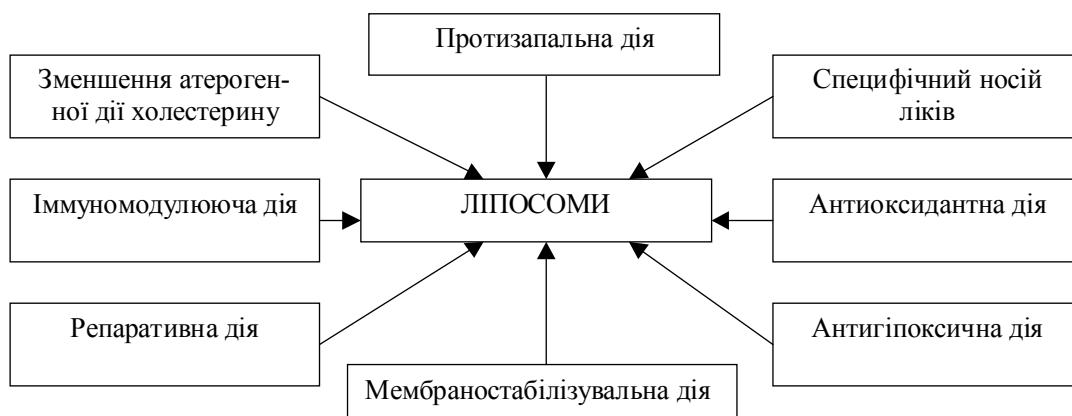


Схема 1. Фармакологічні ефекти ліпосом.

ушкодженнях міокарда за умов ішемії і реперфузії [11, 12].

Таким чином, включення в ліпосоми антиоксиданта кверцетину призводить до посилення ефективності ЛФК при захворюваннях міокарда, які супроводжуються активацією вільнорадикальних реакцій і деструкцією мембран кардіоміоцитів, запальним процесом [9, 18, 20].

На модельних патологіях міокарда, викликаних введенням ізадрину, доксорубіцину гідрохлориду, пітуїтрину, адреналіну гідрохлориду, нами були досліджені кардіопротекторні властивості ЛФК порівняно з пероральною формою (гранули кверцетину). На всіх модельних патологіях при застосуванні ЛФК спостерігався позитивний вплив на основні показники, що характеризують її кардіопротекторну активність:

- нормалізація функціональних показників ЕКГ (ЧСС, СП, PQ, QRS і т. ін.);
- антицитолітична активність (ступінь зменшення КМС та маркера цитолізу – рівня АсАТ у сироватці крові);
- стан ПОЛ (зниження рівня МДА у сироватці крові та гомогенаті міокарда);
- антиоксидантна активність (нормалізація показників антиоксидантного гомеостазу за значеннями СОД, каталази, відновленого глутатіону в міокарді та сироватці крові);
- покращання енергозабезпечення міокарда (за вмістом глікогену в серці);
- зниження ступеня деструкції та ультраструктури міокарда.

Механізми відновлення ушкодженої структури мембран кардіоміоцитів ліпосомами пояснюють взаємодією їх мембран з ліпідним бішаром міокарда, що нормалізує скорочувальну активність гладеньких м'язів судин і серця та сприяє надходженню позаклітинного кальцію в їх цитоплазму в умовах гіпоксії [8, 11]. Включаючись до сарколеми гладеньких м'язів, ліпосоми виконують функцію мішеней для мембранозв'язаних фосфоліпаз та продуктів ПОЛ, захищаючи, таким чином, оточення та білок кальцієвих каналів. Можливим вважають і нормалізуючий вплив ліпосом на функціональну активність ендотелію, в тому числі факторів констрикторного походження, які він виробляє.

Сукупність цих протекторних механізмів ліпосом сприяє тривалій стабілізації ліпосомами скорочувальної та насосної функцій серця за умов реперфузного ушкодження міокарда, попереджує розвиток реперфузних порушень коронарного кровообігу та серцевої діяльності,

це, у свою чергу, покращує системний кровообіг у великому та малому колах [11, 19]. В інших дослідженнях на моделях наслідків ішемічних та реперфузійних порушень (ІМ, синдром ендогенної інтоксикації і т. ін.) було отримано докази антигіпоксичних властивостей ФХ ліпосом, інтегральним проявом яких були зниження і попередження токсемії та токселімфії.

У кардіологічній практиці знайшла застосування інша ліпосомальна форма фосфатидилхоліну ліпін, що являє собою ліофілізовану форму ліпосом з яєчного ФХ. У вітчизняній літературі за останні 5-10 років накопичено значний матеріал з експериментального та клінічного вивчення ліпіну в різних галузях медицини, в тому числі у кардіології. У процесі досліджень було встановлено, що він гальмує процеси ПОЛ у крові та тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, має мембранопротекторну дію. При цьому, що є досить важливим, препарат не порушує функціональної діяльності органів та систем організму, не токсичний. За даними А.В. Стефанова, підтвердженими В.Н. Єльським та співавторами, дезінтоксикаційні властивості ліпіну пояснюються здатністю ліпосом сорбувати на своїй поверхні токсичні продукти метаболізму, зокрема продукти ПОЛ, з наступним транспортуванням їх на цитохром Р-450-залежну систему монооксигеназ печінки та подальшою утилізацією дериватів ліпосом. Сукупність цих властивостей дозволяє рекомендувати препарат для використання в кардіології при гострому інфаркті міокарда та нестабільній стенокардії [1, 7, 14].

Таким чином, використання ліпосом для вдосконалення методів фармакотерапії є важливим напрямком у лікуванні серцево-судинних захворювань, а методи включення до них лікарських речовин постійно вдосконалюють.

На сьогодні зусилля експериментаторів та клініцистів спрямовані на створення ліпосомальних препаратів, які були б максимально подібними за складом до фосфоліпідів мембран кардіоміоцитів. Використання ліпосомальних препаратів у кардіологічній практиці, на думку багатьох клініцистів, є перспективним. Як свідчать представлені в огляді дані літератури, дана перспективність пов'язана з різноманітними формами фармакологічної активності і здатністю, завдяки цьому, впливати на численні ланки патологічного процесу при захворюваннях міокарда, що надалі можна з успіхом використовувати для вирішення цієї важливої медичної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимирский М.А., Ладыгина Р.М., Петрушенко Г.А. Липосомы, применение в биологии и медицине. – М.: Наука, 1985. – С. 77-82.
2. Голець В.О. Вивчення антиоксидантної та антигіпоксичної активності препаратів рослинного походження – алактону, кверцетину та токоферолу ацетату в експерименті: Дис. ...канд. біол. наук. – К., 1993. – 18 с.
3. Колчин Ю.Н., Попович Л.Ф., Грабовський А.Н. и др. Влияние блокатора 5-липосигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления поражения миокарда при ишемии и реперфузии сердца // Кардиол. – 1990. – **30**, № 3. – С. 72-75.
4. Ламажапова Г.П., Самбатова Э.И., Жамсранова С.Д., Николаев С.М. Оценка эффективности использования липосом из жира нерпы в качестве носителя комплексного фитосбора // Биотехнология на рубеже двух тысячелетий: Материалы междунар. науч. конф., Саранск, 12-15 сент., 2001. – Саранск, 2001. – С. 186-188.
5. Оборотова Н.А., Барышников А.Ю. Липосомальные лекарственные формы в клинической онкологии // Успехи соврем. биологии. – 2001. – **121**, № 5. – С. 464-474.
6. Оборотова Н.А., Смирнова З.С., Полозкова А.П., Барышников А.Ю. Фармацевтические аспекты разработки липосомальных лекарственных форм для внутривенного введения гидрофобных цитостатиков // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2002. – № 1. – С. 42-45.
7. Черный В.И., Дацко А.А., Килимниченко О.И. Антиоксидантные свойства липина при лечении больных различными заболеваниями // Біль, знеболювання і інтенсив. терапія. – 2002. – № 1. – С. 65-79.
8. Asai T., Nagatsuka M., Kurohane K. et al. Novel angiogenic vasculature-targeted liposomes: Abstr. 7th Liposome Research Days Conference, Napa Valley, Calif., Apr. 12-15, 2000. I. Selection of angiogenic vasculature specific peptides // J. Liposome Res. – 2000. – **10**, № 2-3. – P. 202-203.
9. Ben-Shaul V., Lomnitski L., Nyska A. et al. The effect of natural antioxidants, NAO and apocynin, on oxidative stress in the rat heart following LPS challenge // Toxicol. Lett. – 2001. – **123**, № 1. – P. 1-10.
10. Goniotaki M., Hatziantoniou S., Dimas K. et al. Encapsulation of naturally occurring flavonoids into liposomes: physicochemical properties and biological activity against human cancer cell lines // J. Pharm. Pharmacol. – 2004. – **56**, № 10. – P. 1217-1224.
11. Huk I., Brovkovich V., Nanobash Vili J. et al. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemia-reperfusion injury: an experimental study // Br. J. Surg. – 1998. – **85**, № 8. – P. 1080-1085.
12. Koltchine Y., Moibenko A., Maksytina N., Bulakh V. Protective effects of quercetin: in postischemic reperfusion injury of the heart // Cardiovascular drugs and therapy. – 1991. – **5**, Suppl 3. – P. 539.
13. Laverman P., Brouwers A.H., Dams E.Th.M. et al. Preclinical and clinical evidence for disappearance of long-circulating characteristics of polyethylene glycol liposomes at low lipid dose // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – **293**, № 3. – P. 996-1001.
14. Mandal A.K., Sinha J., Mandal S. et al. Targeting of liposomal flavonoid to liver in combating hepatocellular oxidative damage // Drug Deliv. – 2002. – **9**, № 3. – P. 181-185.
15. Mukamal K.J., Maclure M., Muller J.E. et al. Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction // Circulation. – 2002. – **105**, № 21. – P. 2476-2481.
16. Nomura F., Nagata M., Inaba T. et al. Capabilities of liposomes for topological transformation // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2001. – **98**, № 5. – P. 2340-2345.
17. Saija A., Scalese M., Lanza M. et al. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembrane // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – **19**, № 4. – P. 481-486.
18. Sardone L., Pignataro B., Castelli F. et al. Temperature and pressure dependence of quercetin-3-O-palmitate interaction with a model phospholipid membrane: film balance and scanning probe microscopy study // J. Colloid. Interface Sci. – 2004. – **271**, № 2. – P. 329-335.
19. Silva M.M., Santos M.R., Caroco G. et al. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids: a re-examination // Free Radic. Res. – 2002. – **36**, № 11. – P. 1219-1227.
20. Ueda H., Yamazaki C., Yamazaki M. A Hydroxyl Group of Flavonoids Affects Oral Anti-inflammatory Activity and Inhibition of Systemic Tumor Necrosis Factor- α Production // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2004. – **68**, № 1. – P. 119-125.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КАРДИОЛОГИИ

Г.В. Белик, Ю.В. Столетов

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

В статье рассмотрены аспекты использования липосом при заболеваниях миокарда. Показана целесообразность применения липосом, исходя из их фармакологических и физико-химических свойств, с учетом особенностей развития патологий миокарда и их течения.

Представлена характеристика липосомальных препаратов: липина и липосомальной формы кверцетина. Показано преимущество последней перед пероральной (гранулы кверцетина). Рассмотрены их фармакологические свойства и возможность применения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биофлавоноиды, кардиология, кверцетин, липин, липосомы, перекисное окисление липидов

PERSPECTIVES OF USAGE OF LIPOSOMAL DRUGS IN CARDIOLOGY

H.V. Belik, Y.V. Stoletov

NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

The article reviews the aspects concerning the usage of liposomes at disorders of myocardium. It was proved that the application of liposomes (taking into account their pharmacological and physico-chemical properties and peculiarities of myocardial disorders development and duration) is useful.

The description of liposomal drugs: lipin, liposomal quercetin and advantages of the last in comparison to oral quercetin (granules of quercetin) is given. The pharmacological properties and possibility of liposomal drugs usage at disorders of cardiovascular system are discussed.

KEY WORDS: bioflavonoids, cardiology, quercetin, lipin, liposomes, lipid peroxidation.

Отримано 12.05.2005 р.

Адреса для листування: Г.В. Белик, пр. Тракторобудівників, 94, кв. 47, Харків, 61118, Україна.

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

НЕЙРОХІМІЧНІ МІШЕНІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Л.О. Громов, М.А. Філоненко, О.О. Євтушенко, Л.П. Сироватська, О.І. Ємельянова
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

За останні десять років було зареєстровано десять нових лікарських засобів для лікування епілепсії. Враховуючи обмежений клінічний досвід їхнього застосування, механізм дії може допомогти у виборі найбільш прийнятного режиму лікування індивідуальних пацієнтів. У цьому огляді наведено відомості стосовно основних механізмів дії нових протіепілептичних засобів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: епілепсія, нові протіепілептичні засоби, ГАМК-ергічна система, глутамат, іонні канали.

Епілепсія – хронічне захворювання головного мозку, яке характеризується виникненням повторюваних судомних, несудомних або психопатологічних пароксизмальних проявів і є найбільш розповсюдженим серйозним неврологічним розладом, що поєднує широкий діапазон патологічних станів різної етіології [2, 12, 56]. Незважаючи на інтенсивне дослідження проблеми, причини та механізми виникнення епілепсії залишаються далекими від свого розуміння. Однак розповсюдженими факторами, що можуть викликати епілепсію, є: судинні захворювання (10-11 %), спадковість (8 %), травма (5-6 %), пухлини (4 %), дегенеративні захворювання (3-4 %) та інфекції (3 %); інсульт, отруєння (наприклад, алкоголізм). Системні хвороби матері під час вагітності, деякі види дієти (наприклад, приймання аспартаму, деяких продуктів) та фактори зовнішнього середовища також можуть спровокувати захворювання [55].

Епілептичні судоми можуть бути визначені як “тимчасові пароксизми надмірного або неконтрольованого розряду нейронів різної етіології” [42]. Залежно від частки головного мозку, що втягнена в процес, судоми можуть бути парціальними або генералізованими, з розладом свідомості або без нього.

На цей час встановлено, що характер клінічних проявів і частота епілептичних нападів значною мірою залежать від локалізації епі-

лептичного вогнища, інтенсивності епілептичної активності, а також схильності до виникнення епілептичних нападів [9]. Процес поширення як фізіологічної, так і епілептичної активності в мозку пов’язаний з діяльністю збуджувальних і гальмівних медіаторних систем. У нормі між збудженням та гальмуванням у головному мозку існує рівновага. Коли ця рівновага порушується шляхом підвищеного збудження або зниженого гальмування, в результаті можуть виникнути судомні напади [4, 6, 29].

Фармакотерапія є основним видом лікування епілепсії, підбір протіепілептичних препаратів (ПЕП) для кожного окремого пацієнта здійснюють на основі типу судомних нападів [12]. Застосування ПЕП не виликовує хворобу, натомість може контролювати стан шляхом зниження частоти, тривалості та важкості судомних нападів. У цілому ефективність ПЕП обумовлена 3 основними видами активності, які включають: посилення інгібіторних механізмів, пригнічення збудливих механізмів і модуляцію іонних каналів (табл. 1) [34, 43, 57].

Основним гальмівним нейромедіатором у головному мозку ссавців вважається *гамма-аміномасляна кислота* (ГАМК) [47, 54]. Доведено, що порушення гальмівної функції ГАМК-ергічної системи призводить до виникнення судом [6, 34, 56]. ГАМК синтезується з глутамату виключно в ГАМК-ергічних нейронах за рахунок активності глутаматдекарбоксилази [38]. При синаптичному вивільненні ГАМК

© Л.О. Громов – д.мед.н., проф, М.А. Філоненко – к.біол.н., О.О. Євтушенко, Л.П. Сироватська – к.біол.н., О.І. Ємельянова, 2005.

зв'язується зі своїми специфічними рецепторами, серед яких виділяють іонотропні рецептори типу ГАМК_A і ГАМК_C [34, 54] та метаботропні ГАМК_B-рецептори. ГАМК_A-рецептори належать до суперсімейства лігандозалежних іонних каналів, зв'язування ГАМК з цими рецепторами збільшує хлорну провідність, що призводить до гіперполяризації мембран [51]. ГАМК_B-рецептори сполучені з G-білками, активація яких зумовлює збільшення провідності іонів калію [47]. Вони можуть локалізуватися на пре- і постсинаптичній мембранах [59]. Пресинаптичний ефект активації ГАМК_B-рецепторів полягає в тому, що він знижує як вивільнення ГАМК у гальмівних синапсах, так і вивільнення глутамату в збуджувальних синапсах [10, 33]. Пресинаптичні ГАМК_B-рецептори знижують вивільнення нейротрансмітерів, зменшуючи пресинаптичний вхід Ca²⁺. Постсинаптичні ГАМК_B-рецептори запускають каскад реакцій, що призводить до відкриття калієвих каналів [16]. Серед ГАМК_B-рецепторів останнім часом виділено три підтипи, які можуть зумовлювати різні біологічні функції цих рецепторів: gb1a-gb2, gb1b-gb2, gb1c-gb2 [16]. ГАМК_C-рецептори, як і ГАМК_A-рецептори, належать до лігандозалежних іонних каналів, однак є нечутливими до бікукуліну (антагоніста ГАМК_A-) та баклофену (агоніста ГАМК_B-рецепторів) [26]. Типові модулятори ГАМК_A-рецепторів, такі, як бензодіазепіни та барбітурати, також не впливають на роботу рецепторів цього типу [20, 30, 54].

Після активації специфічних рецепторів ГАМК видаляється із синаптичної щілини шляхом зворотного захоплення нейронами та глією за допомогою транспортних молекул (транспортерів). На сьогодні відомо про існування чотирьох видів транспортерів ГАМК: GAT-1, GAT-2, GAT-3 та бетаїн-GAT (BGT)-1 (mGAT-2) [19]. Лише для GAT-1 (яка локалізована головним чином у корі та гіпокампі) ГАМК є основним субстратом [27]. Роль mGAT-2 в головному мозку на теперішній час не відома. Вважають, що цей транспортер регулює зворотне поглинання регулятора осмосу бетаїну і локалізований переважно поза синапсами [18]. Можливо, цей транспортер відіграє певну роль у регуляції позасинаптичних рівнів ГАМК [58].

Після видалення із синаптичної щілини ГАМК або знову швидко надходить до нейротрансмітерного пулу (виключно в ГАМК-ергічних нейронах), або метаболізується (в нейронах та глії) до семіальдегіду сукцинової кислоти за участі ГАМК-трансамінази [40].

ГАМК-ергічна система є фармакологічною мішенню так званих стандартних (або першого покоління) антиепілептичних засобів – барбі-

туратів (фенобарбіталу, примідону), бензодіазепінів (нітразепаму, клоназепаму, діазепаму, клобазаму, лоразепаму). Ці сполуки є позитивними алостеричними модуляторами ГАМК_A-рецепторів [52], зв'язування цих препаратів з рецепторами супроводжується посиленням хлорних потоків через хлорний канал всередину нейронів. З іншого боку доведено, що мутації в ГАМК_A-рецепторах пов'язані з абсансами у дітей і ювенільною міоклонічною епілепсією (ген GABRG2, що кодує гамма₂-субодиницю та ген GABRA1, що кодує альфа₁-субодиницю, відповідно) [32]. Застосування блокаторів ГАМК_A-рецепторів пентилентетразолу (коразолу) та бікукуліну на сьогодні є стандартними експериментальними моделями судомних станів у піддослідних тварин. Серед нових ПЕП які збільшують потік іонів Cl⁻ у рецепторі ГАМК_A, і цим потенціюють функції ГАМК_A-рецепторів є фелбамат і топірамат [14, 21]. Посилення ГАМКергічної передачі шляхом модуляції ГАМК_A-рецепторів обумовлює не лише протисудомну дію таких ПЕП. На жаль, ці препарати (особливо першого покоління) характеризуються низкою побічних ефектів, що є небажаними для ПЕП: снодійною дією, зниженням концентрації уваги, погіршенням пам'яті тощо [7].

Тому пошук нових ПЕП було зосереджено на інших (не ГАМК_A-рецепторних) фармакологічних підходах до активації ГАМК-ергічної системи. Серед них продуктивними виявилися: подовження періоду перебування ГАМК у синаптичній щілині та пригнічення катаболізму ГАМК [23, 53]. Збільшити тривалість перебування ГАМК у синаптичній щілині й, отже, подовжити час взаємодії з рецепторами вдалося шляхом створення ефективних інгібіторів транспортерів ГАМК. На сьогодні єдиним клінічно доступним ПЕП, що пригнічує зворотне поглинання ГАМК із синаптичної щілини нейронами та глією шляхом селективного інгібування транспортера ГАМК – GAT-1, є тіагабін [14, 58]. Тіагабін подовжує час перебування ГАМК у синаптичній щілині [41] і тим самим збільшує активацію ГАМК-рецепторів. Фармакологічний ефект препарату реалізовується в структурах мозку, де локалізований GAT-1, головним чином у корі та гіпокампі. На відміну від самої ніпекотинової кислоти, він легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр [56]. До теперішнього часу це є єдиним відомим механізмом дії препарату. Інший новий ПЕП вігабатрин селективно, незворотно і дозозалежно знижує активність ГАМК-трансамінази – ферменту деградації ГАМК, що супроводжується підвищенням концентрації ГАМК у всіх струк-

турах головного мозку [14, 49, 50, 52]. Таким чином, вігабатрин збільшує загальну доступність ГАМК. Цікавим є механізм дії габапентину, – структурного аналога ГАМК, що, як було нещодавно показано, зв'язується з ГАМК_B-рецепторами підтипу gb1a-gb2, які негативно сполучені з потенціалозалежними кальцієвими каналами [16, 45]. Це викликає зниження мобілізації кальцію в нейронах (на рівні дії баклофену: EK_{50} 2 мкМ для габапентину і EK_{50} 1 мкМ для баклофену) і пригнічує деполяризацію мембрани [16].

Таким чином, ціла низка препаратів контролює судомні напади шляхом впливу на гальмівну ГАМК-ергічну нейромедіаторну систему. Однак існує ще одна можливість відновити порушену рівновагу між збудженням та гальмуванням у головному мозку – шляхом пригнічення збудження.

Оскільки глутамат – основний збуджувальний нейротрансмітер у ЦНС хребетних (Szelepy), головною терапевтичною мішенню декількох інших нових ПЕП є саме *глутаматергічна система*. Глутамат відіграє дуже важливу роль у різноманітних функціях ЦНС (наприклад, процеси навчання та пам'яті, синаптична пластичність, тривожність) [5, 24]. Він синтезується в глутаматергічних нейронах з глутаміну за участі глутамінази [22]. Після синаптичного вивільнення глутамат зв'язується зі специфічними рецепторами, які поділяють на лігандо-залежні рецепторні іонні канали та метаболічні рецептори, сполучені з G-білками. Іонотропні рецептори, у свою чергу, поділяють на NMDA (агоніст – N-метил-D-аспарат) та не-NMDA-рецептори (AMPA (агоніст – альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-ізоксазол-4-пропіонова кислота) та кайнатні) [15]. Із синаптичної щілини глутамат видаляється за рахунок зворотного поглинання нейронами та глією (за участі специфічних транспортерів) [41]. У клітинах глії глутамат за участі глутамінсинтетази перетворюється на глутамін, який потім надходить до нейронів, де знову перетворюється на глутамат [22].

За патологічних умов надмірного вивільнення глутамат індукує інтенсивне надходження кальцію до цитоплазми, що призводить до апоптозу та загибелі нейронів. Інтенсивне вивільнення глутамату спостерігали в досліджах на тваринах, а також у людей під час судомних нападів; агоністи глутаматних рецепторів викликають епілептоморфну активність та судоми [8, 56]. За допомогою авторадіографічних досліджень було виявлено збільшення кількості NMDA, кайнатних і AMPA-рецепторів у скроневих частках пацієнтів з комплексними парціальними судомними нападами [3]. Вважається,

що дефекти генів можуть прямо чи побічно впливати на чутливість глутаматних рецепторів та їхні функції. Так, ін'єкція вірусу герпесу в гіпокамп щурів викликає локальне збільшення експресії GluR6-субодиниці кайнатного рецептора і протягом декількох годин призводить до спонтанних лімбічних судом, що продовжуються кілька тижнів [1]. Таким чином, дисбаланс в експресії глутаматних рецепторів відіграє важливу роль у розвитку генетичної або набутої форми епілепсії.

Тому не викликає здивування, що останнім часом пошук нових протиепілептичних препаратів сфокусовано на антагоністах глутаматних рецепторів [44]. Серед нових зареєстрованих ПЕП фелбамат є першим ефективним антагоністом прямої дії NMDA-глутаматних рецепторів, зв'язуючись з гліциновим сайтом [21] він сповільнює надходження Ca^{2+} у клітину, викликане NMDA і гліцином, та блокує збудження постсинаптичних потенціалів, опосередковане NMDA-рецептором [31]. Пригнічують вивільнення глутамату в синаптичну щілину зонізамід, ламотриджин, окскарбазепін, топірамат [13, 34, 37, 48, 49].

Іонні канали. В основі формування епілептичного вогнища лежить епілептизація нейрона – зміна трансмембранних іонних потоків у бік підвищення електричної збудливості клітинної мембрани [2]. Доведено, що в основі виникнення судомних розрядів лежить процес порушення функції нейронів, який відбувається в результаті збільшення проникності нейрональної мембрани для іонів натрію і калію [2, 11, 28]. При цьому спостерігається збільшення внутрішньоклітинного току натрію і виходу іонів калію з клітини (обидва – проти концентраційного градієнта). У результаті реєструють зниження потенціалу спокою з -60 до -40-30 мВ, що призводить до генерації потенціалу дії, гіперсинхронізація яких і спричиняє епілептичний напад [2].

Генетичні дослідження свідчать про те, що більшість моногенних епілепсій викликана мутаціями в генах, що кодують іонні канали. Крім того, було виявлено, що деякі спонтанні мутанти мишей з епілепсією є носіями мутацій у генах іонних каналів або в генах, які кодують трансмембранні переносники і білки, що взаємодіють з іонними каналами (Kullman). Наприклад, мутації двох субодиниць K^{+} -каналів, KCNQ2 і KCNQ3, можуть викликати доброякісні сімейні судоми новонароджених; мутації в субодиницях Na^{+} -каналу пов'язані з генералізованою епілепсією, а також фебрильними судомними і доброякісними судомними новонароджених (гени SCN1A і SCN2A відповідно) [32].

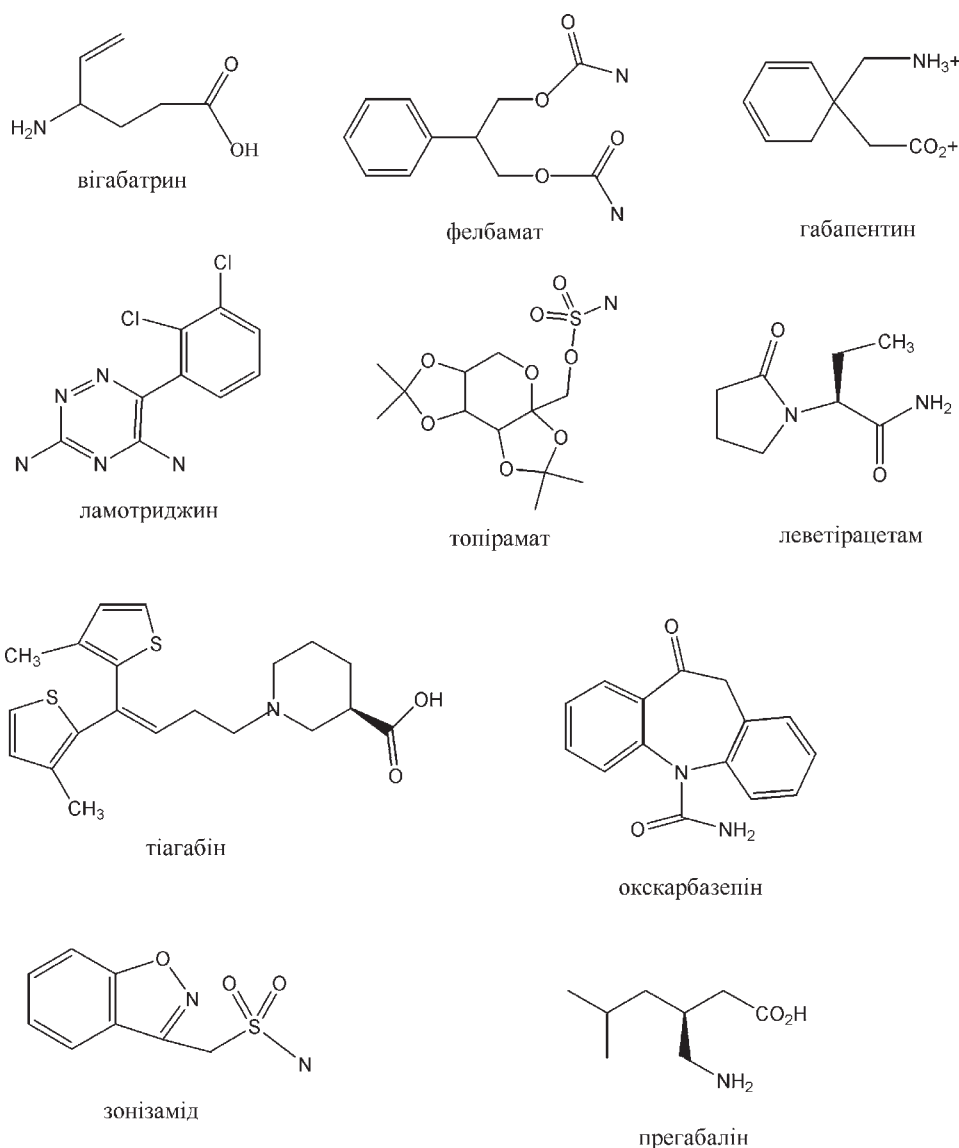


Рис. 1. Структурні формули нових протиепілептичних засобів.

Саме тому фармакологічною мішенню для розробки нових протиепілептичних засобів є іонні канали. Зокрема, новий ПЕП ламотриджин блокує пресинаптичні потенціалозалежні натрієві канали на нейронах, що синтезують глутамат і аспартат (Ahmad), фіксуючи їх у неактивному стані [35], і збільшує калієві гіперполяризаційні потоки [60]. Це призводить до стабілізації нейрональних мембран [21, 37]. До блокаторів потенціалозалежних натрієвих каналів відносять також нові ПЕП окскарбазепін, фелбамат, зонізамід [34, 39]. Крім того, зонізамід блокує потенціалозалежні кальцієві канали Т-типу [17, 48, 52]. Топірамат характеризується широким спектром дії, включаючи модуляцію потенціалозалежних натрієвих і кальцієвих каналів [48, 52]. Показано, що з альфа₂-дельта-субодиницею потенціалозалежних кальцієвих каналів селективно зв'язуються габапентин та нещодавно

зареєстрований преґабалін (також структурний аналог ГАМК) [36], але повної блокади функції кальцієвих каналів не відбувається, навіть при високих концентраціях препаратів. Значення цього зв'язування для проявів протисудомної активності обох препаратів до сьогодні не відомі.

Невідомі механізми дії. Препаратами з невідомими до сьогодні точними механізмами дії слід вважати структурний аналог ГАМК преґабалін та аналог пірацетаму леветірацетам (рис. 1). Преґабалін, як було показано, не впливає на перетворення ГАМК, не зв'язується з ГАМК-рецепторами, однак дозозалежно підвищує рівень ГАМК у мозку, зменшення якого обумовлене судомами, а також знижує підвищені рівні глутамату/аспартату [36].

Механізм дії нового ПЕП леветірацетаму також залишається нез'ясованим [25]. Було висунуто гіпотезу про наявність у центральній

Таблиця 1 – Механізм дії нових антиепілептичних засобів [34]

Препарат	Пригнічення натрієвих каналів	Пригнічення кальцієвих каналів	Активація калієвих каналів	Посилення гальмівних механізмів	Гальмування збуджувальних механізмів
Вігабатрин				+++	
Габапентин	+	+		++	
Зонізамід	++	++			
Ламотриджин	+++	+			
Леветирацетам		+		+	+
Оскарбазепін	+++	+	+		
Тіагабін				+++	
Топірамат	++	++		++	++
Фелбамат	++	++		++	++

Примітка. +++ – основний механізм дії; ++ – ймовірний механізм дії; + – можливий механізм дії.

нервовій системі специфічних місць зв'язування цього препарату. Це специфічне зв'язування було виявлено виключно в тканині головного мозку (гіпокамп, кора та мозочок). У цьому відношенні препарат різко відрізняється від інших відомих на теперішній час ПЕП та сполук із протисудомною активністю, оскільки не впливає на іонні канали, ГАМК-ергічну або глутаматергічну нейромедіаторні системи [25, 42, 46]. Цікаво, що в доклінічних дослідженнях леветирацетам не попереджував судом, спричинених цілою низкою конвульсантів (пентилентетразолом, стрихніном, бікукуліном тощо), однак був ефективним у кіндлінгових моделях [42, 46].

Слід відзначити, що більшість ПЕП має багатопрофільний механізм дії, і дуже важко точно оцінити роль кожного нейрохімічного ефекту в терапевтичній ефективності ПЕП у конкретного пацієнта. Зараз відбувається накопичення даних відносно клінічної ефективності ПЕП нового покоління, що дозволить у подальшому зробити раціональний вибір серед цих препаратів для лікування того чи іншого виду епілепсії. На жаль, значна частка пацієнтів залишається резистентною до монотерапії, через що виправданою є політерапія, при цьому найбільшого ефекту слід очікувати від застосування ПЕП з різними механізмами протисудомної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А. Роль глутаматних рецепторів в механізмах формування епілепсії // *Нейрохімія*. – 2001. – **18**, № 1. – С. 19-29.
2. Громов Л.А. Епілепсія – из тени // *Doctor*. – 2001. – **6**, № 2. – С. 56-59.
3. Дамбинова С.А. Нейрорецептори глутамата. – Л.: Наука, 1989. – 144 с.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Епілепсія. – К.: Книга плюс, 2001. – 168 с.
5. Комиссаров И.В. Синаптические ионотропные рецепторы и познавательная деятельность. – Донецк: Изд-во Донецкого медицинского университета, 2001. – 140 с.
6. Попова Л.Д., Стеценко С.А. Особенности рецепции нейроактивных аминокислот у крыс с разным уровнем аудиогенной возбудимости головного мозга // *Эксперим та клін. фізіологія і біохімія*. – 2000. – № 2. – С. 16-22.
7. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии // *Фарматека*. – 2004. – № 9-10. – С. 33-41.
8. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Вицкова Г.Ю. и др. Судороги, вызываемые введением N-метил-D-аспарата, сопровождаются усилением генерации оксида азота и процессов перекисного окисления липидов в мозге крыс // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1998. – **61**, № 1. – С. 13-16.
9. Руденко А.Ю., Свистильник О.В. Сучасні погляди на співвідношення метаболітів головного мозку в патогенезі епілепсії у дітей // *Лік. справа*. – 2004. – № 2. – С. 15-19.
10. Семьянов А.В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // *Нейрофизиология*. – 2002. – **34**, № 1. – С. 82-95.
11. Семьянов А.В., Годухин О.В. Клеточно-молекулярные механизмы фокального эпилептогенеза // *Усп. физиол. наук*. – 2001. – **32**, № 1. – С. 60-78.
12. Юрьев К.Л. Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций // *Укр. мед. часопис*. – 2004. – **42**, № 7-8. – С. 5-27.
13. Ahmad S., Fowler L.J., Whitton P.S. Effects of

- acute and chronic lamotrigine treatment on basal and stimulated extracellular amino acids in the hippocampus of freely moving rats // *Brain Res.* – 2004. – **1029**, № 1. – P. 41-47.
14. Angehagen M., Ben-Menachem E., Ronnback L., Hansson E. Novel mechanisms of action of three antiepileptic drugs, vigabatrin, tiagabine and topiramate // *Neurochem. Res.* – 2003. – **28**, № 2. – P. 333-340.
15. Auberson Y.P. Competitive AMPA antagonism: a novel mechanism for antiepileptic drugs // *Drugs of the Future.* – 2001. – **26**, № 5. – P. 463-471.
16. Bertrand S., Ng G.Y., Purisai M.G. et al. The anticonvulsant, antihyperalgesic agent gabapentin is an agonist at brain γ -butyric acid type B receptors negatively coupled to voltage-dependent calcium channels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – **298**, № 1. – P. 15-24.
17. Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J. et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth eilat conference (EILAT IV) // *Epilepsy Res.* – 1999. – **33**. – P. 1-41.
18. Borden L.A., Smith K.E., Guastafson E.L., et al. Cloning and expression of betaine/GABA transporter from human brain // *J. Neurochim.* – 1995. – **64**. – P. 977-984.
19. Borden L.A., Smith K.E., Hartig P.R. et al. Molecular heterogeneity of the gamma-aminobutyric acid (GABA) transport system // *J. Biol. Chem.* – 1992. – **267**. – P. 21098-21104.
20. Bormann J. Feigenspan A. GABA_c receptors // *Trends Neurosci.* – 1995. – **18**. – P. 515-519.
21. Cuadrado A., Bravo J., Armijo J.A. Synergistic interaction between felbamate and lamotrigine against seizures induced by 4-aminopyridine and pentylene-tetrazole in mice // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – **465**. – P. 43-52.
22. Daikhin Y., Yudkoff M. Compartmentation of brain glutamate metabolism in neurons and glia // *J. Nutr.* – 2000. – **130**. – P. 1026S-1031S.
23. Dalby N.O. Inhibition of gamma-aminobutyric acid uptake: anatomy, physiology and effects against epileptic seizures // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – **479**. – P. 127-137.
24. Danysz W., Parsons C.G. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications // *Pharm. Rev.* – 1998. – **50**, № 4. – P. 597-664.
25. Dooley M., Plosker G.L. Levetiracetam: a review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures // *Drugs.* – 2000. – **60**, № 4. – P. 971-993.
26. Drew C.A., Johnston G.A.R., Weatherby R.P. Bicuculline-insensitive GABA receptors: Studies on the binding of (-)-baclofen to rat cerebellar membranes // *Neurosci. Lett.* – 1984. – **52**. – P. 317-321.
27. Guastella J., Nelson N., Nelson H. et al. Cloning and expression of a rat brain GABA transporter // *Science.* – 1990. – **249**. – P. 1303-1306.
28. Heinemann U. Basic mechanisms of partial epilepsies // *Curr. Opin. Neurol.* – 2004. – **17**, № 2. – P. 155-159.
29. Isaacs M. The 5-HT_{2c} receptor as a potential therapeutic target for the design of antiobesity and antiepileptic drugs // *Drugs of the Future.* – 2001. – **26**, № 4. – P. 383-393.
30. Johnston G.A.R. GABAC receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels? // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1996. – **17**. – P. 319-323.
31. Kleckner N.W., Glazewski J., Chen C., Tammy D. Moscrip subtype-selective antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors by felbamate: insights into the mechanism of action // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – **289**. – P. 886-894.
32. Kullmann D.M. Epilepsy genetics // *Drugs of Today.* – 2003. – **39**, № 9. – P. 725-732.
33. Kullmann D.M. The neuronal channelopathies // *Brain.* – 2002. – **125**. – P. 1177-1195.
34. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs // *Pharmacol. Therapeutics.* – 2001. – **90**. – P. 21-34.
35. Lang D.G., Wang C.M., Cooper B.R. Lamotrigine, phenytoin and carbamazepine interaction on the sodium current present in N4TG1 mouse neuroblastoma cells // *J. Phar. Exp. Ther.* – 1993. – **266**. – P. 829-835.
36. Lauria-Horner B.A., Pohl R.B. Pregabalin: a new anxiolytic // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2003. – **12**, № 4. – P. 663-672.
37. Leach M.J., Marden C.M., Miller A.A. Pharmacological study on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug. II. Neurochemical studies on the mechanism of action // *Epilepsia.* – 1986. – **27**. – P. 490-497.
38. Loscher W. Valproat: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action // *Prog. Neurobiol.* – 1999. – **58**. – P. 31-59.
39. McLean M.J., Schmuttz M., Wamil A.W. et al. Oxcarbazepine: mechanisms of action // *Epilepsia.* – 1994. – **35**, suppl. 3. – P. S5-S9.
40. Meldrum B.S. Neurotransmission in epilepsy // *Epilepsia.* – 1995. – **36**, suppl. 1. – P. S30-S35.
41. Meldrum B.S., Akbar M.T., Chapman A.G. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy // *Epilepsy Res.* – 1999. – **362**. – P. 189-204.
42. Mitchell T.N., Sander J.W. Levetiracetam: a new antiepileptic drug for the adjunctive therapy of chronic epilepsy // *Drugs of Today.* – 2001. – **37**, № 10. – P. 665-673.
43. Moshe S.L. Mechanism of anticonvulsant agents // *Neurology.* – 2000. – **55**, suppl. 1. – P. S32-S40.
44. Muir K.W., Lees K.R. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs // *Stroke.* – 1995. – **26**. – P. 503-513.
45. Ng G.Y., Bertrand S., Sullivan R. et al. Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – **59**, № 1. – P. 144-152.
46. Noyer M., Gillard M., Matagne A. et al. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – **286**. – P. 137-146.
47. Olsen R.W., Evoli M. GABA and epileptogenesis // *Epilepsia.* – 1997. – **38**. – P. 399-407.
48. Onat F., Özkara 3. Adverse effects of new antiepileptic drugs // *Drugs of Today.* – 2004. – **40**, № 4. – P. 325-342.
49. Patsalos P.N. New antiepileptic drugs // *Ann. Clin. Biochem.* – 1999. – **36**. – P. 10-19.
50. Preece N.E., Jackson G.D., Houseman J.A. et al. Nuclear magnetic resonance detection of increased

- GABA in vigabatrin-treated rats in vivo // *Epilepsia*. – 1994. – **35**. – P. 431-436.
51. Rabow L.E., Rusek S.J., Farb D.H. From the ion current to genomic analysis: recent advances in GABA_A receptor research // *Synapse*. – 1995. – **21**. – P. 189-274.
52. Reddy D.S. Newer GABA-ergic agents for pharmacotherapy of infantile spasms // *Drugs of Today*. – 2002. – **38**, № 10. – P. 657-675.
53. Sarup A., Larsson O.M., Schousboe A. GABA transporters and GABA-transaminase as drug targets // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* – 2003. – **2**. – P. 269-277.
54. Sivilloti L., Nistri A. GABA receptor mechanisms in the central nervous system // *Prog. Neurobiol.* – 1991. – **36**. – P. 35-92.
55. Sorbera L.A., Leeson P.A., Castacer J. Safinamide mesilate // *Drugs of the Future*. – 2001. – **26**, № 8. – P. 745-749.
56. Szelenyi I., Horvath K., Howes J.F., Mazara-ti A.M. The treatment of epilepsy: future possibilities // *Drugs of the Future*. – 2003. – **28**, № 9. – P. 925-936.
57. White H.S. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs // *Epilepsia*. – 1999. – **40**, suppl. 5. – P. S2-S10.
58. White H.S., Watson W.P., Hansen S.L. et al. First demonstration of a functional role for central nervous system betaine/ γ -aminobutyric acid transporter (mGAT2) based on synergic anticonvulsant action among inhibitors of mGAT1 and mGAT2 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – **312**, № 2. – P. 866-874.
59. Yamada R., Yu B., Gallagher J.P. Different subtypes of GABA_B receptors are present at pre- and postsynaptic sites within the rat dorsolateral septal nucleus // *J. Neurophysiol.* – 1999. – **81**. – P. 2875-2883.
60. Zona C., Tancredi V., Longone P. et al. Neocortical potassium currents are enhanced by the antiepileptic drug lamotrigine // *Epilepsia*. – 2002. – **43**, № 7. – P. 685-690.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л.А. Громов, М.А. Филоненко, О.А. Евтушенко, Л.П. Сыроватская, О.И. Емельянова
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ

Резюме

За последние десять лет зарегистрировано десять новых лекарственных средств для лечения эпилепсии. Учитывая ограниченный клинический опыт их применения, механизм действия может помочь в выборе наиболее приемлемого режима лечения индивидуальных пациентов. В этом обзоре приведены сведения об основных механизмах действия новых противоэпилептических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, новые противоэпилептические средства, ГАМК-ергическая система, глутамат, ионные каналы.

NEUROCHEMICAL TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL ACTION OF NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS

L.O. Hromov, M.A. Filonenko, O.O. Yevtushenko, L.P. Syrovatska, O.I. Yemelyanova
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF AMS OF UKRAINE

Summary

Ten new drugs for the treatment of epilepsy have been licensed for the past decade. Taking into account the limited clinical experience of these drugs application, the mechanisms of action of antiepileptic drugs may be an important criterion for the selection of the most suitable treatment regimens of individual patients. Basic mechanisms of action of new antiepileptic drugs are described in this review.

KEY WORDS: epilepsy, new antiepileptic drugs, GABA-ergic system, glutamate, ion channels.

Отримано 29.06.2005 р.

Адреса для листування: Л.О. Громов, Інститут фармакології та токсикології АМН України, вул. Ежена Потье, 14, Київ, 03057, Україна.

ЮРІЙ ІВАНОВИЧ ГУБСЬКИЙ



Провідному українському вченому в галузі медичної біохімії, члену-кореспонденту АМН України, заслуженому діячу науки і техніки України, доктору медичних наук, професору, завідувачу кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Юрію Івановичу Губському, 1 жовтня 2005 р. виповнилося 60 років.

Народився Юрій Іванович у місті Харкові. Закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця в 1969 р. з відзнакою, занесений в Золоту Книгу пошани КМІ. На протязі багатьох років науково-педагогічна діяльність Ю.І. Губського пов'язана саме з цим провідним вищим медичним навчальним закладом держави, де він пройшов шлях від аспіранта до професора, завідувача Центральної науково-дослідної лабораторії (1986-1987 рр.), а з 1997 р. – завідувача кафедри.

З 1987 по 1992 рр. Ю.І. Губський працює заступником директора з наукової роботи та в.о. директора Київського НДІ фармакології та токсикології МОЗ України (в наш час – Інститут фармакології та токсикології АМН України), засновує відділ біохімічної фармакології ІФТ, де він розпочав розробку фундаментальних питань пошкодження клітин за дії ксенобіотиків фосфорорганічного та хлорорганічного походження.

З 1992 р. Ю.І. Губський працює на адміністративній та науково-організаційній роботі в МОЗ, ВАК та АМН України: заступник голови Вченої медичної ради МОЗ України (1991-1992 рр.), начальник управління та атестаційного відділу медичних, біологічних, хімічних та

аграрних наук ВАК (з 1992 по 2000 рр.), член Президії ВАК України (1992-1997 рр.). Він обирається першим Головним вченим секретарем (з 1993 по 1996 рр.), членом Президії АМН України (1992-1997 рр.).

Протягом багатьох років член-кореспондент АМН України Ю.І. Губський є провідним вченим у галузі медичної біохімії, біохімічної фармакології та токсикології фізіологічно активних сполук. Як науковець, Ю.І. Губський є учнем та послідовником таких видатних українських вчених, як член-кореспондент АН УРСР А.М. Утевський, д.б.н., професор Є.Ф. Шамрай, д.б.н. проф. М.Д. Курський. Основними напрямками його багаторічних наукових досліджень стали вивчення молекулярних механізмів пошкодження біомембран та геному клітин печінки та головного мозку, наукове обґрунтування біохімічних та фармакологічних ефектів антиоксидантів.

Ю.І. Губським та його учнями зроблено визначний науковий внесок в проблему біохімії оксигеназних та вільнорадикальних реакцій у біологічних системах, розв'язання молекулярних механізмів ураження мембран та генетичного апарату клітини за умов активації вільнорадикальних процесів. Пріоритетними розробками Ю.І. Губського та наукової школи, яку він очолює, є цикл робіт, присвячених дослідженням апоптотичної загибелі клітин при пошкодженні ДНК високотоксичними біоцидними ксенобіотиками, вивченню реакцій ліпоперекислення в ядерному хроматині, ролі іонів кальцію в порушенні метаболічних процесів за умов антиоксидантної недостатності та дії високотоксичних фізіологічно активних сполук. Він висунув та обґрунтував перекисно-кальцієву теорію хімічного ушкодження гепатоцитів, концепцію про роль апоптозу як альтернативного механізму загибелі клітини за її токсичного ураження. В наш час Ю.І. Губський розробляє питання комп'ютерного моделювання біохімічних реакцій, квантово-хімічних механізмів дії антиоксидантів, історії біохімічної науки.

Беззаперечним визнанням наукових заслуг Ю.І. Губського стало його обрання в 1994 р. член-кореспондентом АМН України. Як один із засновників ВАК України, він багато зробив для формування нормативної бази присвоєння наукових ступенів доктора та кандидата наук, створення мережі спеціалізованих вчених рад в нашій державі. За визначний особистий внесок у створення національної системи атестації наукових та науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації в Україні Ю.І. Губському в 1997 р. було присвоєне почесне звання "Заслужений діяч науки і техніки України".

Автор близько 400 наукових робіт, в тому числі широко відомих наукових монографій та довідників, зокрема: "Коррекция химического поражения печени" (К., 1989); "Химические катастрофы и экология" (К., 1993); "Лекарственные средства в психофармакологии" (у співавт., К., 1997). Під його науковим керівництвом підготовлено 10 докторських та 11 кандидатських дисертацій з біохімії, фармакології та токсикології. Відомими українськими вченими є учні член-кореспондента АМН України Ю.І. Губського – д.б.н. Є.Л. Левицький, д.м.н. Н.В. Литвинова.

Як завідувач кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Ю.І. Губський зробив незаперечний внесок в підвищення рівня наукової і навчальної роботи на кафедрі, він є одним з фундаторів фармацевтичного факультету НМУ, створивши разом з очолюваним ним педагогічним колективом методичну базу та розпочавши викладання таких дисциплін, як органічна хімія, фармацевтична хімія, токсикологічна хімія, підготовку кадрів спеціалістів та магістрів з фармації.

Ю.І. Губський є автором перших україномовних підручників для студентів вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації: "Біологічна хімія", "Біоорганічна хімія" та навчальних програм для вищих навчальних закладів держави з цих дисциплін.

Ю.І. Губський постійно веде значну науково-організаційну роботу: він очолює створену за його ініціативою Проблемну комісію МОЗ та АМН України "Біологічна та медична хімія", є також головою вперше створеної в на-

шій державі за його пропозицією та ініціативою спеціалізованої вченої ради Д 26.003.07 "Медична біохімія". Ю.І. Губський – член Наукової Ради з теоретичної та профілактичної медицини АМН України, член Комісії з медицини науково-методичної ради МОН України, Президії та Вченої ради Фармакологічного Центру МОЗ України, Центральної ради Українського біохімічного товариства. Під науковим головуванням Ю.І. Губського в травні 2005 р. в м. Чернівці було проведено Першу міжнародну науково-практичну конференцію з міжнародною участю "Сучасні проблеми медичної та клінічної біохімії".

Науково-видавнича діяльність: він є головним редактором журналу "Медична хімія", членом редакційних колегій "Українського біохімічного журналу", "Фармацевтичного журналу", журналів "Современные проблемы токсикологии", "Клінічна фармація" т.і.

Ю.І. Губський веде також значну громадську діяльність: він є Президентом Всеукраїнської Ради захисту прав та безпеки пацієнтів, активно виступає за збереження та розвиток фундаментальної академічної науки в нашій державі.

Проблемна комісія МОЗ та АМН України "Біологічна та медична хімія", редколегія журналу "Медична хімія", колектив кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця щиро вітають Юрія Івановича з його ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я та подальших творчих успіхів в його багатогранній науково-педагогічній діяльності та громадській діяльності.