

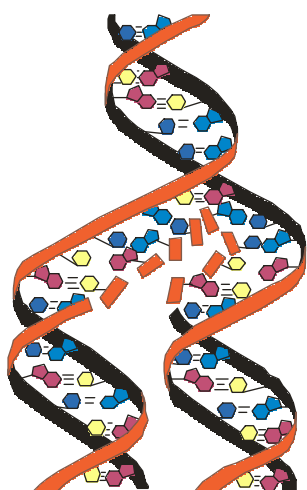
Академія медичних наук України

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

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*

MEDICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

4 TOM 9
2007

- ❖ *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*

ІААЕХІА Õ²І²Б

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) 43-49-56
(0352) 52-80-09
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

Contents

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ “РОЛЬ МЕСЕНДЖЕРНИХ СИСТЕМ У ПАТОГЕНЕЗІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ”

| | | | |
|--|----|---|----|
| Сван О.Б. (Тернопіль) ВПЛИВ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ І ЛОКАЛЬНОЇ КРИОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ | 6 | Svan O.B. (Ternopil) INFLUENCE OF COLD STRESS AND LOCAL CRYOLYSIS OF SKIN ON FUNCTIONAL CONDITION OF LIVER IN EXPERIMENT AND ITS CORRECTION | 6 |
| Коваль М.І., Покотило О.С. (Тернопіль) ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ПРИ ОТРУЄННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ І ЇХ КОРЕКЦІЯ | 11 | Koval M.I., Pokotylo O.S. (Ternopil) AGE VARIATIONS OF LIPID METABOLISM IN RATS AT POISONING WITH PARACETAMOL AND THEIR CORRECTION | 11 |
| Бродяк І.В., Сибірна Н.О. (Львів) МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ ДО ЗМІНИ ПРОДУКЦІЇ ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ | 14 | Brodyak I.V., Sybirna N.O. (Lviv) MECHANISMS OF BLOOD LEUKOCYTE ADAPTATION TO A CHANGE IN NITRIC OXIDE PRODUCTION AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS | 14 |
| Склярів О.Я., Фоменко І.С., Бондарчук Т.І. (Львів) ЗМІНИ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, АКТИВНОСТІ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ВМІСТУ NO У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА І ТКАНИНИ СЕРЦЯ ЩУРІВ ПРИ ТРИВАЛОМУ БЛОКУВАННІ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 ТА H ⁺ ,K ⁺ -АТФази | 17 | Sklyarov O.Ya., Fomenko I.S., Bondarchuk T.I. (Lviv) CHANGES OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES, ACTIVITY OF ENZYMES OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND NO CONTENT IN GASTRIC MUCOSA AND HEART TISSUE OF RATS AT PROLONGED BLOCKING | 17 |
| Клевета Г.Я., Котик А.І., Скибіцька М.І., Чайка Я.П., Сибірна Н.О. (Львів) ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ЕКСТРАКТУ ГАЛЕГИ ЛІКАРСЬКОЇ (GALEGA OFFICINALIS) | 21 | Kleveta H.Ya., Kotyk A.I., Skybitska M.I., Chayka Ya.P., Sybirna N.O. (Lviv) INVESTIGATION OF BIOLOGICAL EFFECT OF THE EXTRACT OF GALEGA OFFICINALIS | 21 |
| Ярошенко Т.Я., Корда М.М. (Тернопіль) КОРЕКЦІЯ ВИКЛИКАНОГО АЛІЛОВИМ СПИРТОМ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА ІНДУЦІБЕЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ 1400W І СУБСТРАТУ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ L-АРГІНІНУ | 24 | Yaroshenko T.Ya., Korda M.M. (Ternopil) CORRECTION OF LIVER DAMAGE, CAUSED BY ALLYL ALCOHOL, BY MEANS OF COMBINED APPLICATION OF NITRIC OXIDE INDUCIBLE SYNTHASE INHIBITOR 1400W AND NITRIC OXIDE SYNTHASE SUBSTRATE L-ARGININE | 24 |
| Бурда В.А., Люта М.Я., Федорович А.М., Максим'юк Г.В., Сибірна Н.О. (Львів) ВПЛИВ АМІНОГУАНІДИНУ НА СТАН КИСНЕТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-го ТИПУ | 28 | Burda V.A., Lyuta M.Ya., Fedorovich A.M., Maxymyuk H.V., Sybirna N.O. (Lviv) INFLUENCE OF AMINOGUANIDINE ON THE ERYTHROCYTE OXYGEN TRANSPORT SYSTEM UNDER TYPE 1 DIABETES MELLITUS | 28 |
| Головчак Н.П., Тарновська А.В., Коцюмбас Г.І., Отчич В.П., Санагурський Д.І. (Львів) ДІЯ Т-2 ТОКСИНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У РІЗНИХ ДІЛЯНКАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ КУРЕЙ | 31 | Holovchak N.P., Tarnovska A.V., Kotsymbas H.I., Otchych V.P., Sanahursky D.I. (Lviv) THE INFLUENCE OF T-2 TOXINE ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN THE DIFFERENT AREAS OF CHICKEN BRAIN | 31 |
| Ємельяненко В.Ю., Склярів О.Я. (Львів) ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПРОЦЕСАМИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І NO-СИНТАЗНОЮ СИСТЕМОЮ ПРИ СТРЕСОВОМУ УШКОДЖЕННІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ДАЛАРГІНОМ | 34 | Yemelyanenko V.Yu., Sklyarov O.Ya. (Lviv) INTERRELATION BETWEEN LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND NO-SYNTHASE SYSTEM UNDER STRESS-INDUCED LESIONS OF STOMACH MUCOUS MEMBRANE AND THEIR CORRECTION BY DALARGINE | 34 |
| Острівка О.І., Гонський Я.І. (Тернопіль) ПОРУШЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ, NO-СИСТЕМ, ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА ДІЇ НІТРИТУ НАТРІЮ І ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ L-АРГІНІНОМ | 38 | Ostrivka O.I., Honsky Ya.I. (Ternopil) VIOLATIONS OF ANTIOXIDANT, NO-SYSTEMS, ENDOGENIC INTOXICATION AFTER ACTION OF SODIUM NITRITE AND CADMIUM CHLORIDE AND THEIR CORRECTION BY L-ARGININE | 38 |
| Ільчишин Н.В., Климишин Н.І., Сибірна Н.О. (Львів) СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ | 42 | Ilchysyn N.V., Klymyshyn N.I., Sybirna N.O. (Lviv) STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTE MEMBRANES UNDER CONDITIONS OF ALCOHOLIC INTOXICATION | 42 |
| Сопель О.М., Сопель В.В., Лотоцька О.В., Козир Г.А. (Тернопіль) РОЛЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ АМАНІТА-ФАЛЛОЇДИНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ | 44 | Sopel O.M., Sopel V.V., Lototska O.V., Kozyr H.A. (Ternopil) ROLE OF NITRIC OXIDE METABOLITES IN PATHOGENESIS OF AMANITA PHALLOIDES INTOXICATION | 44 |
| Чернухіна О.О. (Тернопіль) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ СИСТЕМИ L-АРГІНІН-ОКСИД АЗОТУ І СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ | 47 | Chernukhina O.O. (Ternopil) PHARMACOLOGIC CORRECTION OF L-ARGININE-NITRIC OXIDE SYSTEM AND STATUS OF THE LIVER IN DIABETES MELLITUS | 47 |
| Олещук О.М. (Тернопіль) ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ І ХОЛЕСТАТИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ | 51 | Oleshchuk O.M. (Ternopil) NITROGEN OXIDE SYNTHESIS MODULATORS USAGE AT TOXIC AND CHOLESTATIC DAMAGES OF LIVER IN EXPERIMENT | 51 |
| Заморський І.І. (Чернівці) РОЛЬ МЕЛАТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ В МЕХАНІЗМАХ НЕГАЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ | 55 | Zamorsky I.I. (Chernivtsi) THE ROLE OF MELATONIN-ERGIC SYSTEM OF ORGANISM IN MECHANISMS OF IMMEDIATE ADAPTATION TO ACUTE HYPOXIA | 55 |
| Гонський Я.І., Борис М.І. (Тернопіль) ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ НАТРІЮ НІТРИТОМ І КАДМІЮ ХЛОРИДОМ | 58 | Honsky Ya.I., Borys M.I. (Ternopil) DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS CHANGES IN RATS AFFECTED BY SODIUM NITRITE AND CADMIUM CHLORIDE | 58 |
| Черняшова В.В., Посохова К.А. (Тернопіль) ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ | 62 | Chernyashova V.V., Posokhova K.A. (Ternopil) INFLUENCE OF L-ARGININE ON LIVER STATUS AT ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS | 62 |

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ

| | |
|--|---|
| <p><i>Камишний О.М.</i> (Запоріжжя) ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ІНДУЦІБЕЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ В ТИМУСІ ЩУРІВ ІЗ СПОНТАННОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ</p> <p><i>Гоженко А.І., Горша О.В., Насибуллін Б.А.</i> (Одеса) ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ У ВОДІВ АВТОТРАНСПОРТУ ІЗ ТРИВАЛИМ ПРОФЕСІЙНИМ СТАЖЕМ</p> <p><i>Панченко Н.В., Кудіна Т.А.</i> (Харків) РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ УВЕЇТУ, УСКЛАДНЕНОГО ГІПОТОНІЄЮ ОЧНОГО ЯБЛУКА</p> <p><i>Горша О.В.</i> (Одеса) СТАН ПОКАЗНИКІВ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ</p> <p><i>Садляк О.В., Чоп'як В.В., Любінець Л.А., Качмарська М.О., Вальчук І.В.</i> (Львів) ОСОБЛИВОСТІ СИНТАЗНОГО ТА АРГІНАЗНОГО ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ NO В ЕНДОТЕЛІОЦИТАХ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНОГО СИНДРОМУ</p> <p><i>Глушко Л.В., Федоров С.В., Адед Ізгак</i> (Івано-Франківськ) РІВНІ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В КРОВІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ</p> <p><i>Нейко Н.В., Стасюк Н.О.</i> (Івано-Франківськ) РІВНІ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В РОТОВІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАРодОНТИТ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ</p> <p><i>Демків І.Я., Бекус І.Р., Кліщ І.М.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ "АЛЬГІГЕЛ" НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ БІЛИХ ЩУРІВ З ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ ЕТАНОЛОМ НА ФОНІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ</p> <p><i>Бекус І.Р., Кліщ І.М., Чорна М.В.</i> (Тернопіль) ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ЕТИЛОВИМ СПИРТОМ НА ФОНІ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ СОЛЕЙ КАДМІЮ ТА СВИНЦЮ</p> <p><i>Гонський Я.І., Чорна М.В., Борис М.І., Бекус І.Р.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ХЛОРИДІВ КАДМІЮ ТА КОБАЛЬТУ НА ВМІСТ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ У ЩУРІВ</p> <p><i>Шинкарьок В.Г., Заморський І.І.</i> (Чернівці) ВМІСТ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА РІЗНИХ УМОВ ОСВІТЛЕННЯ</p> <p><i>Пупишева О.В., Добреля Н.В., Паршиков О.В., Соловійов А.І., Мохорт М.А.</i> (Київ) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ, ОПРОМІНЕНИХ ВІД ДЖЕРЕЛА ⁶⁰Co</p> <p><i>Шепелько М.В., Стефанов А.В.</i> (Київ) ВПЛИВ КОСМОСТАТИДИЛХОЛІНОВИХ ЛІПОСОМ НА СКОРОТЛИВУ</p> | <p>АКТИВНІСТЬ ВОРИТНОЇ ВЕНИ, СТИМУЛЬОВАНОЇ АЛЬФА-АДРЕНОАГОНІСТАМИ 78</p> <p><i>Степанюк Г.І., Хоодаківський О.А.</i> (Вінниця) ЕФЕКТИВНІСТЬ 4-ХІНАЗОЛОНУ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВОБІГУ 79</p> <p><i>Нечай А.В.</i> (Чернівці) АНТИОКСИДАНТ ЦЕРУЛОПЛАЗМІН ТА ПІДБІР ЙОГО ДОЗИ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ 80</p> <p><i>Пасевич С.П., Заморський І.І.</i> (Чернівці) ДИНАМІКА ЗМІН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ 82</p> <p><i>Децик О.І., Склярів О.Я.</i> (Львів) ВПЛИВ БЛОКУВАННЯ ЦОГ-2 НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ В ТОВСТІЙ КИШЦІ ЩУРІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 1 ТИПУ 83</p> <p><i>Зарицька М.В., Губський Ю.І.</i> (Київ) ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ УЧАСТІ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ МЕСЕНДЖЕРНИХ СИСТЕМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ МІОКАРДА 84</p> <p><i>Посохова К.А., Яремчук О.З.</i> (Тернопіль) РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ СУДИННИХ АКТИВНІСТЬ РЕКСОДУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ 85</p> <p><i>Посохова К.А., Чернухіна О.О.</i> (Тенюпіль) РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ СУДИННИХ УСЛАДНЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 86</p> <p><i>Хара М.Р., Сатурська Г.С.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ АКТИВАТОРА ОПІАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ ДАЛАРГІНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСУ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ В ПОШКОДЖЕНОМУ АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ 87</p> <p><i>Хара М.Р., Пелих В.Є., Дорохіна А.М., Хара Г.О.</i> (Тернопіль) ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ НА СТУПІНЬ ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ АДРЕНАЛІНОМ У САМЦІВ І САМОК ЗІ ЗБЕРЕЖЕНИМИ ТА ВИДАЛЕНИМИ ГОНАДАМИ 88</p> <p><i>Хара М.Р., Лежавко А.А.</i> (Тернопіль) ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИРАЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ТА АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПОШКОДЖЕНОМУ АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦІ СТАРИХ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ 89</p> <p><i>Кузьмак І.П., Криницька І.Я.</i> (Тернопіль) ВМІСТ БІЛКА І ПОКАЗНИКИ АМІНОТРАНСФЕРАЗ У ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ БЛІДЮКО ПОГАНКОЮ 90</p> <p><i>Старикович Л.С., Дацюк Л.О., Климишин Н.І., Старанко У.В., Трикуленко О.В., Клевета Г.Я., Стойка Р.С.</i> (Львів) РАДІОІНДУКОВАНА ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЛІМФОЦИТІВ ЩУРІВ 91</p> |
|--|---|

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

| | |
|--|--|
| <p><i>Вороніна Л.М., Сенюк І.В., Стрельченко К.В.</i> (Харків) ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ, ОТРИМАНОГО З ГИЧКИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО – БЕВУГЕПАТИНУ</p> <p><i>Демидяк О.Л., Марчишин С.М., Сіра Л.М., Козир Г.Р.</i> (Тернопіль) АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ АРНИКИ ЛИСТЯНОЇ (ARNICA FOLIOSA NUTT.)</p> <p><i>Оленович О.А., Перепелюк М.Д.</i> (Чернівці) СТАН ПРОТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ Й ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ</p> <p><i>Романовська І.І., Топтиков В.А.</i> (Одеса) ЕЛЕКТРОФОРЕЗ АЛЕРГЕНІВ БІЛКА КУРЯЧОГО ЯЙЦЯ І ХАТНЬОГО ПИЛУ</p> <p><i>Клес О.В., Гжегоцький М.Р., Ковальчук С.М., Паніна Л.В., Дукач В.А.</i> (Львів) ІНФОРМАТИВНІСТЬ МЕТОДУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ДЛЯ ОЦІНКИ АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ДІЇ НИЗЬКИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ</p> <p><i>Шаталова О.М., Малоштан Л.М., Яценко О.Ю.</i> (Харків) ВПЛИВ ГІДРОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ СОЇ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ, ВИКЛИКАНОГО ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ</p> <p><i>Березнякова А.І., Репетєва О.В., Редькін Р.Г., Крижна С.І., Березняков В.І.</i> (Харків) ВПЛИВ СТРУКТУРНИХ АНАЛОГІВ МЕЛАТОНІНУ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ В МИШЕЙ</p> | <p><i>Voronina L.M., Senyuk I.V., Strelchenko K.V.</i> (Kharkiv) STUDY OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF EXTRACT FROM BEET OVERGROUND PART – BEVUNEPATIN 92</p> <p><i>Demydyak O.L., Marchyshyn S.M., Sira L.M., Kozyr H.R.</i> (Ternopil) ANATOMIC STRUCTURE OF CREEPING ARNICA (ARNICA FOLIOSA NUTT.) GRASS 96</p> <p><i>Olenovych O.A., Perepelyuk M.D.</i> (Chernivtsi) THE STATE OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF BLOOD AND THYROID GLAND IN CASE OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM 99</p> <p><i>Romanovska I.I., Toptikov V.A.</i> (Odesa) ELECTROPHORESIS OF THE HEN EGG WHITE AND DOMESTIC DUST ALLERGENES 103</p> <p><i>Kles O.V., Gzegotsky M.R., Kovalchuk S.M., Panina L.V., Dukach V.A.</i> (Lviv) THE IMPORTANCE OF HEART RATE VARIABILITY METHOD FOR EVALUATION OF ADAPTATIVE-COMPENSATORY PROCESSES UNDER ACTION OF LOW-DOSE IONIZING RADIATION 108</p> <p><i>Shatalova O.M., Maloshtan L.M., Yatsenko O.Yu.</i> (Kharkiv) INFLUENCE OF HYDROPHILIC SOY EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION AT AN EXPERIMENTAL HEPATITIS MODEL CAUSED BY TETRACHLORMETHANE 112</p> <p><i>Bereznyakova A.I., Repetyeva O.V., Redkin R.H., Kryzhna S.I., Beresnyakov V.I.</i> (Kharkiv) INFLUENCE OF MELATONIN STRUCTURAL ANALOGUES ON THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN MICE WITH TOXIC HEPATITIS 116</p> |
|--|--|

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

**“РОЛЬ МЕСЕНДЖЕРНИХ СИСТЕМ
У ПАТОГЕНЕЗІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ
РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ”**

12-13 листопада 2007 року

УДК 616-0018:612.79+612.35+616.5-089.844

ВПЛИВ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ І ЛОКАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

О.Б. Сван

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На тлі гострого холодового стресу локальна кріодеструкція 10 % поверхні шкіри щурів викликає істотне зниження функціональної активності печінки, яка досягає мінімуму на 7 добу експерименту. Застосування ранньої некректомії і накладання на рану ліофілізованого ксенодермотрансплантата супроводжуються меншими відхиленнями показників жовчоутворюючої, жовчовидільної і поглинально-видільної функцій печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий холодовий стрес, кріодеструкція шкіри, ліофілізований ксенодермотрансплантат, некректомія, функція печінки.

ВСТУП. Вагоме значення у патогенезі травматичної хвороби мають обмороження і холодовий стрес. Комбінацію цих видів уражень на сьогодні практично не вивчено, що становить серйозну проблему в комплексному лікуванні тяжкої травми [16]. Нез'ясованим залишається питання про ймовірність розвитку поліорганної недостатності в зазначених умовах і вибір адекватних патогенетичного обґрунтованих методів лікування [11].

Неспецифічна відповідь організму за умов стресу залучає в патологічний процес ряд органів і систем, серед яких печінка може слугувати універсальним індикатором системного впливу патогенного чинника [3]. Однак динаміка її функціонального стану при холодovому стресі залишається невивченою.

На сьогодні існують переконливі докази порушення структурного стану печінки при локальній кріодеструкції шкіри в експерименті [7]. Практично не досліджено за цих умов ефективність ліофілізованих ксенотрансплантатів шкіри свині, які виявились ефективними як замітник шкіри при лікуванні опікових, донорських і скальпованих ран, трофічних виразок [1].

Метою даної роботи було з'ясувати вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки та

ефективність його корекції ліофілізованими ксенодермотрансплантатами.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проведено на 60 нелінійних білих щурах-самцях масою 170-180 г. Тварин було поділено на 3 групи. У двох дослідних групах моделювали гострий холодовий стрес, після чого виконували кріодеструкцію шкіри. Контролем слугували інтактні тварини.

Дослідження проводили відповідно до санітарно-гігієнічних норм та принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин [13].

Гострий холодовий стрес моделювали шляхом утримання іммобілізованої тварини в холодильній камері впродовж 2 год при температурі +4 °С [2]. Локальну кріодеструкцію шкіри (10 % від загальної площі) виконували в умовах знеболювання за методикою I. Gunas et al. (1997) [14].

Через 1 добу після кріодеструкції під легким ефірним знеболюванням у 1-й дослідній групі з дотриманням правил асептики й антисептики видаляли некротизовані тканини шкіри і підшкірної клітковини. Одержаний дефект покривали ліофілізованим ксенотрансплантатом шкіри свині (ПМП "Комбустіолог", м. Тернопіль, Україна) відповідного розміру, який підшивали до країв рани, і додатково накладали стерильну

пов'язку. В 2-й дослідній групі некректомію не виконували, на рану накладали стерильну пов'язку. З третьої доби експерименту рани залишали відкритими. Тварин утримували ізолювано одна від одної.

Функціональний стан печінки оцінювали за показниками жовчоутворюючої, жовчовидільної і поглинально-видільної функцій на 3, 7, 14, 21 і 28 доби експерименту. З цією метою під тіопентало-натрієвим знеболюванням (80 мг/кг маси) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [10].

В отриманій жовчі за методикою В.П. Мирошниченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, розраховували їх питому швидкість виділення в міліграмах на годину на кілограм маси тварини ($\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) [8]. У жовчі за методом Ван ден Берга в модифікації М.П. Скакуна визначали концентрацію загального, прямого і непрямого білірубину [5]. На основі цих даних розраховували ступінь кон'югації білірубину за співвідношенням: $\text{прямий білірубін} \times 100 / \text{загальний білірубін}$ (%).

Після закінчення збирання жовчі у стегнову вену щурів вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну з розрахунку 5 мг/кг маси тварини. Визначали тривалість зникнення барвника в жовчі. Даний показник належить до одного з найчутливіших тестів в оцінці функціонального стану печінки [4]. Після забору жовчі й проведення бромсульфалеїнової проби тварин умертвляли методом декапітації.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з рисунка 1, інтенсивність виділення жовчі після гострого холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри через 3 доби в обох дослідних групах істотно знижувалася. У некорегованих тварин (на тлі застосування пов'язки) її рівень був на 40,7 % меншим від контролю ($p < 0,001$). Після використання ксенодермотрансплантата ступінь зниження склав 31,3 % ($p < 0,001$). Разом із тим, у цій групі швидкість жовчовиділення виявилась істотно більшою, ніж у некорегованих щурів, – на 15,9 % ($p < 0,05$).

На 7 добу експерименту в обох дослідних групах швидкість жовчовиділення досягала мінімуму. В некорегованих тварин вона на

47,9 % була меншою, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), після застосування ксенодермотрансплантата – на 34,7 % ($p < 0,001$). Слід відмітити, що в некорегованих щурів досліджуваний показник у цей термін спостереження виявився на 20,2 % нижчим, ніж у групі, в якій використовували дермопластику. В подальшому швидкість жовчовиділення поступово підвищувалася в обох дослідних групах. На 28 добу спостереження в корегованих тварин досліджуваний показник статистично достовірно не відрізнявся від аналогічного контрольної групи, а в некорегованих – на 23,8 % був нижчим ($p < 0,01$). Звертає на себе увагу той факт, що в некорегованих щурів швидкість жовчовиділення у всі терміни спостереження

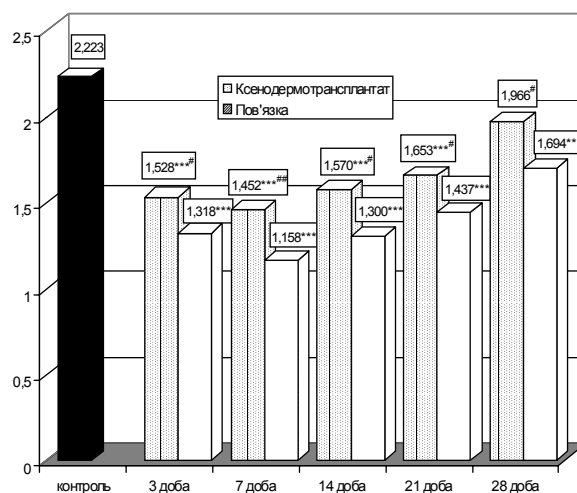


Рис. 1. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на швидкість жовчовиділення ($\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$) і його корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантами.

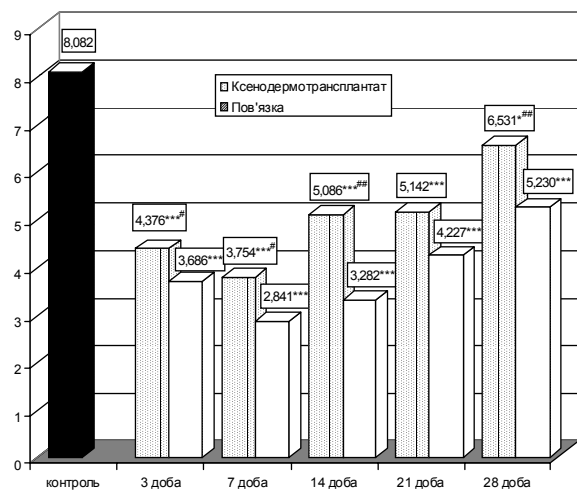


Рис. 2. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на швидкість виділення загальних жовчних кислот ($\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$) і його корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантами.

була достовірно меншою, ніж серед тварин, яким проводили ксенодермотрансплантацію.

Ще більші відхилення відмічалися за інтенсивністю виділення загальних жовчних кислот (рис. 2). Уже на 3 добу після гострого холодого стресу в некорегованих тварин цей показник знижувався більше ніж у 2 рази ($p < 0,001$), у корегованих – на 45,8 % ($p < 0,001$), що виявилось статистично достовірно більшим, ніж у попередній групі ($p < 0,05$).

На 7 добу після початку експерименту інтенсивність виділення жовчних кислот в обох дослідних групах була найменшою і в подальшому поступово підвищувалася, так і не досягаючи контрольної величини. На 28 добу в некорегованих щурів інтенсивність виділення загальних жовчних кислот була нижчою на 35,3 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), а у корегованих тварин – на 19,2 % ($p < 0,05$).

Аналогічні відхилення відмічалися і за ступенем кон'югації білірубину (рис. 3). Звертає на себе увагу той факт, що досліджуваний показник у всі терміни спостереження статистично достовірно не відрізнявся між дослідними групами. На 28 добу спостереження в цих групах ступінь кон'югації білірубину істотно не відрізнявся від аналогічного контрольної групи ($p > 0,05$).

Час елімінації бромсульфалеїну в дослідних групах зростав (рис. 4) і був статистично достовірно більшим у всі терміни спостереження. Максимального значення бромсульфалеїнова проба набувала на 7 добу спостереження. У цей термін у тварин, корегованих ксенодер-

мотрансплантами, тривалість виділення бромсульфалеїну на 10,2 % була нижчою, ніж у некорегованих щурів ($p < 0,05$). На 28 добу в 1-й дослідній групі час елімінації бромсульфалеїну був статистично достовірно меншим, ніж у 2-й, – на 11,6 % ($p < 0,05$).

Одержані результати свідчать про те, що травма шкіри на тлі гострого холодого стресу супроводжується суттєвим порушенням функціонального стану печінки, що доводить динаміка досліджуваних показників. В основі патогенезу виявлених порушень лежить ураження мембранних структур гепатоцитів, оскільки синтез жовчних кислот і кон'югація білірубину відбуваються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, а захоплення і перенесення гепатоцитами бромсульфалеїну та його ескреція разом з іншими компонентами жовчі у просвіт каналікулів здійснюються проти градієнта концентрації АТФ-залежними транспортними білками цитоплазматичних мембран [15]. Це припущення підтверджують дані інших авторів [6], які на тлі кріодеструкції шкіри виявили дистрофічно змінені гепатоцити, гідропічну дистрофію, крововиливи в паренхіму печінки та дрібновогнищеві некрози гепатоцитів у проміжних зонах печінкових часточок, а також суттєве підвищення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів [9].

На користь мембранної природи виявлених порушень свідчить і той факт, що в основі патогенезу гострого стресу лежать модифікація клітинних мембран внаслідок накопичення легкоокиснюваних ліпідів, надлишкове утворення радикальних продуктів у результаті пору-

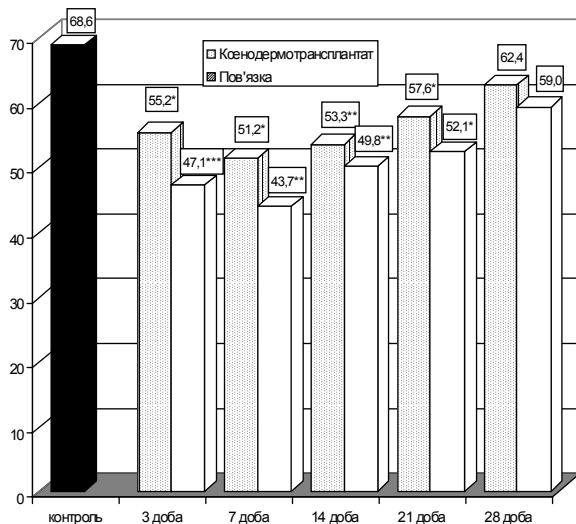


Рис. 3. Вплив холодого стресу і локальної кріодеструкції шкіри на ступінь кон'югації білірубину (%) і його корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантами.

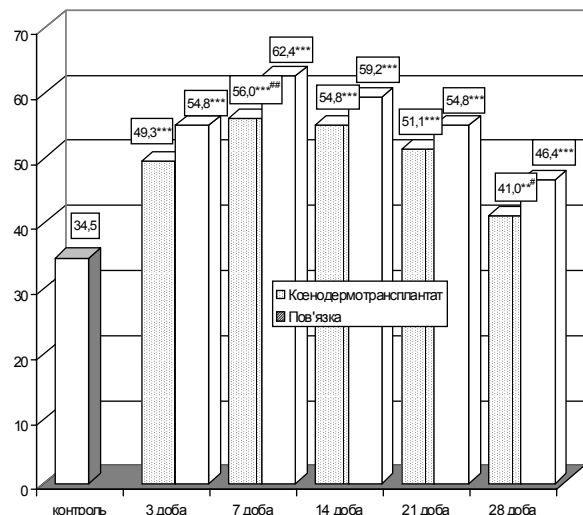


Рис. 4. Вплив холодого стресу і локальної кріодеструкції шкіри на швидкість виділення бромсульфалеїну (хвилини) і його корекція ліофілізованими ксенодермотрансплантами.

шення мікроциркуляції, поступове виснаження біоантиоксидантів, аутоокиснення катехоламінів і генерація ними вільних радикалів [12, 17].

Одержаний позитивний вплив від застосування ксенодермотрансплантатів вказує на суттєву роль шкіри як органа в патогенезі порушень функціонального стану внутрішніх органів, а також на перспективність цього методу для корекції криодеструктивних ран.

ВИСНОВКИ. 1. Після гострого холодового стресу і криодеструкції шкіри мають місце

істотні порушення функціонального стану печінки (зниження жовчовиділення, екскреції жовчних кислот і прямого білірубину, сповільнення виділення бромсульфалеїну), максимум яких настає на 7 добу експерименту.

2. Застосування ранньої некректомії і накладання на рану ліофілізованих ксенодермотрансплантатів призводять до суттєвого зменшення порушення функціонального стану печінки, що дозволяє рекомендувати їх для впровадження в клініку і вимагає подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бігуняк В.В., Повстяний М.Ю. Термічні ураження. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 196 с.

2. Быстрова Н.А., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г., Утешев Б.С. Иммуномодулирующее действие препаратов витамина К и его усиление рибоксином при остром холодовом стрессе // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – № 5. – С. 50-53.

3. Выборова И.С., Хаджав У., Васильева Л.С., Макарова Н.Г. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса // Сиб. мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 31-35.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

5. Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

6. Маєвський О.Є. Динаміка гісто- та стереометричних змін в ділянках пошкодження та компенсації печінки шурів в різні терміни після криодеструкції шкіри // Вісник морфології. – 2002. – 8, № 2. – С. 231-240.

7. Маєвський О.Є. Ультраструктурні зміни в печінці шурів в різні терміни після криодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидола // Вісник морфології. – 2003. – 9, № 2. – С. 233-235.

8. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.П., Касаткина М.Г., Козачёк Г.А. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лаб. дело. – 1978. – № 3. – С. 149-153.

9. Пентюк О.О., Гунас І.В., Довгань І.П. та ін. Динаміка змін біохімічного стану печінки після термічного ушкодження шкіри // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1998. – 2, № 2. – С. 337-340.

10. Сван О., Смільська І., Швалюк М. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті // Тези доп. III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 331-332.

11. Чадаев А.П., Свиридов С.В., Климиашвили А.Д. Холодовая травма и др. // Росс. мед. журн. – 2005. – № 5. – <http://www.medlit.ru/medrus/rmj/rmj050520.htm>

12. Яковлева Л.В., Міщенко О.Я. Оцінка стрепротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого імобілізаційного стресу // Вісник фармації. – 2006. – № 2. – С. 60-63.

13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – № 123. – P. 52.

14. Gunas I., Dovgan I., Masur O. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.

15. Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management // J. Hepatol. – 2000. – 33. – P. 1012-1021.

16. Long W.B., Edlich R.F., Winters K.L., Brit L.D. Cold injuries // Long Term. Eff. Med. Implants. – 2005. – 15, № 1. – P. 67-78.

17. Voskresensky O.N., Levitsky A.P., Skiba O.L. et al. Anti-stress effects of regulatory mechanisms of plant adaptogens // Тези доп. наук.-практ. конф. "Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині". – К., 2003. – С. 14.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА И ЛОКАЛЬНОЙ КРИОДЕСТРУКЦИИ И КОЖИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

О.Б. Сван

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

На фоне острого холодового стресса локальная криодеструкция 10 % поверхности кожи крыс вызывает существенное снижение функциональной активности печени, которая достигает минимума на 7 сутки эксперимента. Применение ранней некрэктомии и наложение на рану лиофилизированного ксенодермотрансплантата сопровождаются меньшими отклонениями показателей желчеобразовательной, желчевыделительной и поглотительно-выделительной функций печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **острый холодный стресс, криодеструкция кожи, лиофилизированный ксенодермотрансплантат, некрэктомия, функция печени.**

INFLUENCE OF COLD STRESS AND LOCAL CRYOLYSIS OF SKIN ON FUNCTIONAL CONDITION OF LIVER IN EXPERIMENT AND ITS CORRECTION

O.B. Svan

TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I. YA. HORBACHEVSKIY

Summary

Against a background of acute cold stress, local cryolysis of 10 % of skin surface of rats causes the substantial decline of liver functional activity which reaches minimum on the 7th day of experiment. Application of early necrectomy and imposition of lyophilized xenodermografts on the wound is accompanied by the less rejections of indexes of bile forming, bile secreting and adsorbting-secreting functions of liver.

KEY WORDS: **acute cold stress, cryolysis of skin, lyophilized xenodermografts, necrectomy, function of liver.**

Отримано 26.09.2007 р.

Адреса для листування: О.Б. Сван, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м.Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

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

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ПРИ ОТРУЄННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ І ЇХ КОРЕКЦІЯ

М.І. Коваль, О.С. Покотило

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчено зміни вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеролів, холестерину і його фракцій у плазмі крові 1-, 6- та 12-місячних білих щурів-самців з гострим парацетамоловим гепатитом та можливість їх корекції ентеросорбентом "Ентеросгель". Показано, що за умов експериментального парацетамолового гепатиту вміст загальних ліпідів у плазмі крові зростає більшою мірою в 1-місячних тварин. Встановлено ліпід-коригувальну дію ентеросорбенту "Ентеросгель" на вміст загальних ліпідів, холестерину і його фракцій у плазмі крові 1-місячних тварин та на вміст холестерину і його фракцій у 12-місячних щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ліпіди, холестерин, парацетамол, щури, ентеросгель.

ВСТУП. Сьогодні на фармацевтичному ринку України спостерігається збільшення кількості препаратів (понад 50) парацетамолу (вітчизняного і зарубіжного виробництва), які характеризуються яскравою мозаїчністю лікарських форм: від звичайних таблеток, супозиторіїв до фруктових дитячих сиропів. Популярність даного препарату зростає – це пов'язано з поширеним поглядом, що він є найбезпечнішим з усіх "малих анальгетиків" (при призначенні у звичайних терапевтичних дозах) [1]. Однак при його передозуванні органом-мішенню стає печінка, в якій можуть виникнути централобулярні некрози печінки, що нерідко закінчуються летально [7]. Гепатотоксична дія парацетамолу викликає структурно-функціональні зміни у гепатоцитах, що призводять до порушення обміну ліпідів, у метаболізмі яких печінка відіграє ключову роль. Разом із тим, відомо, що застосування методів детоксикації, в тому числі ентеросорбції, дозволяє зменшити токсичне навантаження на організм [3, 4, 8, 9]. При цьому не розкриваються особливості обміну ліпідів в організмі тварин за умов гострого отруєння парацетамолом у віковому аспекті та при корекції ентеросорбентами. Тому метою даної роботи було вивчити можливість корекції порушень обміну ліпідів у білих щурів різних вікових груп при парацетамоловому ураженні печінки ентеросорбентом "Ентеросгель".

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 1-, 6- та 12-місячних безпородних

© М.І. Коваль, О.С. Покотило, 2007.

щурах-самцях. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію, який задовольняв потребу в основних елементах живлення. Методом рандомізації щурів поділили на 5 груп по 6 тварин в кожній: 1-ша група – інтактні тварини; 2-га – контрольні тварини з гострим парацетамоловим гепатитом; 3-тя – тварини з парацетамоловим гепатитом, яким вводили перорально "Ентеросгель" протягом 7 днів до моделювання гострого гепатиту; 4-та – тварини з парацетамоловим гепатитом, яким вводили перорально "Ентеросгель" 7 днів після моделювання гострого гепатиту; 5-та – тварини з парацетамоловим гепатитом, яким вводили перорально "Ентеросгель" 7 днів до та 7 днів після моделювання гострого гепатиту.

Парацетамол щурам вводили внутрішньо-шлунково за допомогою зонда в дозі 1250 мг/кг (0,5 LD₅₀) у вигляді суспензії у 2 % розчині крохмального гелю 1 раз на добу протягом 2 діб [2]. "Ентеросгель" вводили також внутрішньо-шлунково за допомогою зонда у вигляді 14 % суспензії з розрахунку 650 мг/кг. Тваринам 4-ї і 5-ї груп "Ентеросгель" вводили за годину до введення парацетамолу.

Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом. Для досліджень використовували кров, у плазмі якої визначали вміст загальних ліпідів, триацилгліцеролів, загального холестерину, α -холестерину і β -холестерину.

Усі досліді на тваринах проводили відповідно до "Правил використання лабораторних експериментальних тварин" [5]. Одержані цифрові дані опрацьовували статистично [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані результати свідчать про те, що гостре ураження печінки білих щурів, викликане парацетамолом, супроводжувалось змінами вмісту загальних ліпідів і окремих їх класів у плазмі крові тварин і залежало від їх віку. Так, вміст загальних ліпідів у плазмі крові 1-, 6- та 12-місячних щурів з гострим ураженням печінки (2-га група) був, відповідно, в 1,39; 1,47 та 1,04 раза вищим, ніж у плазмі крові тварин контрольної групи. Одночасно спостерігався достовірно більший вміст загальних ліпідів у плазмі крові 1-місячних щурів ($p < 0,05$) порівняно з 6- і 12-місячними. При цьому відмінності у міжвікових групах перевищували такі у групах тварин одного віку ($p < 0,5$). Отримані результати можна пояснити фізіологічними особливостями обміну ліпідів у тварин різних вікових категорій [10].

При отруєнні тварин парацетамолом спостерігались також зміни у плазмі їх крові вмісту холестерину і його фракцій, які мали однаковий характер у всіх вікових групах. При цьому найістотніше змінювався вміст β -холестерину, який у плазмі крові 1-, 6- та 12-місячних щурів (2-га група) з гострим ураженням печінки був, відповідно, в 3,81; 2,13 та 1,67 раза більшим, ніж у плазмі крові тварин контрольної групи.

З наведених у таблиці 1 даних видно, що проведення детоксикаційної терапії чинить коригувальний вплив на вміст загальних ліпідів і окремих їх фракцій, який найбільше виражений у 5-й дослідній групі, в котрій "Ентеросгель" застосовували до і після отруєння парацета-

молем. Нами відмічено також вікові відмінності у змінах ліпідних показників. Так, найбільший вплив на нормалізацію усіх вказаних ліпідних показників у плазмі крові "Ентеросгель" проявляв у 1-місячних тварин, на нормалізацію вмісту холестерину і його фракцій – у 12-місячних щурів.

Отримані нами результати про зміни вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеролів, холестерину і його фракцій у плазмі крові білих щурів свідчать про значні порушення фізико-хімічних та структурно-функціональних властивостей мембран їх гепатоцитів у результаті токсичної дії парацетамолу, що знижує активність мембранозв'язаних ферментів, посилює процеси поділу клітин.

ВИСНОВКИ. 1. Вміст загальних ліпідів, триацилгліцеролів у плазмі крові 1-місячних білих щурів є більшим, а вміст холестерину і його фракцій – меншим, ніж у плазмі крові 6- та 12-місячних тварин.

2. Вміст загальних ліпідів у плазмі крові 1-, 6- та 12-місячних щурів (2-га група) з гострим ураженням печінки був, відповідно, в 1,39; 1,47 та 1,04 раза більшим, ніж у тварин контрольної групи.

3. Введення ентеросорбенту "Ентеросгель" білим щурам за умов експериментального парацетамолового гепатиту нормалізує вміст загальних ліпідів, холестерину і його фракцій у плазмі крові 1-місячних тварин та вміст холестерину і його фракцій у 12-місячних щурів.

Таблиця 1 – Показники обміну ліпідів плазми крові білих щурів при отруєнні парацетамолом і їх корекція "Ентеросгелем" ($M \pm m$, $n=6$)

| Показники | Групи тварин | | | | |
|-------------------------------|--------------|-------------|------------|-----------|-----------|
| | 1-ша | 2-га | 3-тя | 4-та | 5-та |
| 1-місячні | | | | | |
| Загальні ліпіди, г/л | 3,31±0,19 | 5,06±0,31* | 5,32±0,35 | 4,02±0,16 | 4,35±0,30 |
| Триацилгліцероли, ммоль/л | 0,63±0,04 | 1,57±0,07** | 0,56±0,05 | 0,59±0,04 | 0,51±0,04 |
| Холестерин, ммоль/л | 1,86±0,07 | 2,74±0,11** | 2,39±0,08 | 1,79±0,07 | 1,68±0,08 |
| α -холестерин, ммоль/л | 1,24±0,06 | 2,57±0,13** | 2,74±0,15 | 1,84±0,11 | 1,64±0,09 |
| β -холестерин, ммоль/л | 2,25±0,14 | 8,51±0,56** | 6,82±0,43 | 5,16±0,42 | 3,05±0,24 |
| 6-місячні | | | | | |
| Загальні ліпіди, г/л | 1,33±0,09 | 2,24±0,15* | 1,40±0,08 | 1,51±0,10 | 1,48±0,12 |
| Триацилгліцероли, ммоль/л | 0,64±0,04 | 0,58±0,04 | 0,81±0,06* | 0,71±0,05 | 0,65±0,04 |
| Холестерин, ммоль/л | 2,14±0,12 | 2,27±0,18 | 2,04±0,16 | 2,25±0,16 | 2,04±0,13 |
| α -холестерин, ммоль/л | 1,78±0,09 | 1,57±0,07 | 1,58±0,08 | 1,36±0,09 | 1,38±0,08 |
| β -холестерин, ммоль/л | 4,92±0,26 | 10,52±0,76* | 7,35±0,53 | 6,95±0,51 | 6,55±0,47 |
| 12-місячні | | | | | |
| Загальні ліпіди, г/л | 2,34±0,14 | 2,75±0,18* | 3,51±0,24 | 2,52±0,16 | 2,25±0,15 |
| Триацилгліцероли, ммоль/л | 1,36±0,09 | 1,90±0,14** | 2,01±0,15 | 0,62±0,05 | 0,67±0,05 |
| Холестерин, ммоль/л | 3,13±0,24 | 2,34±0,18 | 3,91±0,25 | 2,38±0,18 | 2,34±0,19 |
| α -холестерин, ммоль/л | 1,28±0,12 | 1,34±0,14 | 1,88±0,11 | 1,34±0,14 | 1,37±0,12 |
| β -холестерин, ммоль/л | 6,25±0,43 | 10,81±0,76* | 14,73±1,15 | 6,38±0,45 | 7,37±0,52 |

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Викторов А.П. Этот "новый-старый парацетамол" // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 2. – С. 87-91.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 115-138.
3. Знаменский В.А., Возианов А.Ф., Возианова Ж.В. и др. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремнийорганических сорбентов: Методические рекомендации. – К., 1996. – 14 с.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: Медпресс-информ, 2004. 920 с.
5. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
6. Ланкин Т.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
7. Скакун Н.П., Шманько В.В. Состояние перекисного окисления липидов и желчеобразования при поражении печени парацетамолом // Фармакол. и токсикол. – 1984. – № 4. – С. 105-108.
8. Шевченко Ю.Н. Кремнийорганические сорбенты. Свойства и область применения. Энтеросгель и комплексные препараты на его основе // Сборник работ по применению препарата энтеросгель в медицине. – М., 2002. – Ч. 1. – С. 3-12.
9. Шейман Б.С., Багдаксарова І.В., Осадча О.І., Семенов І.Г. Вивчення селективної детоксикаційної властивості ентеросорбенту Энтеросгель при комплексному лікуванні нефрологічних захворювань у дітей // Журнал практичного лікаря – 2004. – № 2. – С. 52-54.
10. Янович В.Г., Лагодюк П.З. Обмен липидов у животных в онтогенезе. – М.: Агропромиздат, 1991. – 316 с.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ У КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПЕРАЦЕТАМОЛОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

М.И. Коваль, О.С. Покотило

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучены изменения содержания общих липидов, триацилглицеролов, холестерина и его фракций в плазме крови 1-, 6- и 12-месячных крыс-самцов с острым парацетамоловым гепатитом и возможность их коррекции энтеросорбентом "Энтеросгель". Показано, что в условиях экспериментального парацетамолового гепатита содержание общих липидов в плазме крови возрастает в большей мере в 1-месячных животных. Установлено липидкорректирующее действие энтеросорбента "Энтеросгель" на содержание общих липидов, холестерина и его фракций в плазме крови 1-месячных животных и на содержание холестерина и его фракций у 12-месячных крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липиды, холестерин, парацетамол, крысы, энтеросгель.

AGE VARIATIONS OF LIPID METABOLISM IN RATS AT POISONING WITH PARACETAMOL AND THEIR CORRECTION

M.I. Koval, O.S. Pokotylo

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The changes of content of general lipids, triacylglycerols, cholesterol and its fractions in blood plasma of the 1-, 6- and 12-monthly white rats-males with acute paracetamol hepatitis and possibility of their correction with enterosorbent "Enterogel" were studied. It was shown that the content of general lipids in blood plasma of the 1-monthly animals increases to a greater extent under conditions of experimental paracetamol hepatitis. It was established that enterosorbent "Enterogel" has lipid-correction impact on content of general lipids, cholesterol and its fractions in blood plasma of the 1-monthly animals, and it has impact on content of cholesterol and its fractions in blood plasma of the 12-monthly rats.

KEY WORDS: lipids, cholesterol, paracetamol, rats, enterogel.

Отримано 2.10.2007 р.

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

МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ ДО ЗМІНИ ПРОДУКЦІЇ ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

І.В. Бродяк, Н.О. Сибірна

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

При експериментальному цукровому діабеті в лейкоцитах крові активність ферментів, які мають спільний субстрат – L-аргінін, змінюється. При цьому порушується баланс між різними ланками обміну цієї амінокислоти: активується NO-синтазний та пригнічується аргіназний шляхи обміну аргініну. Надмірна активація NO-синтази в лейкоцитах при стрептозотоциновому діабеті призводить до конкуренції за L-аргінін із аргіназою, що провокує зміни у співвідношенні між окисним та неокисним шляхами утилізації даної амінокислоти і супроводжується зростанням концентрації активних форм азоту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний цукровий діабет, L-аргінін, оксид азоту, механізми адаптації, лейкоцити крові.

ВСТУП. Актуальною медико-біологічною проблемою залишаються з'ясування механізмів генерації активних форм азоту для виконання лейкоцитами крові своїх функцій та спрямована їх корекція, що має важливе значення для підвищення ефективності існуючих терапевтичних схем при лікуванні судинних ускладнень за умов діабету. Вагомий внесок в опосередкування діабетичних ускладнень роблять вільнорадикальні процеси, пов'язані із збільшенням потужності NO-продукуючих систем [1]. При надлишковій продукції оксид азоту (NO) втрачає свої захисні функції і проявляє вазодепресивну та цитотоксичну дію. Тому організм, в якому продукція NO прогресивно наростає, "знешкоджує" його надлишок шляхом зв'язування у депо. Ефективність депонування NO збільшується при тривалому підтримуванні високого рівня NO у плазмі крові й, навпаки, зменшується за умов NO-дефіцитних станів [2]. Механізми захисної дії депо NO пов'язані зі зниженням активності і/або експресії NO-синтази за принципом негативного зворотного зв'язку або вилучення надлишку активного NO [1]. Отже, зміна ефективності депонування NO є одним із механізмів адаптації клітин до хронічної зміни продукції NO за умов цукрового діабету.

При зростанні концентрації NO вище нанолярного рівня оксид азоту функціонує як внутрішньоклітинна пастка для $O^{\cdot-2}$, адже це єдина молекула, яка конкурує із супероксиддисмутазою за даний субстрат [3]. Це може

модулювати активовані активними формами кисню сигнальні шляхи або залучати альтернативні, які активуються NO. Але існує імовірність посилення цитотоксичної дії пероксинітриду, який утворюється в результаті взаємодії NO та $O^{\cdot-2}$ за умов гіперпродукції оксиду азоту [1, 3]. Тому дуже важливими показниками для оцінки напруженості функціонування системи L-аргінін/NO в лейкоцитах крові будуть не лише показники сумарної активності NO-синтази та вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (окисного шляху обміну аргініну), але і показники активності аргінази у неокисному метаболізмі амінокислоти L-аргініну для синтезу сечовини та орнітину. Співвідношення між цими шляхами обміну підтримує в клітинах відповідний фізіологічний пул L-аргініну, а також генерацію активних форм азоту для виконання лейкоцитами своїх функцій.

Метою даної роботи було дослідити активність ферментів і рівень продуктів окисного та неокисного шляхів обміну аргініну (NO-синтазного та аргіназного) в лейкоцитах у нормі й за умов експериментального цукрового діабету (ЕЦД).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120-140 г. ЕЦД у щурів викликали шляхом введення стрептозотоцину фірми "Sigma" (США) з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла внутрішньочеревно. Розвиток діабету контролювали за вмістом глюкози в крові, який визначали глюкозооксидазним методом з ви-

© І.В. Бродяк, Н.О. Сибірна, 2007.

користанням набору реактивів "Lachema" (Чехія).

Лейкоцити виділяли у градієнті густини із застосуванням Gradisol-G ("Aqua-medica", Польща) за інструкцією фірми-виробника. Лізис лейкоцитів проводили протягом 30 хв на льодяній бані буфером, якій містив набір інгібіторів протеїназ (рН – 7,4) [1]. Визначали: активність аргінази [4] та NOS [5]; вміст сечовини в реакції з діацетилмонооксидом [6], нітрит-аніона (NO_2^-) в безбілкових аліквотах лізатів клітин у колориметричній реакції за допомогою реактиву Гріса [7]. Результати обробляли статистично із застосуванням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При ЕЦД в лейкоцитах крові виявлено пригнічення неокисного шляху обміну L-аргініну: активність аргінази зменшувалась у 2,5 раза, а концентрація внутрішньоклітинного пулу сечовини знижувалась у 3,8 раза порівняно з показниками у контрольних тварин (рис. 1). Натомість за умов досліджуваної патології активність NOS в лейкоцитах крові зростала в 1,6 раза, а рівень нітрит-аніона – у 2,3 раза (див. рис. 1). Лейкоцити крові, продукуючи цитокіни та супероксиданіон, окиснюють NO до нітрит- і нітрат-аніонів. Останні в подальшому здатні знову вступати в окисно-відновні реакції, утворюючи метаболічний цикл азотовмісних сполук. Отже, при ЕЦД порушується співвідношення між окисним та неокисним шляхами метаболізму L-аргініну в напрямку активації окисного шляху. Такі зміни активності ферментів могли призвести до виснаження фізіологічного пулу відносно незамінної амінокислоти аргініну, яка є спільним субстратом як для NO-синтази, так і для аргінази. Зменшення внутрішньоклітинного пулу L-аргініну може бути наслідком порушення надходження цієї амінокислоти в клітини [8] та зниження синтезу аргініну в циклі сечовини за умов досліджуваної патології на фоні розвитку гіпоксичного стану [1]. Активація вільнорадикальних процесів при гіпоксії, яка найчастіше за умов діабету розвивається

ЛІТЕРАТУРА

1. Бродяк І.В., Сибірна Н.О. Вплив L-аргініну на активність NO-синтази та процес окисної модифікації білків при стрептозотоциновому діабеті у щурів // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2005. – № 4. – С. 23-28.
2. Манухина Е.Б., Ванін А.Ф., Смирін Б.В. Роль

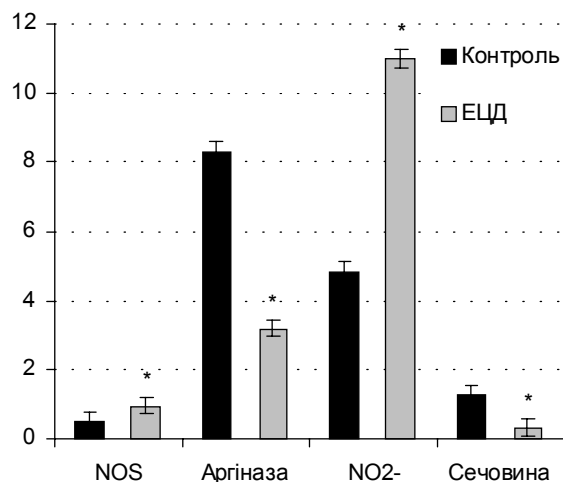


Рис. 1. Активність NO-синтази (нмоль новоутвореного NO_2^- /хв/мг білка), аргінази (нмоль новоутвореної сечовини/хв/мг білка), вміст нітрит-аніона (нмоль/мг білка) і рівень сечовини (мкмоль/мг білка) у лейкоцитах крові контрольних щурів та тварин з експериментальним цукровим діабетом ($M \pm m$, $n=10-14$).

Примітка. * – різниця між даними досліду і контролю вірогідна ($p \leq 0,05$).

внаслідок підвищеного синтезу цитокінів та пригнічення активності антиоксидантних ферментів, вважається основним стимулом для експресії індукцибельної синтази оксиду азоту. Зміни активності NOS та підвищений синтез NO за умов ЕЦД на фоні розвитку гіпоксичного стану відіграють провідну роль в реалізації процесу апоптозу лейкоцитів крові, що призводить до розвитку імунodefіцитних станів при даній патології.

ВИСНОВКИ. У лейкоцитах крові при ЕЦД встановлено пригнічення неокисного та підсилення окисного шляхів метаболізму L-аргініну за зниженими показниками активності аргінази, підвищеними показниками активності NOS і збільшеним вмістом NO_2^- .

Експериментальні дані про особливості функціонування системи L-аргінін/NO є перспективним напрямком подальших досліджень з метою виявлення етіології багатьох патологічних станів та методів їх корекції шляхом використання донорів NO та інгібіторів синтезу оксиду азоту.

депо оксиду азота в адаптації серцево-судинної системи // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – 3, № 2. – С. 22-24.

3. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. – 2005. – № 1. – С. 82-87.

4. Davis R.H., Mora J. Arginase Assay // J. Bacteriology. – 1968. – **96**. – P. 383-388.
5. Онуфриев М.В., Гуляева Н.В. Регистрация окисления NADPH как подход к оценке активности NO-синтазы // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – № 8. – С. 148-150.
6. Комаревцева І.О., Орлова О.А., Благодаренко Є.А. Вміст оксиду азоту в нирках за активації

- апоптозу //Укр. біохім. журн. – 2002. – **74**, № 4. – С.116-119.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 215-219.
8. Iori E., Calo L., Valbusa D. Diabetic ketosis activates lymphomonocyte-inducible nitric oxide synthase // Diabet. Med. – 2002. – **19**, № 9. – P. 777-783.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ К ИЗМЕНЕНИЮ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

И.В. Бродяк, Н.А. Сибирная

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО

Резюме

При экспериментальном сахарном диабете в лейкоцитах крови активность ферментов, которые имеют общий субстрат – L-аргинин, изменяется. При этом нарушается баланс между разными звеньями обмена этой аминокислоты: активизируется NO-синтазный и угнетается аргиназный путь обмена аргинина. Избыточная активация NO-синтазы в лейкоцитах при стрептозотоциновом диабете приводит к конкуренции за L-аргинин с аргиназой, что провоцирует изменения в соотношении между окислительным и неокислительным путями утилизации данной аминокислоты и сопровождается возрастанием концентрации активных форм азота.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный сахарный диабет, L-аргинин, оксид азота, механизмы адаптации, лейкоциты крови.

MECHANISMS OF BLOOD LEUKOCYTE ADAPTATION TO A CHANGE IN NITRIC OXIDE PRODUCTION AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

I.V. Brodyak, N.O. Sybirna

LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO

Summary

The activity of enzymes which have common substrate – L-arginine in leukocytes of peripheral blood changes under experimental streptozotocin-induced diabetes. Thus, the balance between different parts of arginine metabolism pathway is broken: NO-synthase pathway is activated, whereas arginase one is depressed. Superfluous activation of NO-synthase in leukocytes under streptozotocin-induced diabetes leads to competition for L-arginine with arginase, which causes changes in the ratio between oxidative and non-oxidative pathways of utilization of this amino acid and is accompanied by increase in concentration of active nitrogen forms.

KEY WORDS: experimental diabetes mellitus, L-arginine, nitric oxide, mechanisms of adaptation, blood leukocytes.

Отримано 17.10.2007 р.

Адреса для листування: І.В. Бродяк, Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна.

ЗМІНИ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, АКТИВНОСТІ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТА ВМІСТУ NO У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА І ТКАНИНІ СЕРЦЯ ЩУРІВ ПРИ ТРИВАЛОМУ БЛОКУВАННІ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ-2 ТА H^+ , K^+ -АТФАЗИ

О.Я. Склярів, І.С. Фоменко, Т.І. Бондарчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Досліджували вплив інгібітора циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) целекоксибу та блокатора H^+ , K^+ -АТФази лансопразолу на процеси ліпопероксидації, активність ензимів антиоксидантного захисту та вміст NO у слизовій оболонці шлунка і тканині серця щурів. Інгібування ЦОГ-2 целекоксибом викликало протилежні ефекти у слизовій оболонці шлунка та тканині серця (зниження концентрації оксиду азоту (NO) і малонового діальдегіду (МДА) в слизовій оболонці шлунка та зростання рівня NO і МДА у серці). Тривале блокування H^+ , K^+ -АТФази лансопразолом призводило до зменшення рівня NO і МДА у слизовій оболонці шлунка та різкого (в 5 разів) підвищення концентрації NO в тканині серця. Внаслідок дії лансопразолу процеси ліпопероксидації сповільнювалися як у слизовій оболонці шлунка, так і в тканині серця.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: циклооксигеназа-2, H^+ , K^+ -АТФаза, ліпопероксидація, ензими.

ВСТУП. Нестероїдні протизапальні препарати коксиби, які селективно інгібують циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), володіють відносно низькою гастротоксичністю [6]. Водночас з їх використанням пов'язують імовірність ризику захворювань серцево-судинної системи. Вважають, що їх негативний вплив зумовлений антагоністичною дією на тромбоцитарно-судинний гемостаз тромбоксану A_2 (TXA_2) та простагландину I_2 (простацикліну, PGI_2). TXA_2 , що синтезується тромбоцитами з участю ЦОГ-1, спричиняє незворотну агрегацію тромбоцитів, вазоконстрикцію та проліферацію гладеньких м'язів судин. Натомість PGI_2 чинить дезагрегатну, вазодилатуючу та антипроліферативну дію і синтезується в ендотеліальних клітинах з участю ЦОГ-2. Коксиби, гальмуючи продукування PGI_2 без впливу на синтез TXA_2 , можуть посилювати дію останнього, полегшувати взаємодію тромбоцитів та нейтрофілів із судинною стінкою і, таким чином, сприяти розвитку тромбозів та підвищувати ризик виникнення серцево-судинної патології [7]. Відомо, що існує тісний взаємозв'язок між системою ЦОГ і оксидом азоту (NO) у регуляції тону судин [8], але механізми цієї взаємодії залишаються ще недостатньо вивченими.

Блокатори протонної помпи (БПП) – омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопра-

© О.Я. Склярів, І.С. Фоменко, Т.І. Бондарчук, 2007.

зол – посідають чільне місце в терапії кислотозалежних захворювань травного тракту. Їх ефект пов'язаний з інгібуванням H^+ , K^+ -АТФази парієтальних клітин шляхом окиснення сульфгідрильних груп її α -субодиниці, що призводить до пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції хлоридної кислоти. Вони проявляють яскраво виражений антигелікобактерний та протизапальний вплив за типом нестероїдних протизапальних препаратів [1]. Суттєвим негативним побічним ефектом при застосуванні БПП є гіпергастринемія, яка призводить до стимулювання росту пухлин у стравоході, шлунку, товстій кишці, підшлунковій залозі та печінці [10]. У попередніх роботах було показано, що БПП можуть активно впливати на рівень NO та інтенсивність процесів ліпопероксидації, причому не лише у слизовій оболонці шлунка (СОШ), але й у товстій кишці та підшлунковій залозі [10]. Проте зовсім недослідженими залишаються механізми впливу БПП на серцево-судинну систему.

Враховуючи вищесказане, а також зважаючи на існування взаємозв'язку між травною та серцево-судинною системами [2], метою даної роботи було дослідити вплив селективного інгібітора ЦОГ-2 целекоксибу та БПП лансопразолу на рівень NO, інтенсивність процесів ліпопероксидації та активність ензимів антиоксидантної системи (АОС) у СОШ і гомогенатах тканини серця.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведені на 27 білих щурах-самцях масою 220-240 г. Для інгібування ЦОГ-2, використовуючи цефекоксиб (10 мг/кг), блокування дії H^+, K^+ -АТФази проводили лансопразолом (30 мг/кг). Препарати вводили перорально впродовж 14 днів. Піддослідних тварин було поділено на 4 групи: 1-ша – контрольна; 2-га – тривале введення цефекоксибу; 3-тя – тривале введення лансопразолу; 4 – спільна дія цефекоксибу та лансопразолу (у вищевказаних дозах).

Інтенсивність процесів ліпопероксидації оцінювали на основі визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) за методом Р.А. Тимирбулатова та Е.И. Селезнева [5], АОС – активності ферментів супероксиддисмутази (СОД) [4] і каталази [3]. Для визначення вмісту NO застосовували реактив Грісса [9].

Дані опрацьовували варіаційно-статистичним методом з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Інгібування ЦОГ цефекоксибом викликало протилежні ефекти у СОШ та тканині серця. Так, концентрації NO та МДА знижувалися у СОШ – на 44 ($p < 0,05$) та 27 % відповідно (рис. 1). Водночас у гомогенатах тканини серця спостерігали зро-

стання рівня NO – на 97 % ($p < 0,05$), а також МДА – на 12 % (рис. 2).

Підвищення вмісту NO в тканині серця за умов дії цефекоксибу свідчить про зростання активності NO-синтази і може бути наслідком порушення гемодинаміки, спричиненого зростанням синтезу TXA_2 та інгібуванням простагліну. Рівень МДА при цьому збільшується, що вказує на підвищення інтенсивності процесів ПОЛ.

Тривале блокування H^+, K^+ -АТФази лансопразолом призводило до зниження рівня NO (на 10 %) та МДА (на 29 %) у СОШ (див. рис. 1). Концентрація МДА зменшувалась також у тканині серця (67 %), тоді як концентрація NO зростала в 5 разів порівняно з нормою ($p < 0,001$) (див. рис. 2). Таке значне підвищення рівня NO може бути пов'язане з інгібуванням у серці інших АТФаз, які належать до Р-типу. Внаслідок дії лансопразолу процеси ліпопероксидації сповільнюються як у слизовій оболонці шлунка, так і в гомогенатах тканини серця.

Активність ферменту АОС – СОД за умов тривалої дії цефекоксибу зростала як у СОШ, так і в тканині серця (рис. 3, 4). Активність каталази при цьому суттєво не змінювалася.

Блокування протонної помпи лансопразолом спричиняло значне (на 43 %) зростання

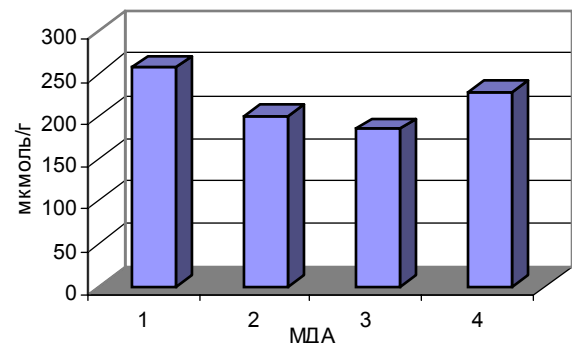
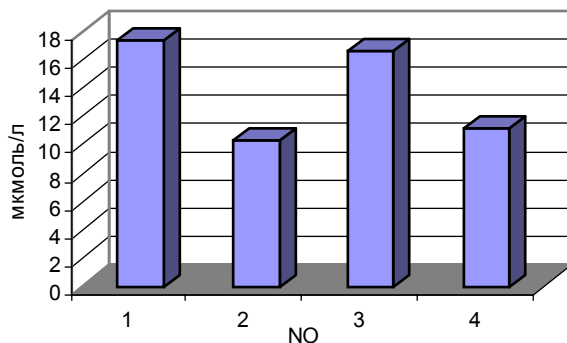


Рис. 1. Вплив цефекоксибу та лансопразолу на рівень NO і процеси ліпопероксидації у СОШ: 1 – контрольна група тварин; 2 – тривале введення цефекоксибу; 3 – тривале введення лансопразолу; 4 – спільна дія цефекоксибу та лансопразолу.

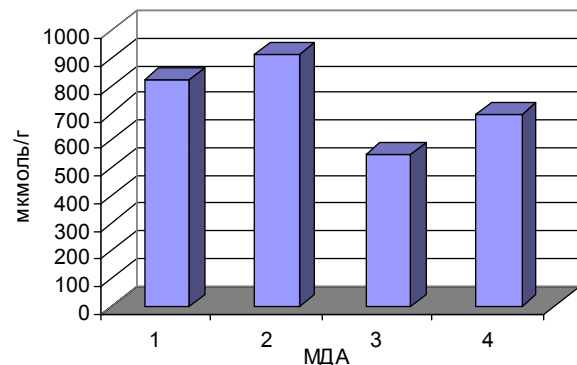
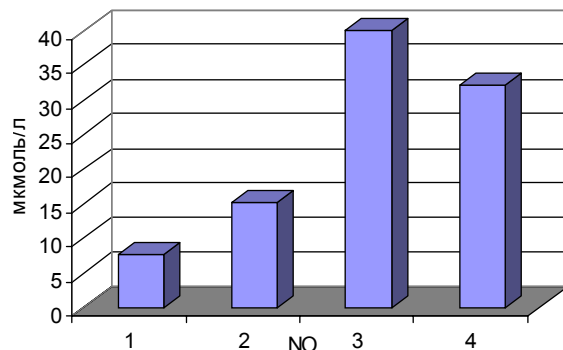


Рис. 2. Вплив цефекоксибу та лансопразолу на рівень NO та процеси ліпопероксидації у тканині серця: 1 – контрольна група тварин; 2 – тривале введення цефекоксибу; 3 – тривале введення лансопразолу; 4 – спільна дія цефекоксибу та лансопразолу.

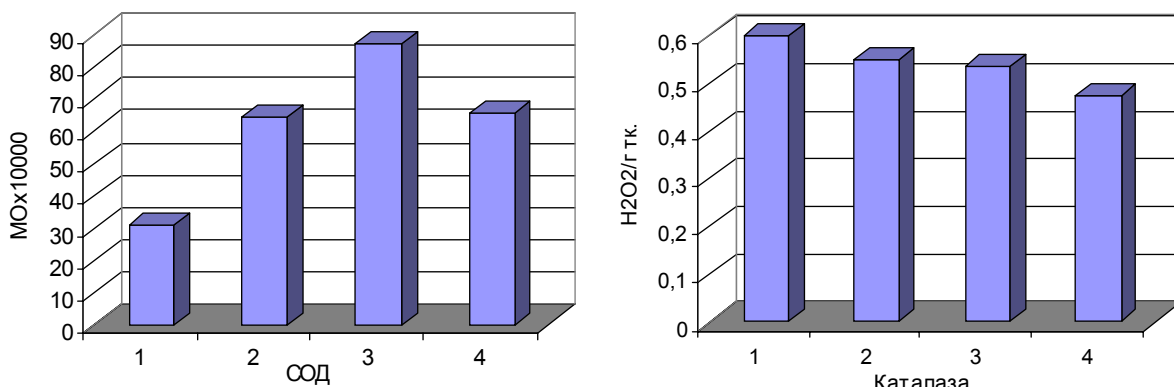


Рис. 3. Вплив целекоксибу та лансопразолу на активність ферментів АОС у СОШ: 1 – контрольна група тварин; 2 – тривале введення целекоксибу; 3 – тривале введення лансопразолу; 4 – спільна дія целекоксибу та лансопразолу.

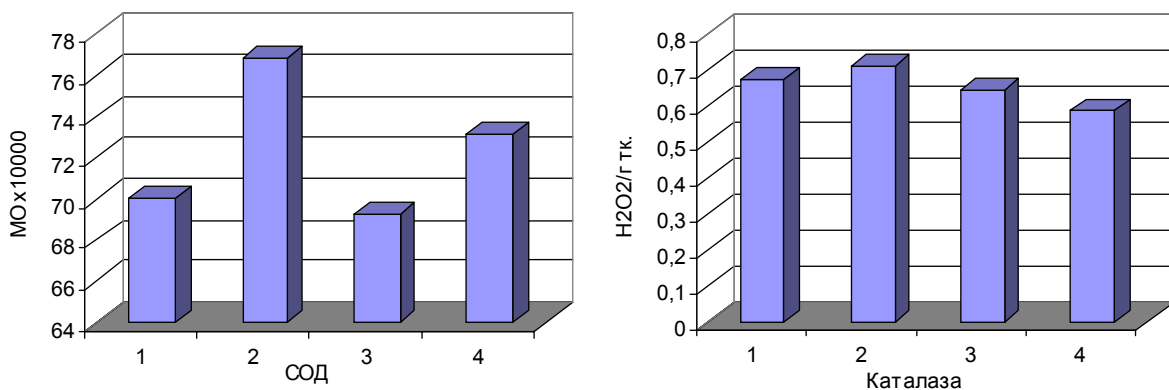


Рис. 4. Вплив целекоксибу та лансопразолу на активність ферментів АОС (СОД та каталази) в тканині серця: 1 – контрольна група тварин; 2 – тривале введення целекоксибу; 3 – тривале введення лансопразолу; 4 – спільна дія целекоксибу та лансопразолу.

активності СОД у СОШ і зниження її в тканині серця. Активність каталази суттєво не змінювалася.

При спільній дії целекоксибу та лансопразолу зміни, що мають місце як у СОШ, так і у тканині серця, є наслідком сумарної дії цих препаратів, що вказує на різні механізми їх впливу на метаболізм у даних тканинах.

ВИСНОВКИ. 1. Тривале інгібування ЦОГ-2 спричиняє зниження рівня NO в СОШ і його зростання в тканині серця, зумовлене різноспрямованою дією целекоксибу на NO-синтазу активність у цих тканинах. За таких умов

рівень інтенсивності процесів ліпопероксидації дещо зменшується у СОШ і зростає в тканині серця.

2. Блокування H^+, K^+ -АТФази лансопразолом призводить до зменшення проявів окислятивного стресу. Про це свідчить як зменшення вмісту малонового діальдегіду, так і різке зростання активності СОД.

3. Різке зростання рівня NO у тканині серця за умов дії лансопразолу може бути зумовлене впливом цього блокатора на активність інших АТФаз, що належать до Р-типу. Це супроводжується послабленням процесів ліпопероксидації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кімакович В.Й., Складар П.О. Роль гастрину у процесах канцерогенезу товстої кишки // Практична медицина. – 2007. – **13**, № 1. – С.138-148.
2. Кімакович В.Й., Тумак І.М., Рачкевич С.Л. Гастродуоденальні кровотечі у хворих з серцевою патологією: особливості лікування. – Львів: Вид-во Мс., 2001. – 111с.
3. Корольок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г.

Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С.16-19.

4. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева И.В. Простой и чувствительный метод определения активности СОД // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.

5. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения свободнорадикального окисления литий-

содержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

6. Трофимов М. Коксибы – революция или эволюция? // Провизор. – 2004. – № 10. – С. 12-15.

7. Chaianuay S., Allison J.J., Curtis J.R. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs // American Journal of HEALTH-System Pharmacy. – 2006. – 63, № 19. – P. 1837-1851.

8. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. Cyclooxygenase in biology and disease // FASEB J. – 1998. – 12. – P. 1063-1073.

9. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. – 1982. – 126. – P. 131-138.

10. Sklyrov P. Changes in lipoperoxidation processes in the mucous membranes of stomach and large intestine under H⁺,K⁺-ATPase blockage with lansoprazole in rats // Annales Universitatis Mariae-Curie-Sklodowska. – 2006. – 19, № 1. – P.187-189.

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, АКТИВНОСТИ ЭНЗИМОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СОДЕРЖАНИЯ NO В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА И ТКАНИ СЕРДЦА КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ БЛОКИРОВАНИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 И H⁺, K⁺-АТФазы

О.Я. Скляр, И.С. Фоменко, Т.И. Бондарчук

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

Исследовали влияние ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) целекоксиба и блокатора H⁺,K⁺-АТФазы лансопразола на процессы липопероксидации, активность энзимов антиоксидантной защиты и содержание NO в слизистой оболочке желудка и ткани сердца крыс. Ингибирование ЦОГ-2 целекоксибом вызывало противоположные эффекты в слизистой оболочке желудка и ткани сердца (снижение концентрации оксида азота (NO) и малонового диальдегида (МДА) в слизистой оболочке желудка и возрастание уровня NO и МДА в сердце). Длительное блокирование H⁺,K⁺-АТФазы лансопразолом приводило к уменьшению уровня NO и МДА в слизистой оболочке желудка и резкому (в 5 раз) повышению концентрации NO в ткани сердца. Вследствие действия лансопразола процессы липопероксидации замедлялись как в слизистой оболочке желудка, так и в ткани сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циклооксигеназа-2, H⁺,K⁺-АТФаза, липопероксидация, энзимы.

CHANGES OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES, ACTIVITY OF ENZYMES OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND NO CONTENT IN GASTRIC MUCOSA AND HEART TISSUE OF RATS AT PROLONGED BLOCKING

O.Ya. Sklyarov, I.S. Fomenko, T.I. Bondarchuk

LIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

We have investigated the influence of the inhibitor cyclooxygenase-2 (COX-2) (celecoxib) and H⁺,K⁺-ATPase blocker (lansoprazole) on lipoperoxidation processes, activity of the enzymes of antioxidant protection and NO content in gastric mucosa and heart tissue of rats. COX-2 inhibition had diverse effects on gastric mucosa and heart tissue (the level of nitric oxide (NO) and malone dialdehyde (MDA) decreased in gastric mucosa, whereas in heart tissue NO concentration increased, as well as MDA). Prolonged blocking of H⁺,K⁺-ATPase by lansoprazole caused sharp increase of NO level in heart tissue, whereas MDA content decreased. Under lansoprazole action lipoperoxidation processes were slowed down in both gastric mucosa and heart tissue.

KEY WORDS: cyclooxygenase-2, H⁺,K⁺-ATPase, lipoperoxidation, enzymes.

Отримано 18.08.2007 р.

Адреса для листування: О.Я. Скляр, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69а, Львів, 79001, Україна.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ЕКСТРАКТУ ГАЛЕГИ ЛІКАРСЬКОЇ (GALEGA OFFICINALIS)

Г.Я. Клевета, А.І. Котик, М.І. Скибіцька, Я.П. Чайка, Н.О. Сибірна
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

У статті наведено результати досліджень впливу галеги лікарської на толерантність до глюкози у щурів за умов цукрового навантаження. Встановлено дозозалежне зниження концентрації глюкози у крові при введенні екстракту галеги лікарської у дозах 1,25 та 0,6 г/кг маси тіла тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: галега лікарська, глюкозотолерантний тест, гіпоглікемічний ефект.

ВСТУП. Пошук ефективних лікарських засобів для профілактики і лікування діабетичних ускладнень є одним із найважливіших медико-соціальних завдань сучасної фармакології. На особливу увагу заслуговують дослідження лікарських рослин, які застосовують у народній медицині для лікування цукрового діабету.

Серед рослин, що володіють цукрознижувальними властивостями, увагу дослідників привертає галега лікарська (*Galega officinalis*) (козлятник лікарський, козлятник звичайний, коз'як, козляк, рутавка лікарська, рутівка) – багаторічна трав'яна рослина з родини бобових (*Fabaceae*). Поширення – Європейська частина: Карпати, Крим, Кавказ (Передкавказзя, Західне і Східне Закавказзя), Дніпровський, Молдавський і Причорноморський райони. Росте на берегах річок, узліссях, дорогах, полянах, вологих субальпійських луках, у чагарниках, вологих місцях, балках, гірських степах, букових лісах, серед кущів.

У народній медицині галегу лікарську застосовують як сечо- і потогінний засіб, при легких формах діабету, порушеннях обміну речовин, укусах змій, для підвищення секреції молока у жінок-годувальниць. Зовнішньо відвар трави використовують при захворюваннях шкіри (екзема, лишай). Широкий спектр її фізіологічної активності та дії зумовлений хімічним складом рослини, який на даний момент вивчено недостатньо з огляду на практичне застосування [1, 4, 5, 7].

Гіпоглікемічний ефект галеги лікарської встановлено ще у 1927 році [2, 3, 6]. Проте літературні дані про цукрознижувальну дію трави і насіння цього виду суперечливі.

© Г.Я. Клевета, А.І. Котик, М.І. Скибіцька, Я.П. Чайка, Н.О. Сибірна, 2007.

Метою даної роботи було дослідити цукро-знижувальну дію екстракту галеги лікарської у дозах 1,25 та 0,6 г/кг маси тіла тварин.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 200-300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Їх було поділено на групи: 1-ша – тварини, яким вводили глюкозу *per os* з розрахунку 1 г/кг маси тіла після 18-годинного голодування; 2-га – тварини, яким вводили глюкозу (1 г/кг маси тіла) й екстракт галеги лікарської (1,25 г/кг маси тіла) після 18-годинного голодування; 3-тя – тварини, яким вводили глюкозу (1 г/кг маси тіла) і екстракт галеги лікарської (0,6 г/кг маси тіла) після 18-годинного голодування. Забір крові для аналізу здійснювали з хвостової вени шляхом нанесення насічок за допомогою леза на хвості. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом.

Для досліджень використовували траву галеги лікарської, інтродуковану в ботанічному саду Львівського національного університету імені Івана Франка. Траву збирали в період цвітіння, висушували, з наземної частини рослини виготовляли спиртовий екстракт шляхом настоювання у 40 % етиловому спирті у співвідношенні 1:5 при кімнатній температурі. Екстракт упарювали у вакуумі за допомогою роторного випарювача LABOROTA 400 (Heidolph, Німеччина) при температурі 50-55 °С до одержання екстракту консистенції повидла. Отриманий залишок розчиняли у воді та вводили щурам.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень динаміки змін концентрації глюкози

в крові в досліджуваному інтервалі (20-60 хв) за умов цукрового навантаження вказують на максимальне підвищення її вмісту (на 96,6 % щодо початкового рівня) на 20 хв (рис. 1).

На рисунках 2 і 3 наведено результати порівняльного аналізу гіпоглікемічної дії екстракту галеги лікарської у різних дозах введення (1,25 та 0,6 г/кг маси тіла тварини) за умов цукрового навантаження.

Встановлено зниження концентрації глюкози при введенні екстракту галеги лікарської у дозі 1,25 г/кг маси тіла тварини щодо контролю: на 94,8 (20 хв), 43,2 (30 хв), 63,9 (40 хв) та 20,4 % (60 хв). Найбільш виражена цукрознижувальна дія показана на 20 хв експерименту (див. рис. 2).

Зниження дози екстракту в 2 рази – до 0,6 г/кг маси тіла – характеризувалося менш вираженою цукрознижувальною дією (рис. 3).

Максимальне зниження вмісту глюкози при введенні екстракту в дозі 0,6 г/кг продемонстровано також на 20 хв, але лише на 50 %.

ВИСНОВКИ. Отримані результати підтверджують цукрознижувальну активність галеги лікарської. Порівняльний аналіз гіпоглікемічної дії досліджуваного екстракту в концентраціях 1,25 та 0,6 г/кг маси тіла вказує на вищу ефективність застосування його у дозі 1,25 г/кг.

З літературних даних відомо, що до складу наземної частини галеги лікарської входять вуглеводи, сапоніни, алкалоїди 0,1-0,2 %, дубильні речовини, флавоноїди (кемпферол), вітаміни та ін. [1, 3]. За наших умов екстракції у досліджуваній розчин могли переходити глікозиди, сапоніни і частково алкалоїди. Тому отриманий біологічний ефект пов'язують з дією цих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акопов И. Действующие вещества лекарственных растений // Здоровье. – 2001. – № 20. – С. 34-45.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2 // *Cosilium-medicum*. – 2001. – № 11. – С. 65-71.
3. Лапынина Л.А. Выделение и изучение физиологически активных соединений галеги лекарственной как сырья для получения сахароснижающего препарата: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Харьков, 1972. – 15 с.
4. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в

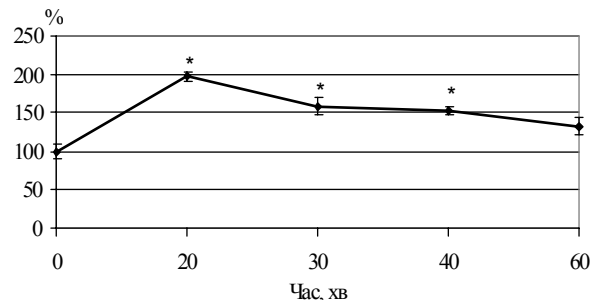


Рис. 1. Цукрова крива при введенні глюкози у дозі 1 г/кг маси тіла тварини.

Примітка. Тут і далі: * – різниця вірогідна щодо початкового рівня глюкози.

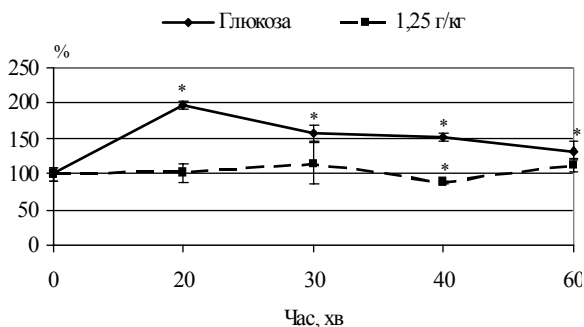


Рис. 2. Цукрові криві при введенні глюкози (1 г/кг маси тіла) й екстракту галеги лікарської (1,25 г/кг маси тіла).

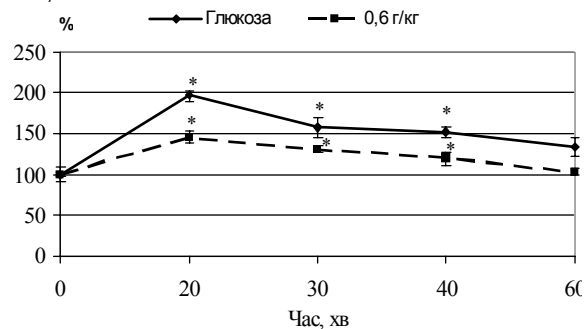


Рис. 3. Цукрові криві при введенні глюкози (1 г/кг маси тіла) й екстракту галеги лікарської (0,6 г/кг маси тіла).

народной медицине. – М., 1995. – 224 с.

5. Якимова Т.В., Булкова В.Н., Ухова Т.М. Влияние галеги лекарственной на течение экспериментального сахарного диабета // Бюлл. сибирской медицины. – 2006. – С. 146-147.

6. Haden G. Goat's rue – French lilac – Italic Fitch – Spanish scifoin: *galega officinalis* and metformin // Royal College of Edinburg. – 2003. – № 35. – P. 258-260.

7. Peirs C., Fable N., Long C., Gao M. Triterpenoids from the parts of *galega officinalis* // Electronic Journal of Natural Substance. – 2006. – № 1. – P. 6-11.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЭКСТРАКТА ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (GALEGA OFFICINALIS)

Г.Я. Клевета, А.И. Котик, М.И. Скибицкая, Я.П. Чайка, Н.А. Сибирная
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО

Резюме

В статье приведены результаты исследований влияния галеги лекарственной на толерантность к глюкозе у крыс в условиях сахарной нагрузки. Установлено дозозависимое снижение концентрации глюкозы в крови при введении экстракта галеги лекарственной в дозах 1,25 и 0,6 г/кг массы тела животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: галега лекарственная, глюкозотолерантный тест, гипогликемический эффект.

INVESTIGATION OF BIOLOGICAL EFFECT OF THE EXTRACT OF GALEGA OFFICINALIS

H.Ya. Kleveta, A.I. Kotyk, M.I. Skybitska, Ya.P. Chayka, N.O. Sybirna
LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO

Summary

This article adduces the results of investigation of biological effect of Galega officinalis on the glucose tolerance in rats after glucose loading. The dose-dependent decrease of glucose concentration in blood after injection of the the extract of Galega officinalis in the doses 1,25 and 0,6 g/kg mass of the animals has been established.

KEY WORDS: Galega officinalis, glucose tolerance test, hypoglycemic effect.

Отримано 17.10.2007 р.

Адреса для листування: Н.О. Сибірня, Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна.

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

КОРЕКЦІЯ ВИКЛИКАНОГО АЛІЛОВИМ СПИРТОМ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ 1400W І СУБСТРАТУ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ L-АРГІНІНУ

Т.Я. Ярошенко, М.М. Корда

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вплив селективного інгібітора iNOS 1400W і субстрату NOS L-аргініну на перебіг токсичного гепатиту, викликаного введенням щурам алілового спирту, було досліджено за зміною максимальної концентрації NO та сумарної активності NOS в тканині печінки. Встановлено, що поєднане застосування даних середників нормалізує функціональний стан конституційної NOS в печінці приблизно такою ж мірою, що і використання самого L-аргініну, тоді як загальна активність NOS пригнічується. Комбінація препаратів значно попереджувала підвищення активності маркерних ферментів цитолізу в крові та частково запобігала зниженню вмісту відновленого глутатіону в печінці. Отже, дана комбінація препаратів може бути ефективною для корекції деструктивних змін у печінці при її ураженні аліловим спиртом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аліловий спирт, 1400W, L-аргінін, оксид азоту, щури.

ВСТУП. Оксид азоту (NO) – унікальна молекула, що синтезується в клітинах з L-аргініну та бере участь у чисельних фізіологічних і патологічних процесах. NO в печінці може походити з двох джерел. Гепатоцити і клітини Купфера містять індукцибельну NO-синтазу (iNOS), активність якої помітно зростає при токсичному ураженні. Ендотеліальні клітини – конститутивну NO-синтазу (eNOS). Нещодавно нами було продемонстровано, що N-(3-амінометил)бензил)ацетамідин (1400W), селективний інгібітор iNOS, позитивно впливає на перебіг патологічного процесу (інгібує активовані токсини процесу вільнорадикального окиснення, активізує функціонування мітохондріальних ферментів, частково запобігає цитолізу гепатоцитів тощо) [1, 10]. Оскільки, як було показано [3], під впливом алілового спирту (АС) відбувається гіперактивація iNOS, такий ефект 1400W можна вважати очікуваним, а дану корекцію розглядати як патогенетично обґрунтовану. Введення тваринам з гепатитом речовин, які підвищують концентрацію NO в тканинах, викликає позитивний ефект [2]. Це, очевидно, свідчить про дуже важливу роль пригнічення активності ендотеліальної форми NOS в патогенезі токсичного ураження печінки АС. Тому метою було дослідити ефективність комбінованого використання селективного

інгібітора iNOS 1400W і субстрату NOS L-аргініну для одночасного пригнічення індукцибельної форми ферменту в гепатоцитах і стимуляції його конститутивної форми в ендотеліальних клітинах капілярів і синусоїдів тканини печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на нелінійних білих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували у звичайних умовах віварію. Піддослідних тварин було поділено на 3 групи: 1-ша – інтактні; 2-га – контрольні (уражені АС); 3-тя – АС + комбінована корекція препаратами 1400W + L-аргінін.

АС вводили тваринам 2-ї і 3-ї груп у дозі 30 г·кг⁻¹ маси щура внутрішньоочеревинно одноразово [4]. Інтактні тварини отримували фізіологічний розчин в ідентичному об'ємі. L-аргінін вводили щурам в дозі 0,2 г·кг⁻¹ протягом 14 днів (12 днів перед введенням АС, в день інтоксикації і наступного дня за кілька годин до декапітації) [5]. 1400W вводили одноразово у дозі 1,5 г·кг⁻¹ за 30 хв до ін'єкції гепатотоксину та дворазово у тій же дозі внутрішньоочеревинно [7]. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом на 1-шу і 3-тю доби з моменту введення АС. Максимальну концентрацію NO в тканині печінки визначали електрохімічним методом [8]. Рівень NO розраховували за допомогою калібрувальної кривої (до і після

© Т.Я. Ярошенко, М.М. Корда, 2007.

вимірювання наносенсор калібрували, використовуючи стандартні розчини оксиду азоту). Загальну активність NO-синтази печінки визначали *in vitro* колориметрично за кількістю утворених нітратів і нітритів у середовищі з НАДФН та L-аргініном [9]. У плазмі визначали активність аланін- (АлАТ) і аспартат- (АсАТ) амінотрансфераз (за загальноприйнятою методикою, використовуючи комерційний комплект реактивів). У гомогенаті печінки визначали вміст відновленого глутатіону [6].

Результати досліджень піддавали статистичній обробці, використовуючи t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Оксид азоту – короткоживучий радикал, що впливає на фізіологічні та патологічні процеси в кожному органі й тканині, в тому числі й у печінці. За нормальних умов тільки конститутивна форма NOS функціонально активна в печінці (в ендотеліальних клітинах капілярів і синусоїдів), де вона продукує відносно невелику кількість NO, що регулює гепатичну перфузію. Отримані нами результати показали, що пікова концентрація (C_{max}) NO, утвореного eNOS в печінці отруєних АС щурів, супроводжувалась різким зниженням (в 1,9 і 1,6 раза) даного показника відповідно до такого здорових щурів. Попередньо нами досліджено, що окреме введення 1400W не справляло якого-небудь впливу на цей параметр, проте застосування самого L-аргініну вірогідно збільшувало активність даного ферменту. Одноразове поєднане застосування інгібітора й амінокислоти викликало достовірний позитивний ефект, C_{max} NO підвищувалась на 35 % відносно уражених тварин. Дворазове введення обох препаратів підвищувало C_{max} NO, зафіксована після стимуляції іонофором кальцію, вона була на 45 % вищою, ніж у тварин, яким препарати не вводили.

Як показали наші дослідження, у період гострих некротичних змін загальна активність NOS печінки (eNOS + iNOS) зростала. Оскільки, як було зазначено вище, активність eNOS під впливом АС зазнавало інгібування, можна передбачити, що загальна активність ферменту підвищиться завдяки індукції його індукцибельної форми. Результати проведених нами досліджень свідчать про те, що у період гострих некротичних змін загальна активність NOS зростала в 1,8 раза відносно інтактних тварин. Одноразове поєднане застосування препаратів перед інтоксикацією щурів АС зменшувало активність загальної NOS в 1,6 раза порівняно з тваринами, яким корекцію не проводили. При цьому даний показник був також достовірно

(на 80 %) нижчим, ніж такий у щурів, яким вводили тільки L-аргінін. Дана комбінація препаратів може бути ефективною для корекції деструктивних змін у печінці при її ураженні АС.

Відомо, що продукт метаболізму АС акролеїн здатний окиснювати сульфгідрильні групи, а також те, що приблизно 80-85 % усіх SH-груп у тканинах організму представлені відновленим глутатіоном. Тому за змінами кількості загальних сульфгідрильних груп можна судити про зміни вмісту відновленого глутатіону в тканинах. Під впливом АС відбувалася суттєва депресія показників концентрації SH-груп. Через 24 год від початку дослідів їх рівень зменшувався в 1,7 раза у печінці. У подальшому вміст SH-груп дещо зростав, проте на 3-тю добу експерименту все ще залишався достовірно нижчим порівняно зі здоровими тваринами. Поєднане використання середників 1400W + L-аргінін на 1-шу добу експерименту достовірно підвищувало (в 1,6 раза) вміст SH-груп у печінці щурів порівняно з тваринами, яким корекцію не проводили. Такі зміни спостерігали й на 3-тю добу дослідів.

Першою опосередкованою ознакою порушення цілісності плазматичних мембран гепатоцитів при ряді захворювань (вірусних і токсичних гепатитах тощо) є підвищення в сироватці крові активності ферментів печінкового походження (АсАТ, АлАТ). Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, через 24 год після введення піддослідним тваринам 30 г·кг⁻¹ АС спостерігались виражений цитоліз гепатоцитів і вихід ферментів у кров. Так, активність АлАТ в цей період зросла в 9 разів, а АсАТ – майже у 8 разів порівняно зі здоровими щурами. Очевидно, розпал токсичного гепатиту припадав на 1-шу добу експерименту, оскільки в подальшому відбувалося зниження активності маркерів цитолізу в плазмі крові. Так, через 72 год активність АлАТ зменшилася до 70 % від рівня 1-ї доби, а активність АсАТ – до 35 %. Незважаючи на таку тенденцію, активність обох ферментів на 3-тю добу дослідів все ще залишалася достовірно вищою порівняно з інтактними щурами, що свідчить про неповну регенерацію тканини печінки у цей строк дослідження. Одноразове введення тваринам із гепатитом комбінації препаратів удвічі знижувало активність АлАТ в плазмі крові. У цей же термін активність іншого маркера цитолізу – АсАТ – підвищувалася в 2,6 раза в результаті проведеної корекції відносно інтактних щурів. Таким чином, поєднане застосування 1400W і L-аргініну при токсичному гепатиті, індукованому АС, частково попереджувало розвиток некротичних процесів у печінці.

Таблиця 1 – Показники стимульованої іонофором кальцію максимальної концентрації (C_{max}) NO та загальної активності NOS в печінці щурів, активність маркерних ферментів та SH-груп при дії 1400W і L-аргініну на гепатотоксичність АС ($M \pm m$; $n=10$)

| Групи тварин | Показники | | | | |
|------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | C_{max} , нмоль/л | NO-синтаза, нмоль/мг·хв | АЛАТ плазма, ммоль/(л·год) | АсАТ плазма, ммоль/(л·год) | SH-групи печінка, мкмоль/г |
| Інтактні | 160,0±12,2 | 0,75±0,08 | 0,46±0,02 | 0,38±0,03 | 3,81±0,25 |
| 1-ша доба після інтоксикації | | | | | |
| Аліловий спирт (АС) | 85,50±8,88* | 1,35±0,20* | 4,16±0,28* | 2,90±0,22* | 2,20±0,18* |
| АС + 1400W + L-аргінін | 115,25±8,05** | 0,82±0,07** | 2,05±0,18** | 1,10±0,09** | 3,45±0,18** |
| 3-тя доба після інтоксикації | | | | | |
| Аліловий спирт (АС) | 99,06±6,20* | 1,04±0,15 | 2,95±0,20* | 1,02±0,09* | 3,18±0,10* |
| АС + 1400W + L-аргінін | 144,10±8,55** | 0,79±0,06 | 1,35±0,09** | 0,56±0,07** | 3,80±0,18** |

Примітка. * – зміни достовірні ($p < 0,05$) відносно відповідних показників у групі інтактних тварин; ** – зміни достовірні ($p < 0,05$) відносно відповідних показників у групі контрольних тварин, які отримували аліловий спирт.

ВИСНОВОК. Селективне пригнічення індукцйельної форми NO-синтази за допомогою 1400W з одночасним застосуванням L-аргініну активізує функціональний стан ендотеліальної форми NO-синтази, зменшує активність загальної NO-синтази і, тим самим, ефективно коре-

гує деструктивні зміни у печінці при її ураженні АС. Поєднане застосування при токсичному гепатиті, індукованому АС, 1400W і L-аргініну позитивно впливає на функціональний статус ендогенної антиоксидантної системи, частково запобігає порушенню деструкції гепатоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корда М.М., Ярошенко Т.Я. Вплив інгібітора індукцйельної синтази оксиду азоту N-(3-(Амінометил)бензил)ацетамідину на гепатотоксичність алілового спирту // Мед. хімія. – 2004. – 6, № 3. – С. 114-116.
2. Ярошенко Т.Я. Вплив донаторів оксиду азоту на перебіг токсичного ураження печінки аліловим спиртом у білих щурів // Біологія тварин. – 2006. – 8, № 2. – С. 210-214.
3. Ярошенко Т.Я. Роль порушень системи оксиду азоту в механізмі токсичного ураження печінки аліловим спиртом // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: Біологія. – 2006. – № 1 (28). – С. 107-110.
4. Alam K., Nagi M.N., Al-Shabanah O.A., Al-Bekairi A.M. Beneficial effect of nitric oxide synthase inhibitor on hepatotoxicity induced by allyl alcohol // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2001. – 15, № 6. – P. 317-321.
5. Anaya-Prado R., Toledo-Pereyra L.H., Guo R.F. et al. // The attenuation of hemorrhage-induced liver injury by exogenous nitric oxide, L-arginine, and inhibition of inducible nitric oxide synthase // Invest Surg. – 2003. – №16 (5). – P. 247-261.
6. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – 82. – P. 70-77.
7. Souza M.P., Lemos Paula H., Oliveira R.B., Cunha F.Q. Gastic damage and granulocyte infiltration induced by indomethacin in tumour necrosis factor receptor (TNF-R1) or inducible nitric oxide synthase (iNOS) deficient mice // Gut. – 2004. – № 53. – P. 791-796.
8. Malinski T., Mesaros S., Patton S.R., Mesarosova A. Direct measurement of nitric oxide in the cardiovascular system // Physiol. Res. – 1996. – № 45. – P. 279-284.
9. Sass G., Koerber K. Inhibition of endotoxemia-induced nitric oxide synthase expression by cyclosporin A enhances hepatocyte injury in rats: amelioration by NO donors // Int. Immunopharmacol. – 2002. – № 2. – P. 117-127.
10. Yaroshenko T., Korda M. Role of nitric oxide in chemically induced hepatotoxicity // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Pharmacia. – 2006. – 19, № 1. – P. 143-146.

КОРРЕКЦИЯ ВЫЗВАННОГО АЛЛИЛОВЫМ СПИРТОМ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ СОВМЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА 1400W И СУБСТРАТА СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА L-АРГИНИНА

Т.Я. Ярошенко, М.М. Корда

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Влияние селективного ингибитора iNOS 1400W и субстрата NOS L-аргинина на течение токсического гепатита, вызванного введением крысам аллилового спирта, было исследовано по изменению максимальной концентрации NO и суммарной активности NOS в ткани печени. Установлено, что совместное применение этих средств нормализует функциональное состояние конституционной NOS в печени приблизительно в той же мере, что и использование самого L-аргинина, тогда как общая активность NOS угнетается. Комбинация препаратов значительно предупреждала повышение активности маркерных ферментов цитолиза в крови и частично снижение содержания восстановленного глутатиона в печени. Следовательно, данная комбинация препаратов может быть эффективной для коррекции деструктивных изменений в печени при её поражении аллиловым спиртом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллиловый спирт, 1400W, L-аргинин, оксид азота, крысы.

CORRECTION OF LIVER DAMAGE, CAUSED BY ALLYL ALCOHOL, BY MEANS OF COMBINED APPLICATION OF NITRIC OXIDE INDUCIBLE SYNTHASE INHIBITOR 1400W AND NITRIC OXIDE SYNTHASE SUBSTRATE L-ARGININE

T.Ya. Yaroshenko, M.M. Korda

TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The influence of selective inhibitor of iNOS 1400W and substrate of NOS L-arginine on the course of toxic hepatitis, caused by injection of allyl alcohol to rats, was researched by change of NO maximum concentration and NOS total activity in liver tissue. It was revealed that combined application of the mentioned substances normalizes the functional condition of constitutional NOS in the liver approximately in the same way as application of L-arginine only, whereas the total activity of NOS is inhibited. Combination of drugs prevented significantly the increasing of cytolysis marker ferments activity in blood and partly prevented the decreasing of reduced glutathione concentration in the liver. So, the mentioned combination of drugs can be effective for the correction of destructive changes in liver at its damage by allyl alcohol.

KEY WORDS: allyl alcohol, 1400 W, l-arginine, nitric oxide, rats.

Отримано 15.08.2007 р.

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

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

ВПЛИВ АМІНОГУАНІДИНУ НА СТАН КИСНЕТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА УМОВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ

В.А. Бурда¹, М.Я. Люта¹, А.М. Федорович¹, Г.В. Максим'юк², Н.О. Сибірна¹
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА¹
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО²

Для корекції патологічного стану киснетранспортної системи крові за умов цукрового діабету, зумовленого збільшенням продукції оксиду азоту, застосовували аміногуанідин. Аміногуанідин може бути інгібітором неферментативного глікозилювання та індукцибельної NOS, антиоксидантом і сполукою, що попереджує посттрансляційне нітрозилювання білків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемоглобін, оксид азоту, цукровий діабет, киснетранспортна система.

ВСТУП. Рання діагностика, лікування та профілактика цукрового діабету (ЦД) – одне з найважливіших завдань клінічної і практичної ендокринології. Встановлено, що стійка компенсація ЦД сприяє попередженню і прогресуванню діабетичних судинних порушень. Як відомо, показниками оцінки метаболізму вуглеводів завжди були рівні глікемії та глюкозурії. Але оскільки рівень глікемії є надзвичайно лабільною величиною і залежить від багатьох факторів, виникла потреба пошуку нових маркерів у ранній діагностиці порушень вуглеводного обміну. Одним із таких маркерів є рівень неферментативного глікозилювання білків крові, зокрема гемоглобіну й альбуміну [1].

Глікозилюваний гемоглобін характеризується підвищеною спорідненістю з киснем, тобто дисоціація і вивільнення кисню в тканинах сповільнюються, що, поряд з іншими факторами, сприяє розвитку тканинної гіпоксії. Універсальним показником ступеня спорідненості гемоглобіну з киснем є параметр P_{50} , тобто такий парціальний тиск кисню, при якому оксигенується 50 % гемоглобіну [1]. Внутрішньо-еритроцитарна система регуляції СГК, яка володіє відносною автономією, забезпечує адаптивні зміни киснезв'язувальних властивостей крові. У цій системі функцію тригера алостеричної регуляції гліколізу і своєрідного апарату порівняння відповідності метаболізму функціональному статусу виконує 2,3-дифосфогліцерат [1], а також, як показують дані

В.В. Зінчука, NO [2]. Тому метою даної роботи було дослідження впливу NO на киснетранспортну систему Hb за умов цукрового діабету і при введенні аміногуанідину (AG) – інгібітора неферментативного глікозилювання та селективного інгібітора індукцибельної NO-синтази.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на безпородних щурах-самцях масою 120-135 г. Цукровий діабет спричиняли шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотозину (фірма "Sigma", США) в дозі 7 мг на 100 г маси. У дослід брали тварин через 2 тижні з рівнем глюкози 9 ммоль на 1 л крові. Одночасно щурам вводили per os аміногуанідин у концентрації 1 г/л питної води протягом 3 тижнів. Визначали вміст глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) [1]. Спорідненість гемоглобіну з киснем (СГК) визначали спектрофотометричним методом побудови кривих кисневої рівноваги гемоглобіну [3].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз кривих дисоціації оксигемоглобіну (КДО) – універсальний підхід у питанні киснетранспортної функції крові, киснезв'язувальної здатності гемоглобіну, а отже, й оксигенації тканин. У зв'язку з тим, що при ЦД форма КДО, її нахил і коефіцієнт Хілла не змінюються, принциповим є лише питання про зсув КДО, тобто про зміну показника P_{50} [3].

Відомо, що NO може впливати на спорідненість гемоглобіну з киснем. Met-Hb і SNO-Hb підвищують її, а NO-Hb знижує [2]. Існує O_2 -

© В.А. Бурда, М.Я. Люта, А.М. Федорович, Г.В. Максим'юк, Н.О. Сибірна, 2007.

залежна рівновага між SNO-Hb та NO-Hb. Аналізуючи взаємодію *in vivo* NO з гемоглобіном, нами було припущено таке співвідношення між реакціями, які призводять до утворення NO-похідних: метгемоглобін та $\text{NO}_3^+ \gg \text{HbFe}^{2+}\text{NO} > \text{SNO-Hb}$ [2, 4]. Зв'язування NO з оксигемоглобіном є кооперативним, його окиснення в метгемоглобін за фізіологічних умов обмежене, і переважають реакції, які зумовлюють посилене утворення $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$.

У результаті проведених експериментів ми отримали типові криві оксигенації гемоглобіну в досліджуваних групах тварин, які представлено на рисунку 1. Значення P_{50} наведено в таблиці 1. Аналіз КДО демонструє чітко виражений зсув кривої дисоціації вліво і зниження P_{50} у щурів з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД). Виявлено також достовірне зростання вмісту глікозильованого гемоглобіну, який є одним із факторів, що викликає ці зміни (див. табл. 1). Введення AG контрольним щурам викликало зсув КДО вправо, що свідчить про зменшення спорідненості гемоглобіну з киснем ($P_{50}=29,31\pm 1,39$). При дії AG за умов ЕЦД нормалізувались киснетранспортні функції гемоглобіну, тобто відбулися зсув КДО вправо порівняно із ЦД і наближення до контролю (див. рис. 1), вміст глікозильованого гемоглобіну при цьому достовірно зменшився (див. табл. 1).

Очевидно, при ЦД погіршення оксигенації функціонування киснетранспортної системи в цілому відбувається внаслідок випадання з цієї системи значної кількості глікозильованого гемоглобіну. Це встановлений факт, оскільки за умов хронічної гіперглікемії спостерігається інтенсифікація процесів неферментативного глікозильовання білків [1].

Слід зауважити, що виявлені нами зсув КДО вліво та зниження P_{50} є сумарним ефектом взаємодії різних факторів, які впливають на спорідненість гемоглобіну з киснем. Це, з одного боку, підвищення спорідненості за умов інтенсифікації процесів глікозильовання, з іншого – порушення співвідношень у системі

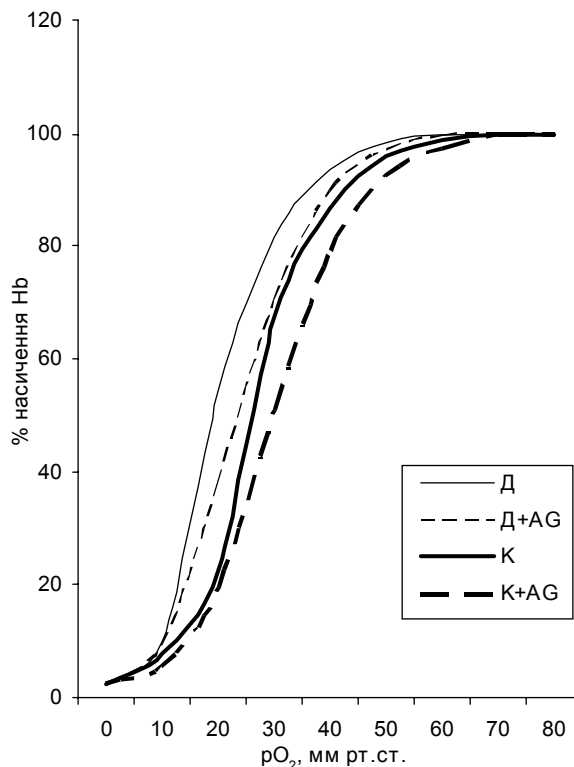


Рис. 1. Типові криві оксигенації гемоглобіну щурів у нормі та за умов ЕЦД на фоні впливу аміногуанідину.

лігандних форм Hb, що впливає на спорідненість гемоглобіну з киснем. Відомо, що оксид азоту також може впливати на спорідненість гемоглобіну з киснем. Система L-аргінін/NO може брати участь у формуванні киснетранспортної функції крові, тобто впливати на основну функцію клітин еритроциту. NO через ефект на SGK та регуляцію кровотоку може впливати на процеси оксигенації тканин при різноманітних гіпоксіях [2].

ВИСНОВОК. Наведені вище дані свідчать про те, що факторів, які впливають на спорідненість гемоглобіну з киснем, є декілька, а саме: глікозильовання та нітрозильовання гемоглобіну, співвідношення лігандних форм, надпродукція оксиду азоту.

Таблиця 1 – Напівнасичення гемоглобіну киснем та вміст глікозильованого гемоглобіну ($M\pm m$, $n=8-10$)

| Варіант досліджу | P_{50} , мм рт. ст. | Вміст HbA1c, % |
|--------------------|-----------------------|---------------------|
| Контроль | $26,61\pm 2,11$ | 4.53 ± 0.05 |
| Цукровий діабет | $19,20\pm 1,60^*$ | $8.81\pm 0.41^*$ |
| Контроль+AG | $29,31\pm 1,38$ | 4.49 ± 0.07 |
| Цукровий діабет+AG | $23,31\pm 1,08^{**}$ | $6.03\pm 0.28^{**}$ |

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з контролем ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно із цукровим діабетом ($p<0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Галенок В.А., Бондар П.Н., Диккер В.Е., Ромашкан С.В. Гликозилированные протеины. – М.: Наука, 1989. – 255 с.
2. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // Усп. физиол. наук. – 2003. – **34**, № 2. – С. 33-45.
3. Иванов Ю.И. Модификация спектрофотометрического метода определения кислородно-диссоциационных кривых гемоглобина // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1975. – **79**, № 11. – С. 122-123.
4. Сибірна Н.О., Люта М.Я., Бурда В.А., Федорович А.М. Вплив аміногуанідину на фізико-хімічні властивості гемоглобіну за умов цукрового діабету 1-го типу // Біологія тварин. – 2005. – **7**, № 1. – С. 194-200.

ВЛИЯНИЕ АМИНОГУАНИДИНА НА СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

В.А. Бурда¹, М.Я. Лютая¹, А.Н. Федорович¹, А.В. Максимьюк², Н.А. Сибирная¹
Львовский национальный университет имени Ивана Франко¹
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого²

Резюме

Для коррекции патологического состояния кислородтранспортной системы крови при сахарном диабете, обусловленном увеличением продукции оксида азота, применяли амингуанидин. Амингуанидин может выступать в роли ингибитора неферментативного гликозилирования и ндуцибельной NOS, антиоксиданта и соединения, которое предупреждает посттрансляционное нитрозилирование белков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **гемоглобин, оксид азота, сахарный диабет, кислородтранспортная система.**

INFLUENCE OF AMINOGUANIDINE ON THE ERYTHROCYTE OXYGEN TRANSPORT SYSTEM UNDER TYPE 1 DIABETES MELLITUS

V.A. Burda¹, M.Ya. Lyuta¹, A.M. Fedorovych¹, H.V. Maxymyuk², N.O. Sybirna¹
LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO¹
LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY²

Summary

Aminoguanidine was used for correction of pathological state of blood oxygen-transportation system caused by overproduction of nitric oxide under diabetes mellitus. Aminoguanidine can play the role of selective inhibitor of iNOS and of non-enzymatic glycosylation, antioxidant and the factor preventing posttranslational protein nitrosylation.

KEY WORDS: **hemoglobin, nitric oxide, diabetes mellitus, oxygen-transportation system.**

Отримано 26.09.2007 р.

Адреса для листування: В.А. Бурда, Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна.

ДІЯ Т-2 ТОКСИНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У РІЗНИХ ДІЛЯНКАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ КУРЕЙ

Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Г.І. Коцюмбас¹, В.П. Отчич, Д.І. Санагурський
 ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА
 ЛЬВІВСЬКА НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО¹

Досліджено дію Т-2 токсину на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів в різних ділянках головного мозку курей на 7-му та 14-ту доби досліджу. Встановлено збільшення кількості дієнових кон'югат та малонового діальдегіду в усіх досліджуваних ділянках мозку (гіпоталамусі, мозочку, довгастому мозку).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мозочок, довгастий мозок, перекисне окиснення ліпідів, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід.

ВСТУП. Нервова система є біологічною структурою, функції якої полягають у прямому або опосередкованому керуванні важливими зовнішніми процесами організму. Нервова тканина характеризується високим вмістом і незвичною гетерогенністю ліпідів, що суттєво відрізняє її від інших органів та тканин. До 50 % сухої маси нервової тканини припадає на ліпіди. Встановлено [2, 4], що при надмірному накопиченні продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі розвивається синдром ліпідної пероксидації, який включає такі патологічні компоненти, як пошкодження мембранних ліпідів, ліпопротеїдів і білків, інактивація ферментів, порушення клітинного поділу і фагоцитозу, що призводить до зміни структурно-функціональної організації мембран [1, 2]. В Україні та інших державах спостерігається тенденція до збільшення забруднення зерна і зернопродуктів токсигенними мікроскопічними грибами і мікотоксинами, до яких належить Т-2 токсин, його продуцентами є гриби роду *Fusarium* [7]. Клінічна картина Т-2 токсикозу в птиці проявляється сповільненням росту, зниженням продуктивних якостей і репродуктивної функції. Дія мікотоксинів у низьких концентраціях призводить до порушень обміну речовин і зниження резистентності організму до інфекційних захворювань. При затяжному перебізі захворювання спостерігаються виснаження і летальний кінець [6]. Оскільки літературні дані щодо дії Т-2 токсину на інтенсивність вільнорадикальних реакцій у нервовій тканині відсутні,

© Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Г.І. Коцюмбас, В.П. Отчич, Д.І. Санагурський, 2007.

це питання залишається актуальним та доцільним для вивчення.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на курях. Птахів розділили на дві групи по 20 голів у кожній. Курям 1-ї групи (контрольної) згодовували доброякісний корм. Птахам 2-ї групи (дослідної) впродовж 14 днів згодовували повноцінний комбікорм та вводили Т-2 токсин. На 7-му та 14-ту доби забивали по 5 курей 1-ї та 2-ї груп. З декапітованих птахів швидко видаляли головний мозок, відбирали гіпоталамічну ділянку, мозочок, довгастий мозок та заморожували у рідкому азоті. Проби ділянок мозку (~ 1 г) гомогенізували за наявності буферного розчину А [8]. У кожній з ділянок головного мозку визначали кількість первинних та вторинних продуктів ПОЛ: дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) відповідно [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Нами показано, що на 7-му та 14-ту доби за дії Т-2 токсину кількість продуктів ліпопероксидації збільшувалась у всіх досліджуваних ділянках головного мозку курей (рис. 1). Найчутливішим до дії Т-2 токсину на 7-му добу досліджу був довгастий мозок (ДМ), про що свідчила найбільша кількість ДК (144 %) (рис. 2).

На 14-ту добу токсикозу відмічено менш інтенсивне зростання вмісту метаболітів порівняно з 7-ю добою досліджу (рис. 3).

При дослідженні накопичення вторинних продуктів ПОЛ на 7-му добу токсикозу нами показано зростання кількості МДА найбільшою

мірою у ДМ (на 124 % відносно контролю), хоча слід відмітити і достатньо високу інтенсивність процесів ліпопероксидації у мозочку. На 14-ту добу токсикозу мало місце незначне зниження інтенсивності утворення МДА у мозочку і довгастому мозку, тоді як у гіпоталамусі, навпаки, кількість МДА збільшувалась відносно Т-2 токсикозу 7-ї доби. Порівняно з контролем 14-ї доби кількість МДА у гіпоталамусі зростала на 10 %, у мозочку – на 36 %, у довгастому мозку – на 96 % (рис. 4).

Отже, за впливу Т-2 токсину формуються вільні радикали, що є дуже небезпечними для функціональної і структурної цілісності клітин, оскільки характеризуються високою реактивністю і взаємодіють з ліпідами, білками і нуклеїновими кислотами. У результаті таких взаємодій у клітинах спостерігаються деструктивні процеси, які супроводжуються фрагментацією мембран, змінами в молекулах ДНК і білків, що призводять до їх інактивації.

Утворення вільних радикалів і ПОЛ легко індукуються в тканинах мозку, оскільки вони містять велику кількість ненасичених жирних кислот та індуктори процесів ПОЛ, наприклад Fe^{2+} [3]. Вторинні продукти вільнорадикального

окиснення утворюються при деструкції гідроперекисів поліненасичених жирних кислот з утворенням великої кількості карбонільних сполук, які завдяки своїй хімічній природі (стабільності) є основними біомаркерами вільнорадикального окиснення [5]. Так, нами показано, що дія Т-2 токсину призводить до різкого збільшення вмісту саме вторинних продуктів ПОЛ (МДА), а отже, до утворення гідроперекисів у великій кількості, з яких в подальшому утворюється МДА. На 14-ту добу досліду за дії Т-2 токсину зафіксовано зниження інтенсивності процесів ПОЛ порівняно з 7-ю добою Т-2 токсикозу. Ймовірно, це пов'язано з активацією адаптаційних процесів у організмі курей, а також з підвищенням, у відповідь на збільшення кількості продуктів ПОЛ, активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму.

ВИСНОВКИ. Дія Т-2 токсину спричиняє посилення процесів ПОЛ, про що свідчить зростання кількості первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації (ДК та МДА). Найчутливішим до дії токсину є довгастий мозок, тоді як гіпоталамус виявився найбільш резистентним до цього токсину.

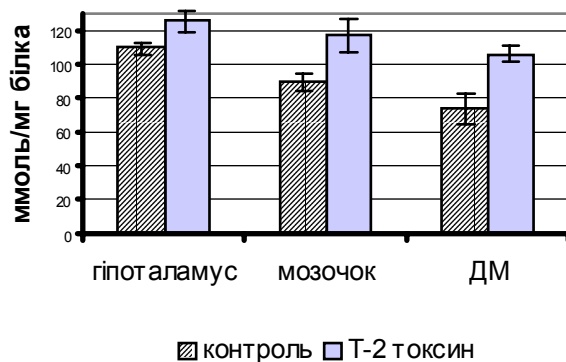


Рис. 1. Кількість ДК у гіпоталамусі, мозочку та довгастому мозку за дії Т-2 токсину на 7-му добу досліду.

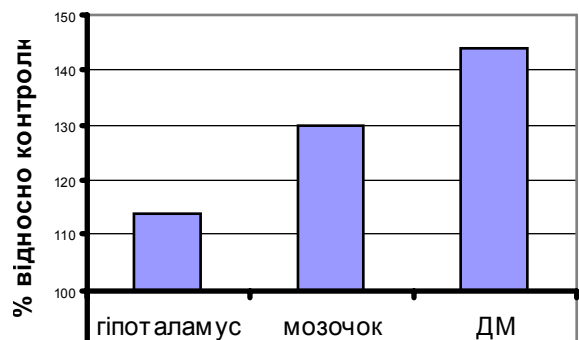


Рис. 2. Іntenсивність процесів ПОЛ (за кількістю ДК) у гіпоталамусі, мозочку та довгастому мозку порівняно з контролем (контроль взято за 100 %) на 7-му добу досліду.

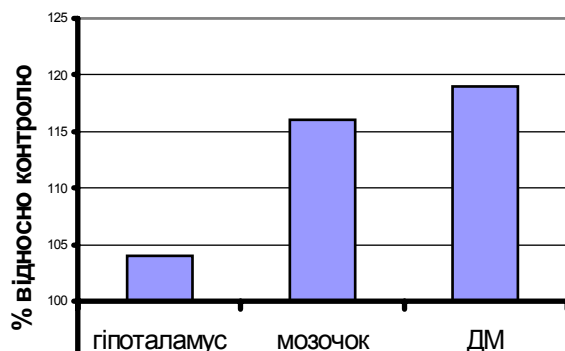


Рис. 3. Іntenсивність процесів ПОЛ (за кількістю ДК) у гіпоталамусі, мозочку та довгастому мозку за дії Т-2 токсину порівняно з контролем (контроль взято за 100 %) на 14-ту добу досліду.

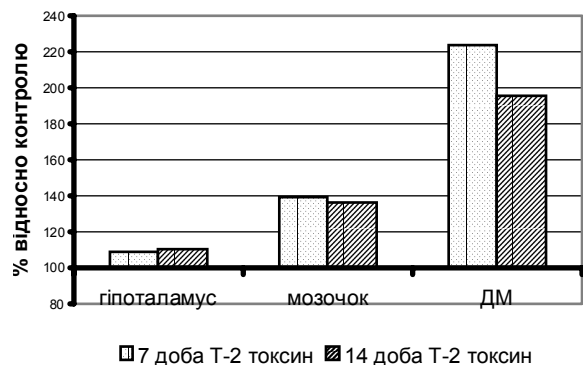


Рис. 4. Іntenсивність процесів ПОЛ (за кількістю МДА) у гіпоталамусі, мозочку та довгастому мозку за дії Т-2 токсину порівняно з контролем (контроль взято за 100 %) на 7-му та 14-ту доби досліду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрагамович О.О., Грабовська О.І., Терлецька О.І., та ін. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 1. – С. 5-8.
2. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. – Изд-во Института биомедицинской химии РАН, 1996. – 470 с.
3. Белоус А.М., Мохамед А.Н., Яворская В.А., Рязанцев В.В. Процессы перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Журн. АМН України. – 1997. – 3, № 3. – С. 448-457.
4. Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
5. Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Коваленко С.І. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 4. – С. 9-14.
6. Ионоу И.А., Шаповалов С.О., Котик А.Н. и др. Влияние микроэлементной композиции на антиоксидантный статус организма кур, пораженных Т-2 токсином // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_3_18.htm
7. Коцюмбас І.Я. Т-2 токсикоз птиці: Методичні рекомендації. – К., 2004. – С. 13.
8. Нестерова Л.А., Смурова Е.А., Манухин Б.Н. Характеристика связывания специфического блокатора [H]-хинуклидинилбензилата М-холинорецепторами мембран коры мозга крыс // Докл. Академии наук. – 1995. – 343, № 2. – С. 268-271.
9. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // В сб: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 64-65.
10. Тимирбулатов Р.Р., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

ДЕЙСТВИЕ Т-2 ТОКСИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАЗНЫХ УЧАСТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КУР

Н.П. Головчак, А.В. Тарновская, Г.И. Коцюмбас¹, В.П. Отчич, Д.И. Санагурский

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО
ЛЬВОВСКАЯ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМЕНИ С.З. ГЖИЦКОГО¹

Резюме

Исследовано действие Т-2 токсина на интенсивность процессов перекисного окисления липидов в разных участках головного мозга кур на 7 и 14 сутки опыта. Установлено увеличение количества диеновых конъюгатов и малонового диальдегида во всех исследуемых участках мозга (гипоталамусе, мозжечке, продолговатом мозге).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозжечок, продолговатый мозг, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид.

THE INFLUENCE OF T-2 TOXINE ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN THE DIFFERENT AREAS OF CHICKEN BRAIN

N.P. Holovchak, A.V. Tarnovska, H.I. Kotsyumbas¹, V.P. Otchych, D.I. Sanahursky

LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO
LVIV NATIONAL ACADEMY OF VETERINARY MEDICINE BY S.Z. GZHYTSKY¹

Summary

Effect of T-2 toxine on the intensity of lipid peroxidation processes in different areas of chicken brain on the 7th and 14th days of experiment was researched. The increase of amount of dien conjugates and malone dialdehyde in all of researched areas of brain (hypothalamus, cerebellum, medulla) was established.

KEY WORDS: cerebellum, medulla, lipid peroxidation, dien conjugates, malone dialdehyde.

Отримано 1.11.2007 р.

Адреса для листування: Н.П. Головчак, Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПРОЦЕСАМИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І NO-СИНТАЗНОЮ СИСТЕМОЮ ПРИ СТРЕСОВОМУ УШКОДЖЕННІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ДАЛАРГІНОМ

В.Ю. Ємельяненко, О.Я. Складар

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

В експериментах на 38 щурах-самцях при дії даларгіну, даларгіну з L-аргініном, даларгіну з L-канаваніном на фоні ульцерогенних пошкоджень слизової оболонки шлунка, викликаних дією адреналіну, показано зміни процесів ліпопероксидації, активності ензимів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза, каталаза), вмісту оксиду азоту. Цитопротекторна дія даларгіну посилюється при блокуванні індукційної NO-синтази. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка при загоєнні більш виражені, ніж процеси ліпопероксидації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: процеси ліпопероксидації, гастропротекція, NO-синтазна система, даларгін, L-аргінін, L-канаванін.

ВСТУП. Розвиток стресових виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка (СОШ) супроводжується посиленням процесів ліпопероксидації, активацією NO-синтазної системи, зростанням інфільтрації слизової оболонки нейтрофілами та підвищенням активності мієлопероксидази. Розвиток оксидативного стресу є домінуючим фактором у розвитку ульцерогенних процесів у слизових оболонках органів травлення.

До біологічно активних речовин, що проявляють гастропротекторну дію, відносять опіюїдні пептиди. У СОШ опіюїдні пептиди лей- та метенкефаліни ідентифіковані у G- і S- клітинах, а також у нервових волокнах блукаючого нерва та тілах нейронів сплетення Ауєрбаха [3, 4]. Концентрація енкефалінів у тканині шлунка становить 31-103 мг/г, дванадцятипалій кишці – 17-93 мг/г, товстій кишці – 40 мг/г [5]. При цьому в слизових оболонках шлунка та дванадцятипалої кишки міститься 50 % всіх опіюїдних пептидів організму. Опіюїдні рецептори μ і δ локалізуються у слизовій та підслизовій оболонках шлунка щурів [19]. У раніше проведених дослідженнях було показано, що даларгін (лей-енкефалін) проявляє цитопротекторну дію [2, 8]. Однак недостатньо вивчено є роль NO-синтазної системи у цитопротекторній дії лей-енкефаліну.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 38 щурах лінії Вістар у гострих дослідах. Ульцерогенні ушкодження СОШ моделювали шляхом введення адреналіну в дозі 2,0 мг/кг [1]. Визначали у СОШ зміни процесів ліпопероксидації за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [9, 10] та NO [11, 12], активність ензимів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД) [7] та каталази [6] на тлі ульцерогенної дії адреналіну: агоніста δ -опіюїдних рецепторів – даларгіну в дозі 0,1 мг/кг [2]; L-аргініну (500 мг/кг) та даларгіну, L-канаваніну – селективного блокатора iNOS у дозі 100 мг/кг [18] та даларгіну.

Структурно-геморагічні ушкодження СОШ досліджували методом планіметрії. При цьому визначали загальну площу СОШ та розраховували відсоток СГУ – поверхню з масивними крововиливами, гіперемію з точковими геморагіями та ерозіями і виразками. При цьому диференційно підраховували кількість таких уражень СОШ: 1) виразки – у вигляді глибоких округлих уражень слизової оболонки з фіброзним нальотом на дні та запальним валіком навколо неї (4 бали); 2) ерозії – у вигляді тріщин слизової (3 бали); 3) масивні крововиливи – бурі або чорні плями овальної форми діаметром 2-3 мм і більше, як правило, з ерозійною поверхнею (2 бали); 4) точкові

© В.Ю. Ємельяненко, О.Я. Складар, 2007.

крововиливи – червоні плями діаметром менше 1 мм (1 бал).

Результати оброблено методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Розвиток стресових ульцерогенних ушкоджень СОШ призводив до виникнення структурно-геморагічних ушкоджень СОШ – відзначались поодинокі виразкові дефекти, ерозії, масивні та точкові крововиливи, що становило у середньому 58 балів, площа ушкоджень становила 42 % СОШ. Відповідно, різко посилювались процеси ліпопероксидації. Так, вміст МДА при дії адреналіну підвищився на 34 % порівняно з контрольною групою тварин. Активність СОД зростала на 165 %, активність каталази дещо зменшувалась, а вміст NO збільшувався на 55 % у СОШ.

Дія даларгіну на тлі ульцерогенного впливу адреналіну призводила до зменшення структурно-геморагічних ушкоджень, площа ушкоджень СОШ складала 12 %, що становило 24 бали. Вміст МДА та NO при цьому зменшувався незначно (на 10-12 %), активність СОД зростала на 48 %, активність каталази знижувалась на 70 % ($p < 0,05$).

За умов дії даларгіну та одночасного блокування iNOS селективним блокатором L-канаваніном на фоні впливу даларгіну та адреналіну спостерігалось виражене зменшення площі ульцерогенних ушкоджень – до 2-3 %, що за характером ушкоджень становило від 3 до 6 балів. Вміст МДА зменшився на 15 %, NO – на 33 %, активність СОД знизилась на 40 %, каталази – на 43 % ($p < 0,05$).

При введенні субстрату для NO-синтаз – L-аргініну та даларгіну, порівняно з впливом даларгіну, відзначалось зменшення площі структурних ушкоджень до 18 %, характер ушкоджень становив 20 балів. При цьому вміст МДА збільшувався на 41 %, концентрація NO дещо зростала – на 18 %, активність ензимів антиоксидантного захисту незначно підвищувалась.

Аналізуючи вплив опіоїдних пептидів на процеси цитопротекції та зміни концентрації NO у СОШ на фоні ульцерогенної дії адреналіну, слід відзначити таке. Даларгін проявляв гастропротекторну дію на фоні стресових ушкоджень. Це проявлялось перш за все зменшенням площі структурно-геморагічних змін на 71 % та їх вираження на 51 %. Морфологічні зміни супроводжувались незначним зниженням активності процесів ПОЛ та вмісту NO, при цьому зростала активність СОД.

Протекторний ефект даларгіну пов'язаний з інгібуванням виділення ацетилхоліну в шлунку щурів, зміною активності центральних холінергічних нейронів, покращанням мікроциркуляції, пригніченням процесів ліпопероксидації. Опіоїдні пептиди, введені підшкірно, погано проходять гематоенцефалічний бар'єр, у зв'язку з чим їх ефект реалізується на периферії [14, 25, 26]. Раніше було показано, що введення морфіну призводить до зростання вмісту NO у шлунку, а блокування опіоїдних рецепторів налоксоном гальмує цей ефект [22].

За умов дії даларгіну на фоні блокування iNOS селективним блокатором L-канаваніном спостерігалось виражене зменшення площі структурно-геморагічних ушкоджень СОШ – на 90 %. При цьому також змінювались процеси ліпопероксидації, активність СОД та каталази. Роль eNOS та iNOS при ульцерогенних процесах у СОШ є неоднозначною. У попередніх дослідженнях показано цитопротекторну дію NO у СОШ [16]. Однак в інших дослідженнях продемонстровано, що підвищення концентрації NO у СОШ асоціюється із зростанням ступеня ураження слизової оболонки при стресі [24]; введення L-NAME (неселективний блокатор eNOS та iNOS) призводить до зростання ступеня виразкових ушкоджень, а блокування селективним блокатором iNOS (ацетамідин) – до зменшення розміру виразкових ушкоджень. Це дало змогу констатувати, що iNOS сприяє формуванню виразки, тоді як COX-2 та eNOS створюють умови для загоєння виразки [13, 23]. Такі результати, отримані нами, свідчать про зменшення площі ульцерогенних ушкоджень СОШ при блокування iNOS.

При аналізі механізмів загоєння виразки було показано, що mRNA iNOS експресувалась тільки у зоні ульцерогенного ушкодження, тоді як mRNA eNOS зростала в неушкодженій тканині та підвищувалась протягом загоєння виразки. Авторами відзначено, що eNOS міститься в ендотелії судин та клітинах слизової як неушкодженої, так і зони виразки. Зміни ангиогенезу проходять паралельно змінам експресії eNOS, що дало змогу констатувати домінуючу роль eNOS у механізмах загоєння виразки [17].

В інших дослідженнях було відзначено, що дію L-NAME та аміногуанідину посилюють шлункові ушкодження з підвищенням активності мієлопероксидази та перекисного окиснення ліпідів [20]. L-NAME знижував протекторний ефект DAGO, β -ендорфіну, меншою мірою – DADLE [14]. Введення L-аргініну в дозі 300 мг/кг, а не 500 мг/кг, на тлі ушкодження

етанолом СОШ мало гастропротекторний ефект [15, 21].

Отже, цитопротекторна дія даларгіну перш за все моделюється NO-синтазою системою, ензими антиоксидантного захисту проявляють коригувальну дію.

ВИСНОВКИ. 1. Морфологічні зміни при загоєнні виразкових ушкоджень СОШ проходять швидше, ніж зміни процесів ліпопероксидації та активності ензимів антиоксидантного захисту.

2. Даларгін викликає гастропротекторний ефект при стресовому ушкодженні СОШ.

3. Блокування iNOS селективним блокатором L-канаваніном одночасно з даларгіном на фоні стресових ульцерогенних ушкоджень СОШ призводить до вираженої гастропротекції.

4. Введення субстрату для NO-синтаз L-аргініну одночасно з даларгіном зумовлює незначне підвищення вмісту МДА, при цьому вміст NO та активність ензимів антиоксидантного захисту зменшувались.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белостоцкий Н.И. Язвеобразование в слизистой оболочке желудка крыс под влиянием катехоламинов // Патол. физиол. и эксперим. медицина. – 1988. – № 1. – С. 24-27.

2. Виноградов В.А., Полонский В.М. Даларгин – первый аналог энкефалинов, применяемый в гастроэнтерологии // Терапевт. арх. – 1988. – **60**, № 8. – С.147-153.

3. Громов Л.А. Нейропептиды. – К.: Здоров'я, 1992. – 248 с.

4. Климов П.К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. – Л.: Наука, 1986. – 256 с.

5. Климов П.К., Барашкова Г.М. Физиология желудка: механизмы регуляции. – Л.: Наука, 1991. – 25 с.

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

7. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева И.В. Простой и чувствительный метод определения активности СОД // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.

8. Скляр О.Я., Бондарчук Т.І., Мандрик Ю.В., Червінська М.Є. Периферійні механізми регуляції процесів цитопротекції у слизовій оболонці шлунка. – Львів: ВМС, 2007. – 159 с.

9. Тимирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения свободнорадикального окисления литий-содержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

10. Debreceni A., Debreceni B., Mozsik G. A study of the actions of naloxone and morphine on gastric acid secretion and gastric mucosal damage in the rat // J. Physiol. Paris. – 1997. – **91**, № 3-5. – P. 189-197.

11. Glavin G.B., Kiernan K., Hnatowich M.R., Labella F.S. Effects of morphine and naloxone on stress ulcer formation and gastric acid secretion // Eur. J. Pharmacol. – 1986. – **124**, № 1-2. – P. 121-127.

12. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al.

Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. – 1982. – **126**. – P.131-138.

13. Guo J.S., Cho C.H., Wang J.Y., Koo M.W. Differential effects of selective and non-selective inhibition of nitric oxide synthase on the expression and activity of cyclooxygenase-2 during gastric ulcer healing // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – **536**, № 3. – P. 301-308.

14. Gyires K., Ronai A.Z. Supraspinal delta- and mu-opioid receptors mediate gastric mucosal protection in the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – **297**. Issue 3. – P. 1010-1015.

15. Kalia N., Bardhan K.D., Reed M.W. et al. L-Arg protects and exacerbates ethanol-induced rat gastric mucosal injury // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – **15**, № 8. – P. 915-924.

16. Kwiecien S., Brzozowski T., Konturek P.Ch., Konturek S.J. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions // J. Physiol. Pharmacol. – 2002. – **53**. – P. 761-773.

17. Ma L., Wallace J.L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats // Am J. Physiol Gastroen. – 2000. – **279**, № 2. – P. 341-346.

18. Mansart A., Bollaert P.E., Giummelly P. et al. Effect of dexamethasone and L-canavanine on the intracellular calcium-contraction relation of the rat tail artery during septic shock // Am. J. Physiol. Heart. Circ Physiol. – 2006. – **291**, № 3. – P. 1177-1182.

19. Nishimura E., Buchan A.M.J., McIntosh C.H.S. Autoradiographic localization of μ - та β -opioid receptors in the gastrointestinal tract of the rat and guinea pig // Gastroenterology. – 1986. – **91**. – P. 1084-1094.

20. Nishio H., Hayashi Y., Terashima S., Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide in mucosal defence of inflamed rat stomach following iodoacetamide treatment // Life Sci. – 2006. – **79**, № 16. – P. 1523-1530.

21. Ozturk H., Kara I.H., Otcu S. et al. Influence of L-NAME and L-Arg on ischaemia-reperfusion induced gastric mucosa damage // Acta Gastroenterol. Belg. – 2002. – **65**, № 3. – P. 150-154.

22. Stefano G.B., Zhu W., Cadet P. et al. Morphine enhances nitric oxide release in the mammalian gastrointestinal tract via the μ_3 opiate receptor subtype: a hormonal role for endogenous morphine // J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – **55**, № 1. – P. 279-288.

23. Takeuchi K., Suzuki K., Araki H. et al. Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress // J. Physiol. Paris. – 1999. – **93**, № 5. – P. 423-431.

24. Tan R., Bulbul M., Ongut G. et al. Prostaglandins, capsaicin-sensitive sensory nerves and neutro-

phil infiltration, but not nitric oxide, contribute to cold restraint stress-induced gastric adaptation in rats // Clinical Exper. Pharmac. Physiol. – 2006. – **33**. – P. 946-951.

25. Yokotani K., Osumi Y. Involvement of mu-receptor in endogenous opioid peptide-mediated inhibition of acetylcholine release from the rat stomach // Jpn. J. Pharmacol. – 1998. – **78**, № 1. – P. 93-95.

26. Yuan C.S., Foss J.F. Gastric effects of methylnaltrexone on mu, kappa, and delta opioid agonists induced brain stem unitary responses // Neuropharmacology. – 1999. – **38**, № 3. – P. 425-432.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОЦЕССАМИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМОЙ ПРИ СТРЕССОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ДАЛАРГИНОМ

В.Ю. Емельяненко, А.Я. Скляр

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

Резюме

В экспериментах на 38 крысах-самцах при действии даларгина, даларгина с L-аргинином, даларгина с L-канаванином на фоне ulcerогенных повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных действием адреналина, показаны изменения процессов липопероксидации, активности энзимов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы), содержания оксида азота. Цитопротекторное действие даларгина усиливается при блокировании индуцибельной NO-синтазы. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при заживлении более выражены, чем процессы липопероксидации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: процессы липопероксидации, гастропротекция, NO-синтазная система, даларгин, L-аргинин, L-канаванин.

INTERRELATION BETWEEN LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND NO-SYNTASE SYSTEM UNDER STRESS-INDUCED LESIONS OF STOMACH MUCOUS MEMBRANE AND THEIR CORRECTION BY DALARGINE

V.Yu. Yemelyanenko, O.Ya. Sklyarov

LIVV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

The experiments were carried out on 38 white rat-males under the influence of dalargin, dalargin with L-arginine, dalargin with L-canavanine under stress-induced lesion of the stomach mucous membrane. There were shown the changes of lipoperoxidation processes, activity of antioxidant system enzymes (superoxide dismutase, catalase), contents of nitric oxide in the stomach mucous membrane. Cytoprotective action of dalargin increases under blocking of inducible NO-synthase. Under healing morphologic alterations of stomach mucous membrane are more expressed than lipoperoxidation processes.

KEY WORDS: lipoperoxidation processes, gastroprotection, NO-synthase systems, dalargin, L-arginine, L-canavanine.

Отримано 15.10.2007 р.

Адреса для листування: В.Ю. Емельяненко, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69а, Львів, 79001, Україна.

ПОРУШЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ, NO-СИСТЕМ, ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА ДІЇ НІТРИТУ НАТРІЮ І ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ L-АРГІНІНОМ

О.І. Острівка, Я.І. Гонський

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Встановлено, що за комбінованої дії нітриту натрію та хлориду кадмію в організмі тварин активуються процеси вільнорадикального окиснення, зростає ендогенна інтоксикація, спостерігаються зміни у ферментативній антиоксидантній системі, підвищується вміст NO_2 як кінцевого метаболіту оксиду азоту в сироватці крові тварин. Використання L-аргініну з метою корекції виявлених порушень призводить до зменшення токсичної дії вказаних ксенобіотиків, про що свідчить нормалізація вмісту досліджуваних показників.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хлорид кадмію, нітрит натрію, ферментативна антиоксидантна система, ендогенна інтоксикація, NO-система, L-аргінін.

ВСТУП. В останні десятиріччя спостерігається зростання гострих та хронічних інтоксикацій ксенобіотиками, з якими людина постійно стикається на роботі та в побуті. Нерідко має місце комбінована дія декількох токсичних чинників, які, потрапляючи в організм, негативно впливають на всі види метаболізму та стан різних систем життєзабезпечення. Іони важких металів посідають одне із провідних місць серед техногенних забруднювачів внутрішнього середовища, що вже в мікродозах можуть спричинити небезпечні ураження чутливих анатомо-фізіологічних систем і розвиток патологічних станів. Особливо небезпечним важким металом є кадмій. Кадмій – один із найтоксичніших елементів серед важких металів, який надходить в організм людини в основному через шлунково-кишковий тракт і дихальні шляхи. Після надходження кадмію в організм уже в перші хвилини 95 % його кількості виявляють у плазмі крові у складі α -глобулінів, альбуміну та інших білків. Потім він поступово накопичується в усіх тканинах. При дії кадмію на організм найбільш характерні зміни відмічають в печінці, нирках і кістках [3, 4, 7].

Поширеними токсикантами є нітрити та нітрати. Неконтрольоване застосування азотистих добрив призвело до збільшення вмісту нітритів у ґрунті й питній воді. Нітрит натрію в контакт з оксигемоглобіном зумовлює утво-

© О.І. Острівка, Я.І. Гонський, 2007.

рення генерації активних форм кисню: HO_2^{\cdot} , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , $NO_2^{\cdot-}$, які проявляють виражену цитотоксичну дію, ініціюють процеси ПОЛ [1].

Перспективним напрямком корекції порушень, викликаних токсикантами, є застосування амінокислот, яким властиві мала токсичність, висока фармакологічна і терапевтична активність, широкий спектр дії як лікарських засобів [2].

На особливу увагу заслуговує амінокислота аргінін, що проявляє захисну дію проти амонію за рахунок участі в сечовиноутворенні, займає одне із центральних місць в біосинтезі білків, замісних амінокислот та їх похідних. Він використовується у всіх тканинах для біосинтезу в цитоплазмі та ядрі клітин, є постачальником амідину для формування гуанідиноцтової кислоти і наступного синтезу креатину. L-аргінін – стимулятор NO-синтази, донатор оксиду азоту, який покращує мікроциркуляцію, запобігає гіпоксії, підвищує резистентність гепатоцитів і сприяє усуненню венозного стазу в портальній системі при цирозі печінки [6].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на білих безпородних лабораторних щурах-самцях масою 150-170 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Токсичне ураження викликали солями кадмію та нітриту. Хлорид кадмію вводили внутрішньошлунково в дозі 6 мг/кг маси тіла ($1/15 LD_{50}$), нітрит нат-

рію – в дозі 70 мг/кг ($1/3 LD_{50}$) протягом 5-ти діб через день. З метою корекції метаболічних порушень тварини щодоби, починаючи з першого дня введення токсикантів, отримували L-аргінін внутрішньоочередово у вигляді водного розчину в дозі 50 мг/кг маси тіла (вміст амінокислоти в сироватці крові щурів у нормі).

Піддослідних тварин було поділено на 3 групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – комбіноване ураження хлоридом кадмію та нітритом натрію; 3-тя – уражені тварини, яким проводили корекцію L-аргініном. Для дослідження використовували сироватку крові та гомогенат печінки. Декапітацію проводили на 1-шу, 3-тю і 5-ту доби від моменту інтоксикації під легким ефірним наркозом.

Стан ферментативної антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом церулоплазміну та активністю каталази у сироватці крові [5], ендогенну інтоксикацію – за вмістом молекул середньої маси у сироватці крові (MCM_1 і MCM_2), як описано у роботі [8], стан NO-системи – за допомогою діазореакції з реактивом Гріса з наступною спектрофотометрією шляхом визначення концентрації стабільного метаболіту NO_2^- за методом [9]. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За комбінованої дії нітриту натрію та хлориду кадмію в ураженому організмі активуються процеси вільнорадикального окиснення, які супроводжуються утворенням активних реакційно-здатних метаболітів, що реагують з інтактними біомолекулами.

Основними маркерами ендогенної інтоксикації є молекули середньої маси, які у великій кількості утворюються в процесі пошкодження білків, пептидів та нуклеотидів [8]. Нами відмічено підвищення вмісту молекул середньої маси в сироватці крові протягом всього експерименту після введення нітриту натрію та хлориду кадмію.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 1, за дії токсикантів відбулося значне зростання вмісту MCM_1 (в яких переважають ациклічні амінокислоти) та MCM_2 (в яких переважають циклічні амінокислоти). Найбільшого підвищення рівень MCM зазнав на 5-ту добу експерименту: MCM_1 – у 3,4 раза, MCM_2 – у 2,6 раза у сироватці крові відносно інтактних тварин.

Антиоксидантна система спрямована на всі ланки вільнорадикального ланцюга і підтримує на постійному рівні окисні процеси в організмі. Оцінюючи вплив хлориду кадмію та нітриту натрію на ферментативну АОС організму

піддослідних тварин, особливу увагу приділяли церулоплазміну (ЦП), враховуючи те, що він синтезується в печінці та є основним антиоксидантом сироватки крові, бере безпосередню участь в нейтралізації вільних радикалів. Як показано в таблиці 1, вміст ЦП зростав протягом усіх днів експерименту: на 1-шу добу – в 1,8 раза, на 3-тю – в 2,4 раза, на 5-ту – в 2,1 раза ($p < 0,01$).

Можливо, збільшення вмісту ферменту в сироватці крові пов'язане зі зміною його катаболізму та свідчить про активне включення цього ферменту в захисний процес. При дослідженні іншого антиоксидантного ферменту – каталази (див. табл. 1) нами встановлено збільшення її активності в сироватці крові уражених тварин: активність каталази достовірно зростала в усі досліджувані терміни (на 1-шу добу – в 3 рази, на 3-тю – в 3,7 рази і на 5-ту – в 4 рази) порівняно з інтактними. Підвищення активності каталази в крові й печінці можна вважати захисною реакцією організму, спрямованою на додатковий синтез ферменту у відповідь на зростання вільнорадикальних процесів.

Виражених змін зазнав і вміст нітрит-аніона (див. табл. 1). На 1-шу добу після введення щурам хлориду кадмію та нітриту натрію спостерігалось підвищення досліджуваного показника в 1,5 раза, через 3 доби – в 1,9 раза порівняно з інтактними тваринами. До кінця експерименту відмічалось збільшення вмісту NO_2^- в 2,1 раза.

Очевидно, підвищення вмісту NO є реакцією клітин на системне запалення, яке супроводжується змінами метаболічних процесів у печінці, та порушує функціональний стан мітохондрій, що модифікують продукцію активних форм кисню.

Збільшення вмісту NO_2^- як кінцевого метаболіту оксиду азоту в сироватці крові тварин під дією нітриту натрію може бути зумовлене активацією NO-синтазної системи. За цих умов зростання вмісту NO_2^- відображає підвищений рівень NO, який в реакції із супероксиданіон-радикалом перетворюється на пероксинітрит з вираженою токсичною дією [10]. Отримані результати вивчення комбінованої дії ксенобіотиків дозволили констатувати підсилення негативних ефектів їх спільної дії.

Результати наших досліджень показали, що застосування як коригувального чинника L-аргініну спричинило достовірне зниження вмісту MCM в отруєних тварин. Максимальні зміни вмісту середньомолекулярних пептидів спостерігались за дії коригувального чинника на 5-ту добу експерименту. Показники MCM

Таблиця 1 – Вплив L-аргініну на показники NO-системи, активність каталази, вміст церулоплазміну та молекул середньої маси у сироватці крові тварин, уражених хлоридом кадмію та нітритом натрію ($M \pm m$, $n=7$)

| Показник | Біологічна рідина | Групи тварин | | | | | | |
|------------------------------|-------------------|-----------------|--|---------------------------|---------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| | | інтактні, $n=7$ | уражені хлоридом кадмію та нітритом натрію, $n=21$ | | | уражені щури, кориговані L-аргініном, $n=21$ | | |
| | | | 1-ша доба | 3-тя доба | 5-та доба | 1-ша доба | 3-тя доба | 5-та доба |
| MCM ₁ , ум. од./л | Сироватка крові | 0,24±0,02 | 0,68±0,06 $p < 0,01$ | 0,71±0,03 $p < 0,001$ | 0,97±0,03 $p < 0,001$ | 0,46±0,04 $p_1 < 0,05$ | 0,32±0,05 $p_1 < 0,01$ | 0,28±0,06 $p_1 < 0,001$ |
| MCM ₂ , ум. од./л | Сироватка крові | 0,35±0,03 | 0,84±0,04 $p < 0,01$ | 0,97±0,03 $p < 0,001$ | 1,09±0,02 $p < 0,001$ | 0,55±0,03 $p_1 < 0,05$ | 0,47±0,04 $p_1 < 0,01$ | 0,30±0,03 $p_1 < 0,001$ |
| Каталаза, мкат/л білка | Сироватка крові | 0,02±0,002 | 0,07±0,002 $p < 0,001$ | 0,08±0,003 $p < 0,001$ | 0,09±0,002 $p < 0,001$ | 0,06±0,003 $p_1 < 0,001$ | 0,05±0,004 $p_1 < 0,001$ | 0,03±0,006 $p_1 < 0,001$ |
| Церулоплазмін, г/л | Сироватка крові | 0,14±0,04 | 0,25±0,03 $p < 0,01$ | 0,32±0,04 $p < 0,01$ | 0,41±0,02 $p < 0,001$ | 0,18±0,05 $p_1 < 0,01$ | 0,17±0,05 $p_1 < 0,01$ | 0,15±0,06 $p_1 < 0,01$ |
| NO ₂ | Сироватка крові | 1,23±0,20 | 1,87±0,14 $p < 0,05$ | 2,25±0,26 $p < 0,01$ | 3,42±1,12 $p < 0,001$ | 1,93±1,07 $p < 0,05$ | 1,71±1,12 $p < 0,01$ | 1,48±1,07 $p < 0,001$ |

Примітка. p – різниця достовірна відносно інтактних тварин ($p < 0,05$); p_1 – різниця достовірна відносно уражених тварин ($p < 0,05$).

були зменшені в сироватці крові стосовно уражених тварин в 3,4 (MCM₁) і 3,6 рази (MCM₂). Отже, застосування L-аргініну значно знижує рівень ендogenousної метаболічної інтоксикації, що може бути зумовлено пригніченням процесів токсичного гістопроотеолізу завдяки мембраностабілізуючій і антиоксидантній діям L-аргініну.

Дослідження впливу L-аргініну на активність антиоксидантних ферментів – залізовмісної каталази та мідьвмісного церулоплазміну після отруєння хлоридом кадмію та нітритом натрію показали зміну цих показників у бік норми. Найефективнішим було застосування амінокислоти на 5-ту добу експерименту – в сироватці крові зменшення вмісту ЦП становило 104 %, активність каталази знизилась в 4 рази від рівня інтактних. Позитивний вплив L-аргініну на ферментативну АОС крові може бути пов'язаний, з одного боку, зі структурною нормалізацією мембран гепатоцитів за рахунок активації біосинтезу структурних і функціональних білків, з іншого – за рахунок антиоксидантної дії незначної кількості оксиду азоту (II), донатором якого є L-аргінін.

Згідно з даними дослідження, під впливом L-аргініну вміст стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона (NO₂⁻) в сироватці крові отруєних щурів достовірно зменшувався порівняно з нелікованими тваринами. У сироватці крові за дії коригувального чинника відбулося

зниження рівня стабільного метаболіту, який наблизився майже до норми, що становило 96 % від рівня інтактних тварин (див. табл. 1).

Можна стверджувати, що застосування L-аргініну позитивно впливає на перебіг патологічного процесу при гострому токсичному ураженні організму і проявляється зниженням рівня ендogenousної інтоксикації, нормалізацією активності антиоксидантних ферментів, які знешкоджують вільні радикали і запобігають оксидативному стресу в організмі, зменшенням вмісту NO₂, найімовірніше, за рахунок інгібування кінцевим продуктом, шляхом приєднання NO до гемічної групи ферменту.

ВИСНОВКИ. 1. Комбінована дія хлориду кадмію та нітриту натрію сприяє утворенню токсичних продуктів, підсилює ендogenousну інтоксикацію і викликає зміни у ферментативній антиоксидантній системі. Порушення метаболізму NO₂ у сироватці крові відображає загальні зміни утворення NO в організмі.

2. Застосування L-аргініну знижує прояви токсичного впливу хлориду кадмію та нітриту натрію. Він нормалізує показники ендogenousної інтоксикації, ферментативної антиоксидантної системи та рівень стабільного метаболіту в сироватці крові уражених щурів на всіх етапах дослідження. Отже, використання амінокислот є перспективним методом терапії екзотоксикозів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дерягина В.П., Жукова Г.Ф., Хотимченко С.А. Содержание в продуктах питания нитратов и

нитритов и оценка их поступления с суточным рационом // Вопр. пит. – 1993. – № 4. – С. 47-52.

2. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.И., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. – К.: Здоров'я, 1982. – 198 с.

3. Ерстенюк Г.М. Стан лігандних форм гемоглобіну у щурів за умов кадмієвої інтоксикації // Мед. хімія. – 2004. – 3, № 6. – С. 101-103.

4. Ерстенюк Г.М., Клименко А.О., Остап'як І.М. Стан антиоксидантної системи щурів у процесі гострої кадмієвої інтоксикації // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 2. – С. 47-49.

5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Мн.: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

6. Киселик І.О. L-аргінін та сполуки оксиду азоту у хворих на вірусний гепатит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Львів, 2003. – 23 с.

7. Михалева Л.М. Патологическая анатомия экспериментальной интоксикации, вызванной хлоридом кадмия: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.00.15. – М., 1990. – 31 с.

8. Оськина В.В., Чекалина К.И., Габриэлян Н.И. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23-25.

9. Green L.C., Wagner D.A., Glowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrite in biological fluids // Anal. Biochem. – 1982. – 126. – P. 131-138.

10. Khattab M.M., Gad M.Z., Abdallah D. Protective role of nitric oxide in indomethacin-induced ulceration by mechanism independent on gastric acid secretion // Pharmacological Research. – 2001. – 43, № 5. – P. 463-467.

НАРУШЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ, NO-СИСТЕМ, ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИТРИТА НАТРИЯ, ХЛОРИДА КАДМИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ L-АРГИНИНОМ

О.И. Остривка, Я.И. Гонский

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Установлено, что при комбинированном действии нитрита натрия и хлорида кадмия в организме животных активируются процессы свободнорадикального окисления, возрастает эндогенная интоксикация, наблюдаются изменения в ферментативной антиоксидантной системе, повышается содержание NO_2 как конечного метаболита оксида азота в сыворотке крови животных. Использование L-аргинина с целью коррекции выявленных нарушений приводит к уменьшению токсического действия указанных ксенобиотиков, о чем свидетельствует нормализация содержания исследуемых показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хлорид кадмия, нитрит натрия, ферментативная антиоксидантная система, эндогенная интоксикация, NO-система, L-аргинин.

VIOLATIONS OF ANTIOXIDANT, NO- SYSTEMS, ENDOGENIC INTOXICATION AFTER ACTION OF SODIUM NITRITE AND CADMIUM CHLORIDE AND THEIR CORRECTION BY L-ARGININE

O.I. Ostrivka, Ya.I. Honsky

TERNOPI L STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

It was established that combined action of cadmium chloride, sodium nitrite increased the rate of free-radical processes accompanied by development of endogenic intoxication, changes in fermentative antioxidant system, increased contents of NO_2 as final metabolite of nitric oxide in blood serum of animals. The use of L-arginine with the purpose of correction of biochemical results in decrease of toxic effect of mentioned xenobiotics. It is proved by normalization of the indices of this system.

KEY WORDS: cadmium chloride, sodium nitrite, fermentative antioxidant system, endogenic intoxication, NO-system, L-arginine.

Отримано 26.10.2007 р.

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

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Н.В. Ільчишин, Н.І. Климишин, Н.О. Сибірна
Львівський національний університет імені Івана Франка

Показано, що за умов алкогольної інтоксикації відбувається активація альцаніндукованої агрегаційної здатності еритроцитів, що супроводжується зниженням загального вмісту сіалових кислот на поверхні еритроцитарних мембран.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **алкогольна інтоксикація, еритроцити, агрегація.**

ВСТУП. Етанол здатний впливати безпосередньо на біологічні мембрани, збільшуючи плинність останніх (розріджуюча або "флюїдируюча" дія). У результаті цієї дії змінюється рідинно-кристалічний стан мембран, в яких збільшується рухливість молекул ліпідів і білків. Зміна фазового стану мембрани суттєво впливає на процеси мембранного транспорту, системи трансмембранної передачі інформації, активність мембранозв'язаних ферментів. За тривалої дії етанолу на клітини відбуваються зменшення ступеня ненасиченості ліпідів мембран, збільшення у мембранах вмісту холестеролу [1].

Еритроцити відіграють суттєву роль в киснетранспортній системі та системі гемоагуляції. Великий вплив на агрегаційну здатність еритроцитів має підвищена концентрація фібриногену в плазмі крові за умов патологічних станів різної етіології [4]. Це супроводжується зниженням поверхневого заряду клітини, а також послабленням сили електростатичного відштовхування. Утворені агрегати еритроцитів зменшують просвіт судин, збільшують в'язкість крові й сприяють виникненню гіпоксії тканин [2]. Зміна агрегаційної функції еритроцитів впливає на мікроциркуляцію, порушення якої має велике патогенетичне значення. Тому метою даної роботи було вивчення альцаніндукованої агрегаційної здатності червоних кров'яних тілець, а також визначення загального вмісту сіалових кислот на мембранах для дослідження функціонального стану еритроцитів у нормі та за умов алкогольної інтоксикації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджували венозну кров хворих на алкоголізм та практично здорових донорів. Еритроцити отримували шляхом центрифугування цільної крові за 3000 об./хв протягом 10 хв. Потім їх тричі відмивали

фізіологічним розчином. Кількість еритроцитів визначали уніфікованим методом у камері Горяєва [3].

Дослідження агрегації еритроцитів проводили на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації "Біола" (Росія), як індуктор агрегації використовували 0,05 % розчин альціанового голубого (Alcian blue).

Мембрани еритроцитів отримували за методом Dodge [5], вміст сіалових кислот визначали за методикою Warren [6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Вивченню структурно-функціонального стану мембран еритроцитів за умов хронічної алкогольної інтоксикації присвячена велика кількість робіт. Звертається увага на те, що виникнення патологічних змін за даного захворювання може бути наслідком ураження печінки і порушення загальних шляхів метаболізму або зумовлене прямою токсичною дією етанолу на клітини крові [2, 4]. Дослідження фізико-хімічних властивостей мембран еритроцитів, зокрема плинності ліпідного бішару, під впливом етанолу дозволили припустити, що даний показник можна використовувати як маркер для визначення ступеня тяжкості патологічного стану за хронічного алкоголізму [2]. Зміна вмісту мембранозв'язаних аміногліканів може суттєво впливати на згадані показники. Нами було виявлено суттєве зниження загального вмісту сіалових кислот в мембранах еритроцитів хворих на хронічний алкоголізм людей (табл. 1).

Імовірно, зменшення вмісту мембранозв'язаних сіалових кислот модифікує зовнішній поверхневий заряд мембран, що призводить до зміни агрегаційної здатності еритроцитів.

Дійсно, за умов хронічної алкогольної інтоксикації значною мірою підвищується агрегаційна здатність еритроцитів (табл. 2).

Таблиця 1 – **Вміст сіалових кислот в мембранах еритроцитів здорових та хворих на алкоголізм людей (M±m, n=7-10)**

| Групи | Вміст сіалових кислот, мкг/мг білка |
|-------------------------|-------------------------------------|
| Контроль | 2,42±0,05 |
| Алкогольна інтоксикація | 1,96±0,03* |

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,05).

ВИСНОВКИ. 1. Оскільки загальний вміст сіалових кислот, які формують основний негативний поверхневий заряд мембрани дослід-

жуваних клітин, знижується, а агрегаційна здатність еритроцитів під впливом індуктора агрегації – позитивнозарядженого альціанового голубого зростає, можна припустити, що у досліджуваних умовах агрегація еритроцитів відбувається з участю інших мембранних компонентів.

2. Зміни фізико-хімічних властивостей еритроцитів за умов дії етанолу були настільки радикальними, що навіть за зниження сумарного негативного поверхневого заряду індукуючий вплив альціанового голубого викликав підвищення агрегаційної здатності.

Таблиця 2 – **Зміни агрегаційної здатності еритроцитів у нормі та за умов алкогольної інтоксикації (M±m, n=7-10)**

| Групи | Показники | | |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Ступінь агрегації, ум.од. | Час початку агрегації, с | Розмір агрегатів, ум.од. |
| Контроль | 10,4±0,04 | 50,6±2,08 | 3,57±0,05 |
| Алкогольна інтоксикація | 10,6±0,07 | 47,4±1,23* | 4,25±0,01* |

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Ю.В. Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. – М.: Медицина, 1985. – С. 5-72.
2. Марченко О., Гаврик Л., Остапенко Л. Токсична дія етанолу та його продуктів на організм // Вісн. НАН України. – 2006. – № 3. – С. 57-64.
3. Сибірна Н.О., Великий М.М. Цитологічні та фізико-хімічні методи дослідження крові: Методичний посібник. – Львів, ЛДУ, 1997. – 69 с.
4. Фадеенко Г.Д., Виноградова С.В. Влияние

алкоголя на развитие сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 1. – С. 93-100.

5. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of haemoglobin free ghosts of human erythrocytes // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 1963. – № 100. – P. 119-130.

6. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acid // J. Biol. Chem. – 1959. – № 234. – P. 1971-1975.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Н.В. Ильчишин, Н.И. Климишин, Н.А. Сибирная
Львовский национальный университет имени Ивана Франко

Резюме

Показано, что при алкогольной интоксикации происходит активация альцианиндуцированной агрегационной способности эритроцитов, что сопровождается снижением общего содержания сиаловых кислот на поверхности эритроцитарных мембран.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная интоксикация, эритроциты, агрегация.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTE MEMBRANES UNDER CONDITIONS OF ALCOHOLIC INTOXICATION

N.V. Ilchyshyn, N.I. Klymyshyn, N.O. Sybirna
LVIV NATIONAL UNIVERSITY BY IVAN FRANKO

Summary

The activation of erythrocyte aggregation under conditions of alcoholic intoxication was shown. It is accompanied by significant reduction of the total concentration of sialic acid on the surface of erythrocyte membranes.

KEY WORDS: alcoholic intoxication, erythrocytes, aggregation.

Отримано 1.11.2007 р.

Адреса для листування: Н.В. Ильчишин, Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна.

РОЛЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ АМАНІТА-ФАЛЛОЇДИНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

О.М. Сопель, В.В. Сопель, О.В. Лотоцька, Г.А. Козир

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчено зміни вмісту оксиду азоту в гомогенаті нирок та сироватці крові при отруєнні блідою поганкою. Встановлено, що під дією аманіта-фаллоїдинового токсину вміст нітрит-аніона збільшується в сироватці крові щурів і знижується в гомогенаті нирок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту, аманіта-фаллоїдинова інтоксикація, отрута блідої поганки.

ВСТУП. Активне вивчення ролі оксиду азоту (NO) у формуванні різних нефропатій [1, 7] спричинене тим, що дана сполука, постійно синтезуючись майже у всіх відділах нирок, бере активну участь в регуляції ниркових функцій, водно-сольового обміну [2]. Згідно з літературними даними [2, 3, 4], NO, який синтезується клітинами macula densa, має велике значення в регуляції тонуусу аферентної артеріоли, синтезу реніну, тубулогломерулярного механізму зворотного зв'язку, ультрафільтраційного коефіцієнта скоротливої здатності подоцитів. Окрім того, гломерулярний мезангіум, який останнім часом розглядають як головний регулятор швидкості клубочкової фільтрації, здатний сам синтезувати NO, за певних умов – у великій кількості [2]. Вченими [5] встановлено, що найактивніше оксид азоту бере участь в: а) регуляції ниркової гемодинаміки; б) модуляції транспорту рідини й електrolітів; в) корекції функції нирок у відповідь на пошкодження. Тому можна передбачити, що зміни у продукуванні NO нирками можуть мати суттєве патогенетичне значення у розвитку ряду ниркових захворювань, викликаних запальним чи токсичним ураженням нирок.

Метою даної роботи було вивчити роль NO в патогенезі ураження нирок отрутою блідої поганки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проводили на нелінійних

© О.М. Сопель, В.В. Сопель, О.В. Лотоцька, Г.А. Козир, 2007.

білих щурах-самцях масою 160-200 г. Отруєння тварин здійснювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення екстракту блідої поганки в дозі LD₅₀. Евтаназію щурів проводили шляхом декапітації їх під тіопенталовим наркозом з подальшим вилученням нирок та забором крові. Дослідження виконували на 6, 24 та 72 год отруєння. Вміст NO в гомогенаті нирок і сироватці крові оцінювали за кількістю його стабільного метаболіту нітрит-аніона (NO₂⁻) [7].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Біологічним медіатором, що регулює численні фізіологічні та патологічні процеси, є оксид азоту. Він належить до активних кисневих метаболітів, оскільки до складу його молекули входить вільний радикал з одним непарним електроном, який і зумовлює високу хімічну реактивність. Згідно з даними літератури [2, 6], багато типів клітин тварин, в тому числі ендотеліальні й м'язові, синтезують NO, який, з одного боку, відіграє роль посередника, а з іншого – проявляє цитотоксичну дію. Відомо три ізоформи NO, такі, як нейрональна (n-NOS), ендотеліальна (e-NOS), індучибельна (i-NOS). Кожна з них має особливості синтезу і локалізації. n-NOS локалізується переважно в нервових клітинах, e-NOS – в ендотеліальних клітинах судин, тромбоцитах, гломерулах, мезангії, аферентних артеріолах клубочків, i-NOS з'являється в клітинах тільки після стимуляції хімічними речовинами і тому в нормі відсутня. Взаємодіючи з активними формами кисню (супероксид-

радикалом), NO утворює токсичні сполуки – пероксинітриди, які, згідно з даними літератури, здатні збільшувати ішемію і викликати пошкодження епітеліальних клітин каналців нефронів при гострій нирковій недостатності [1, 5]. Також пероксинітриди індукують пошкодження ДНК і мутації, інгібують функцію ферментів. Отже, оксид азоту може бути фактором ендогенної інтоксикації, який відіграє важливу роль в перебізі патологічного процесу [4].

У результаті проведених нами досліджень виявлено підвищення вмісту нітрит-аніона в сироватці крові уражених блідою поганкою тварин. При цьому найбільші зміни спостерігалися через 24 год після введення щурам отрути (в 4,87 раза вище, ніж у контрольній групі). До кінця експерименту відмічалось збільшення вмісту NO_2^- в 2,46 раза ($p < 0,001$). На нашу думку, наростання метаболіту оксиду азоту в крові тварин під дією аманіта-фаллоїдинового токсину зумовлено активацією NO-синтетазної системи. У гомогенаті нирок ми спостерігали іншу тенденцію стосовно оксиду азоту. На 6 год експерименту відмічалось зниження вмісту нітрит-аніона на 48,66 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. На 24 год після введення отрути блідої поганки спостерігалось різке зменшення цього показника – на 83,88 % ($p < 0,001$). Через 72 год від початку досліду

вміст NO_2^- знизився, порівняно з інтактними тваринами, на 75,82 % ($p < 0,001$).

Таким чином, під впливом аманіта-фаллоїдинових токсинів у крові підвищується вміст NO_2^- , що може бути наслідком активації під дією токсину індукцибельної форми NO-синтетази в гепатоцитах, тканинних макрофагах, нейтрофілах крові тощо. Разом із тим, зафіксоване нами локальне зниження вмісту нітрит-аніона в нирках, можливо, викликане або прямою інгібуючою дією токсину на конституційну NO-синтазу нирок, або ж посиленням утворенням супероксиданіонрадикала в ниркових клітинах під впливом аманіта-фаллоїдинів. Як відомо, O_2^- вступає в швидку реакцію з NO, призводячи до утворення надзвичайно шкідливого метаболіту пероксинітриду. При цьому перетворення NO в NO_2^- сповільнюється і вміст останнього в тканині зменшується [2].

ВИСНОВКИ. 1. Токсини блідої поганки пригнічують утворення в нирках метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона (NO_2^-), що сприяє розвитку ішемії і зниженню фільтраційної здатності.

2. Аманіта-фаллоїдиновий токсин викликає підвищення в крові вмісту NO_2^- , що може сприяти зниженню судинного тонуусу і погіршенню мікроциркуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии // Биохимия. – 2004. – **69**, № 1. – С. 5-7.
2. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физ. и эксперим. тер. – 2002. – № 2. – С. 6-9.
3. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтетазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-35.
4. Мухин И.В., Никоненко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гло-

мерулонефрита // Нефрология. – 2003. – **7**, № 1. – С. 41-45.

5. Орлова Е.А., Комаревцева И.А., Петров Е.Г., Деркач Л.С. О роли оксидантного стресса в развитии апоптоза при экспериментальной острой почечной недостаточности // Укр. мед. альманах. – 2003. – **6**, № 1. – С. 83-85.

6. Datta P.K., Lianos E.A. Retinoic acidis inhibit inducible nitric oxide synthase expression in mesangial cells // Kidney Int. – 1999. – **40**. – P. 425-429.

7. 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.

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ АМАНИТА-ФАЛЛОИДИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

О.М. Сопель, В.В. Сопель, О.В. Лотоцкая, Г.А. Козыр
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучено изменения содержания оксида азота в гомогенате почек и сыворотке крови при отравлении бледной поганкой. Отмечено, что под влиянием аманита-фаллоидинового токсина содержание нитрит-аниона увеличивается в сыворотке крови и уменьшается в гомогенате почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота, аманита-фаллоидиновая интоксикация, яд бледной поганки.

ROLE OF NITRIC OXIDE METABOLITES IN PATHOGENESIS OF AMANITA PHALLOIDES INTOXICATION

О.М. Sопel, V.V. Sопel, O.V. Lototska, H.A. Kozyr
TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

It was studied the concentration of nitric oxide in blood serum and kidney homogenate in case of amanita phalloides intoxication. It was determined that during intoxication the quantity of nitrite anion in blood serum increased, and in the kidney homogenate it decreased.

KEY WORDS: nitric oxide, amanita phalloides intoxication, amanita phalloides poison.

Отримано 26.09.2007 р.

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

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

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ СИСТЕМИ L-АРГІНІН-ОКСИД АЗОТУ І СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

О.О. Чернухіна

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На моделі стрептозотоцинового цукрового діабету встановлено, що попередники утворення оксиду азоту (NO) L-аргінін та, більшою мірою, препарат "Глутаргін" (L-аргінину-L-глутамат) сприяють зменшенню проявів гепатопатії, одночасно підвищуючи рівень синтезу NO. Інгібітори NO-синтази аміногуанідин (селективної дії) та, особливо, N-нітро-L-аргінін (блокатор конститутивних та індукційної ізоформ ферменту) сприяють прогресуванню ураження печінки на тлі гальмування утворення NO.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діабет, стрептозотозин, оксид азоту, печінка.

ВСТУП. В останні десятиліття широко вивчається біорегуляторна система L-аргінін-оксид азоту (NO) [3, 7, 8, 25]. У печінці NO виробляється різними типами клітин (гепатоцитами, ендотеліальними клітинами, зокрема клітинами Купфера) і бере участь у міжклітинній взаємодії, фізіологічних та патофізіологічних процесах [20]. Незважаючи на зростання експериментальних та клінічних досліджень ролі системи L-аргінін-NO у розвитку ускладнень при цукровому діабеті (ЦД) [18, 22, 23, 28] та появу відомостей про позитивний вплив прекурсора NO L-аргінину на порушення, які спостерігаються при ЦД [15, 21, 24], кількість спостережень, які стосуються взаємозв'язку між рівнем синтезу NO, проявами патогенезу і наслідками діабетичної гепатопатії, є обмеженою. Тому метою даної роботи стало з'ясування впливу попередників NO (L-аргінину та глутаргину) і блокаторів NO-синтази (неселективного – N-нітро-L-аргінину та селективного інгібітора індукційної ізоформи ферменту – аміногуанідину) на стан печінки на тлі експериментального ЦД.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Цукровий діабет моделювали у 40 щурів-самців шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозотозину (STZ) з розрахунку 50 мг/кг маси тіла (контроль – 8 інтактних тварин). Через 2 тижні після розвитку ЦД 32 щурам, яких поділили на 4 групи, починали вводити: 1-й групі – L-аргінін по 25 мг/кг маси, 2-й – глутаргін по 45 мг/кг, 3-й – N-нітро-L-аргінін по 10 мг/кг маси та 4-й – аміногуанідин по 10 мг/кг маси внутрішньоочеревинно щодня протягом 14 днів. Упродовж 4 тижнів експерименту оціню-

вали загальний стан щурів, споживання ними їжі та води, інтенсивність діурезу, визначали динаміку маси тіла. Біохімічні дослідження проводили через місяць від початку моделювання патології. Визначали: у сироватці крові – рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) (за стандартними наборами реактивів), у гомогенатах печінки – активність каталази [5], супероксиддисмутази (СОД) [9], цитохромоксидази (ЦХО) [6], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [4], вміст відновленого глутатіону (G-SH) [13], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1]. Про рівень утворення NO у гомогенатах печінки судили за кількістю його стабільного метаболіту – нітрит-аніона (NO_2^-) [16]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням t-критерію Стьюдента та програми "Excel".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У щурів із STZ-діабетом приріст маси тіла становив 13 %, в інтактних тварин – 38 % (рис. 1). Щури з діабетом були менш активними, споживали води вдвічі більше порівняно з контролем. Концентрація глюкози і HbA1C у них підвищувалась, відповідно, у 3,1 та 2,6 раза (рис. 2), вміст NO_2^- знижувався на 22 % (табл. 1). На цьому тлі спостерігалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів у печінці (див. табл. 1): вміст ГПЛ зростав на 28 %, ТБП – в 1,9 раза. Одночасно відмічено компенсаторне збільшення активності СОД (на 33 %) і каталази (на 14 %). Рівень G-SH у цій серії, навпаки, знизився на 25 % порівняно з контрольним показником. У щурів із STZ-діабетом мало місце зменшення активності СДГ та ЦХО (на 24 і 18 % відповідно) (див. табл. 1).

Введення попередників синтезу оксиду азоту та блокаторів NO-синтази тваринам із STZ-діабетом у більшості випадків супроводжувалось різноспрямованими змінами показників, які вивчалися.

Приріст маси тіла через місяць дослідів у групах тварин, які отримували N-нітро-L-аргінін та аміногуанідин, складав 13 та 12 % і не відрізнявся від цього показника у щурів з діабетом. При застосуванні L-аргініну та глутаргіну даний показник становив, відповідно, 36 та 30 % (див. рис. 1).

При введенні щурам із STZ-діабетом N-нітро-L-аргініну рівень глюкози у сироватці крові не змінювався, аміногуанідину – зменшувался на 32 %. Під впливом L-аргініну цей показник знижувався, порівняно з нелікованими тваринами, на 14 %, глутаргіну – на 22 % (див. рис. 2). Достовірне зменшення вмісту HbA1C спостерігалось лише під впливом аміногуанідину.

N-нітро-L-аргінін та аміногуанідин спричиняли подальше зменшення концентрації NO_2^- у печінці (на 43 та 25 %) порівняно з групою контрольної патології. Під впливом L-аргініну та глутаргіну цей показник, навпаки, зростав (на 71 та 81 % відповідно) (див. табл. 1).

При застосуванні N-нітро-L-аргініну, меншою мірою аміногуанідину, в щурів з діабетом відмічено прогресування проявів оксидативного стресу. В цих серіях дослідів у гомогенатах печінки зростав вміст ГПЛ (на 18 та 12 % відповідно). Кількість ТБП збільшувалась на 22 % під впливом неселективного інгібітора NO-синтази (див. табл. 1). При введенні L-аргініну та глутаргіну в гомогенатах печінки, навпаки,

відмічено зниження вмісту ГПЛ (на 16 та 20 % відповідно) і ТБП (на 22 та 25 %) (див. табл. 1).

У разі застосування N-нітро-L-аргініну спостерігалось подальше збільшення активності СОД і каталази (на 14 та 25 %). При введенні аміногуанідину зростав лише рівень СОД (на 11 %). Під впливом L-аргініну та глутаргіну вміст каталази у печінці нормалізувався, активність СОД повністю відновилась при використанні глутаргіну (див. табл. 1).

Вміст G-SH у печінці знижувався на 20 та 10 % відповідно під впливом N-нітро-L-аргініну й аміногуанідину. Попередники синтезу NO сприяли зростанню цього показника на 16 та 26 %, причому при введенні глутаргіну відбувалась його нормалізація (див. табл. 1).

Активність СДГ в усіх серіях зростала (на 33, 23, 11 та 14 % відповідно), рівень ЦХО збільшувалась (на 17 %) під впливом глутаргіну.

Вважається, що в основі позитивного впливу L-аргініну при ЦД лежить здатність відновлювати синтез NO за рахунок постачання NO-синтази субстратом [11], блокувати утворення активних форм кисню та попереджувати нітрузування білків [10, 12, 14, 27], покращувати ендотелійзалежні судинні функції [11, 17, 19]. Можливо, вивчені попередники NO діють через стимуляцію секреції інсуліну, оскільки відомо, що екзогенний NO (призначення прекурсорів цієї сполуки) та ендогенний NO, який продукується β -клітинами острівців Лангерганса у відповідь на стимуляцію глюкозою, активують вивільнення інсуліну [21, 26]. У свою чергу, NO позитивно впливає на базальне та стимульоване інсуліном захоплення глюкози при діабеті [24].

Таблиця 1 – Показники стану печінки щурів при STZ-діабеті та призначенні L-аргініну, глутаргіну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину ($M \pm m$)

| | Контроль | STZ-діабет | STZ-діабет+ L-аргінін | STZ-діабет+ глутаргін | STZ-діабет+ N-нітро- L-аргінін | STZ-діабет+ аміногуанідин |
|----------------------------------|-----------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| ГПЛ, ум. од. $10^3/\text{кг}$ | 4,32 \pm 0,06 | 5,53 \pm 0,05* | 4,66 \pm 0,05** | 4,44 \pm 0,06** | 6,63 \pm 0,06** | 6,17 \pm 0,05** |
| ТБК, ммоль/кг | 4,56 \pm 0,04 | 8,44 \pm 0,30* | 6,62 \pm 0,19** | 6,36 \pm 0,30** | 10,13 \pm 0,32** | 8,84 \pm 0,28 |
| СОД, ум. од. | 2,07 \pm 0,07 | 2,74 \pm 0,06* | 1,20 \pm 0,01** | 1,94 \pm 0,05** | 3,22 \pm 0,09** | 3,05 \pm 0,06** |
| Каталаза, кат/кг | 12,8 \pm 0,6 | 15,1 \pm 0,5* | 12,5 \pm 0,2** | 12,6 \pm 0,1** | 15,9 \pm 0,24 | 15,1 \pm 0,2 |
| G-SH, ммоль/кг | 5,34 \pm 0,13 | 4,03 \pm 0,09* | 4,67 \pm 0,14** | 5,09 \pm 0,11** | 3,35 \pm 0,11** | 3,62 \pm 0,13** |
| СДГ, ммоль/(кг·хв) | 8,87 \pm 0,29 | 7,09 \pm 0,20* | 7,85 \pm 0,16** | 8,11 \pm 0,23** | 9,02 \pm 0,25** | 8,71 \pm 0,27** |
| ЦХО, ммоль/(кг·хв) | 5,98 \pm 0,14 | 4,84 \pm 0,10* | 3,40 \pm 0,08** | 5,67 \pm 0,04** | 4,76 \pm 0,07 | 4,75 \pm 0,01 |
| NO_2^- , ммоль/кг | 1,17 \pm 0,07 | 0,98 \pm 0,04* | 1,59 \pm 0,07* | 1,67 \pm 0,02** | 0,64 \pm 0,05** | 0,69 \pm 0,04** |

Примітка. * – достовірність відносно контролю; ** – достовірність відносно STZ-діабету.

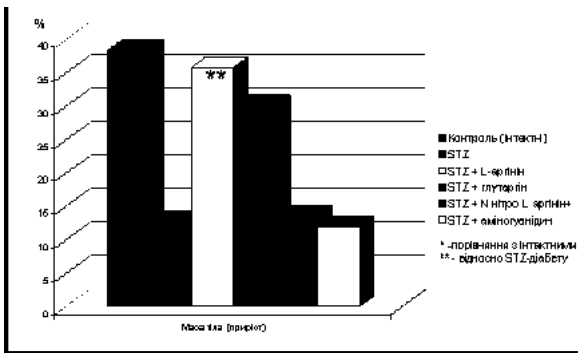


Рис. 1. Динаміка маси тіла у здорових щурів, тварин із STZ-діабетом та при призначенні L-аргініну, глутаргіну, N-нітро-L-аргініну й аміногуанідину.

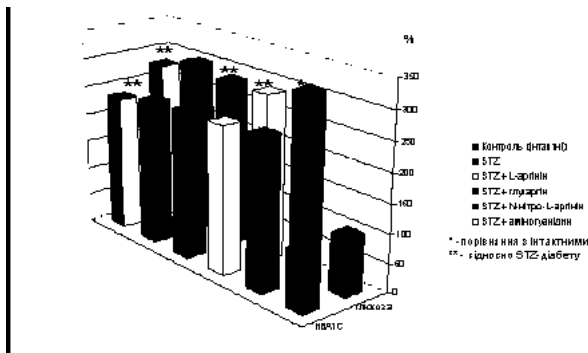


Рис. 2. Зміни вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну при STZ-діабеті та призначенні L-аргініну, глутаргіну, N-нітро-L-аргініну й аміногуанідину.

ВИСНОВКИ. 1. Експериментальний стрептозототициновий діабет супроводжується зростанням рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів у печінці, компенсаторним підвищенням активності каталази та супероксиддисмутази, зниженням рівня відновленого глутатіону, активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази мітохондрій, пригніченням синтезу оксиду азоту.

2. Попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та глутаргін відновлюють пригнічене при стрептозототициновому діабеті утворення оксиду азоту, що супроводжується зниженням рівня глюкози у сироватці крові, зменшенням проявів

оксидативного стресу в печінковій тканині, відновленням активності антиоксидантної системи.

3. Блокатори синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргінін та, меншою мірою, аміногуанідин при експериментальному цукровому діабеті спричиняють подальше прогресування у печінці процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі гальмування синтезу оксиду азоту. Аміногуанідин дещо знижує рівні глюкози та глікозильованого гемоглобіну.

4. Отримані результати обґрунтовують перспективу подальшого пошуку і вивчення сполук – модуляторів синтезу оксиду азоту, здатних зменшувати прояви та покращувати перебіг цукрового діабету.

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. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
 3. Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Реутов В.П. Роль оксида азота в физиологии и патологии системы гомеостаза. – Одесса, 2005. – 139 с.
 4. 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.
 5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
 6. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
 7. Мальшев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос. журн. гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 49-55.
 8. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – № 1. – С. 34-39.
 9. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
 10. Berka V., Wu G., Yeh H.C. et al. Three different oxygen-induced radical species in endothelial nitric oxide synthase oxygenase domain under regulation by L-arginine and tetrahydrobiopterin // J. Biol. Chem. – 2004. – **279**, № 31. – P. 32243-32251.
 11. Boger R.H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor // J. Nutr. – 2004. – **134**, № 10. – P. 2842S-2847S.
 12. Cardounel A.J., Xia Y., Zweier J.L. Endogenous methylarginines modulate superoxide as well as nitric oxide generation from neuronal nitric-oxide synthase: differences in the effects of monomethyl- and dimethylarginines in the presence and absence of tetrahydrobiopterin // J. Biol. Chem. – 2005. – **280**, № 9. – P. 7540-7549.

13. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.
14. El-Remessy A.B., Abou-Mohamed G., Caldwell R.W. et al. High glucose-induced tyrosine nitration in endothelial cells: role of eNOS uncoupling and aldose reductase activation // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. – **44**, № 7. – P. 3135-3143.
15. Fu W.J., Haynes T.E., Kohli R. et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats // J. Nutr. – 2005. – **135**, № 4. – P. 714-721.
16. Green L.C., David A.W., Glogovski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // Analyst. Biochem. – 1982. – **126**, № 1. – P. 131-138.
17. Haidara M.A., Yassin H.Z., Rateb M. et al. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2006. – **4**, № 3. – P. 215-227.
18. Huvers F.C., De Leeuw P.W., Houben A.J. et al. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions // Diabetes. – 1999. – № 48. – P. 1300-1307.
19. Kabat A., Dhein S. L-arginine supplementation prevents the development of endothelial dysfunction in hyperglycaemia // Pharmacology. – 2006. – **76**, № 4. – P. 185-191.
20. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. – 2001. – 161:III-XIII. – P. 1-151.
21. Kohli R., Meininger C.J., Haynes T.E. et al. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats // J. Nutr. – 2004. – **134**, № 3. – P. 600-608.
22. Komers R., Anderson Sh. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2003. – **284**, № 6. – P. 1121-1137.
23. Mason R.P. Nitric oxide mechanisms in the pathogenesis of global risk // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2006. – № 8, Suppl. 2. – P. 31-38.
24. McGrowder D., Ragoobirsingh D., Brown P. Modulation of glucose uptake in adipose tissue by nitric oxide-generating compounds // J. Biosci. – 2006. – **31**, № 3. – P. 347-354.
25. Moncada S., Higgs A. Mechanisms of disease: the L-arginine – nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. – 1993. – **329**. – P. 2002-2012.
26. Smukler S.R., Lan Tang, Wheeler M.B. et al. Exogenous nitric oxide and endogenous glucose-stimulated β -cell nitric oxide augment insulin release // Diabetes. – 2002. – **51**. – P. 3450-3460.
27. Yang Z.C., Xia K., Wang L. et al. Asymmetric dimethylarginine reduced erythrocyte deformability in streptozotocin-induced diabetic rats // Microvasc. Res. – 2006. – Nov 10; Epub ahead of print.
28. Yu Y., Suo L., Yu H. et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2004. – **65**, № 2. – P. 95-104.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СИСТЕМЫ L-АРГИНИН-ОКСИДА АЗОТА И СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е.А. Чернухина

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

На модели стрептозотоцинового диабета установлено, что прекурсоры синтеза оксида азота (NO) L-аргинин и, в большей степени, препарат "Глутаргин" (L-аргинина-L-глутамат) способствуют уменьшению проявлений гепатопатии, одновременно повышая уровень синтеза NO. Ингибиторы NO-синтазы амингуанидин (селективного действия) и, особенно, N-нитро-L-аргинин (блокатор конstitutивных и индуцибельной изоформ фермента) способствуют прогрессированию поражения печени на фоне торможения образования NO.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабет, стрептозотоксин, оксид азота, печень.

PHARMACOLOGIC CORRECTION OF L-ARGININE-NITRIC OXIDE SYSTEM AND STATUS OF THE LIVER IN DIABETES MELLITUS

О.О. Chernukhina

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

It was proved on streptozotocin model of diabetes mellitus that precursors of nitric oxide (NO) L-arginine and in greater amount medical preparation glutargine (L-arginine-L-glutamate) reduce the signs of hepatopathy with simultaneous increase of nitric oxide synthesis. NO-synthase selective inhibitor aminoguanidine and especially N-nitro-L-arginine (blocker of constitutive and inducible isozymes of NO-synthase) cause progression of liver damage and decrease of NO formation.

KEY WORDS: diabetes, streptozotocin, nitric oxide, liver.

Отримано 26.09.2007 р.

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

— İ ääè÷íà öïï iy — ò. 9, № 4, 2007 —

ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ І ХОЛЕСТАТИЧНОМУ УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

О.М. Олещук

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчено вплив L-аргініну, N-нітро-L-аргініну та мелатоніну при їх повторному введенні на показники функціонального стану печінки за умов токсичного гепатиту і холестази. Встановлено, що L-аргінін проявляє більш виражений гепатопротекторний ефект при гострому гепатиті, ніж при холестазі. Мелатонін, а не N-нітро-L-аргінін, сприяє покращанню метаболічних процесів в ураженому органі як при холестазі, так і при токсичному гепатиті.

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

ВСТУП. Оксид азоту (NO) є одним із представників месенджерних систем, який бере участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах [17]. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну під впливом NO-синтетази (NOS) [16]. Встановлено, що в гепатоцитах міститься як конститутивна (eNOS), так і індукцибельна (iNOS) ізоформи ферменту [11]. Активація останньої, на думку деяких науковців, відбувається під впливом провокуючих факторів – ендотоксинів, прозапальних цитокінів, ліпополісахаридів та ін. [20, 21, 25]. У відповідь синтезується велика кількість оксиду азоту [6, 12], що супроводжується змінами в метаболічних процесах печінки, які найчастіше корелюють з активністю амінотрансфераз у плазмі або підтверджуються гістологічно. У патогенезі багатьох захворювань оксид азоту і продукти його окиснення, наприклад, пероксинітрид, безпосередньо пошкоджують тканини або сприяють ініціації додаткових факторів агресії [9, 14, 22]. Однак речовини, які запобігають генерації оксиду азоту (блокатори синтезу NO), або антиоксиданти, що зв'язують проміжні продукти метаболізму оксиду азоту, можуть захищати тканину печінки від пошкодження [15, 18]. На противагу цьому, були повідомлення, що блокування продукції оксиду азоту збільшує пошкодження тканини ксенобіотиками [23], а оксид азоту виконує протекторну функцію [10, 19].

Метою даного дослідження було вивчення впливу попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну, неселективного блокатора NO-синтази N-нітро-L-аргініну (L-NAME) і мелатоніну,

© О.М. Олещук, 2007.

препарату, який проявляє властивості антиоксиданта й інгібітора iNOS [7], на метаболічні процеси в печінці при гострому токсичному гепатиті та холестатичному ураженні печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 48 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170-210 г. Тетрахлорметан вводили внутрішньоочеревинно одноразово (2 г/кг) [2]. Холестатичне ураження печінки моделювали шляхом введення α -нафтилізотіоціанату (АНІТ) одноразово (0,1 г/кг) [5]. L-аргінін вводили повторно в дозі 25 мг/кг, N-нітро-L-аргінін та мелатонін – по 10 мг/кг. У гомогенатах печінки визначали вміст білірубіну, холестерину, ТБК-активних продуктів (ТБК), гідроперексидів ліпідів (ГПЛ), кількість відновленого глутатіону (Г-SH), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦХО). У сироватці крові визначали активність АлАТ та АсАТ, лужної фосфатази (ЛФ), каталази, кількість ТБК-активних продуктів, церулоплазміну, стабільних метаболітів NO^{\cdot} – NO_2^- та NO_3^- і сечовини.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили, використовуючи критерій Стюдента, за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що при гострому токсичному гепатиті відбувалось зростання у сироватці крові вмісту стабільного метаболіту оксиду NO_2^- у 2,7 раза, що узгоджується з дослідженнями N. Tanaka

et al. (1999) [24]. Активация вільнорадикальних процесів при гострому токсичному гепатиті підтвердилась збільшенням вмісту ГПЛ та ТБК в ураженому органі (на 73 та 44 % відповідно). Про розвиток процесів цитолізу в печінці свідчило зростання активності АлАТ та АсАТ у сироватці крові (у 2,5 й 1,9 раза). Одночасно спостерігалось достовірне зниження активності антиоксидантних ферментів у печінці. Так, на 72-й год ураження активність СОД та КАТ в ураженому органі зменшувалась на 42 та 45 % відповідно. Вміст церулоплазміну в крові зростав на 32 %. Відбувалося виснаження пулу Г-SH, кількість якого зменшувалась на 35 %. Вміст сечовини у сироватці крові вірогідно збільшувався на 35 %. Встановлено, що ураження чотирихлористим вуглецем призводило до порушення тканинного дихання. Так, активність мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО за умов гепатиту знижувалась на 23 та 22 % відповідно. Можна припустити, що це відбувалось за рахунок зростання вмісту оксиду азоту та його похідних, пероксинітриту та супероксид-аніона, а також продуктів ПОЛ [7, 22].

Холестатичне ураження печінки супроводжувалося підвищенням активності маркерного ферменту ЛФ (у 3,2 раза), вірогідно зростала також активність ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ. Спостерігалось збільшення вмісту компонентів жовчі у сироватці крові – білірубину та холестерину (в 4,3 і 7,3 раза відповідно). Про порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу судили за зростанням активності КАТ (у 2,8 раза) та СОД (у 3,0 рази) у печінці, церулоплазміну (в 2,7 раза) у сироватці крові та вмісту ГПЛ, ТБК (у 3,1 та 2,3 раза відповідно) в гомогенатах печінки. Усі ці зміни виникали на фоні вірогідного збільшення вмісту NO_2^- та NO_3^- у сироватці крові (в 1,9 та 1,5 раза відповідно). Але концентрація NO_2^- у гомогенатах печінки дещо знижувалась, що може бути зумовлено пригніченням активності конститутивної eNOS при гострому токсичному гепатиті [13].

Введення L-аргініну при CCl_4 -гепатиті призводило до зниження активності АлАТ (на 14 %) та АсАТ (на 11 %), що свідчило про цитопротекторну дію цієї амінокислоти та узгоджувалось з результатами інших дослідників [4]. Збільшення в 1,3 раза вмісту в гомогенатах печінки NO_2^- під впливом L-аргініну, порівняно з ураженням, є, на нашу думку, результатом зростання концентрації субстрату окиснення. Повторне застосування L-аргініну супроводжувалось підвищенням активності КАТ (на 18 %) і СОД (в 1,3 раза), активність церулоплазміну вірогідно не змінювалась. Вміст Г-SH збільшувався на 32 %, зменшувалась кількість ГПЛ (на

11 %) та ТБК (на 17 %). Пригнічення процесів ПОЛ за введення прекурсорів синтезу оксиду азоту підтвердилось результатами досліджень інших науковців [3]. Вміст сечовини у сироватці крові зростав, що може свідчити про активацію орнітинового циклу метаболізму L-аргініну [1]. Повторне введення L-аргініну при експериментальному внутрішньопечінковому холестази зумовлювало незначне зменшення вмісту компонентів жовчі в сироватці крові – білірубину та холестерину. Достовірно знижувалась активність маркерних ферментів ЛФ, АлАТ. Про пригнічення процесів ліпопероксидації свідчило вірогідне зменшення вмісту ГПЛ та ТБК у гомогенатах печінки (на 15 та 18 % відповідно), спостерігалась тенденція до нормалізації показників антиоксидантного захисту (СОД, КАТ, Г-SH). Активність ферментів тканинного дихання СДГ та ЦХО зростала порівняно з ураженням. Разом із тим, концентрація NO_2^- , NO_3^- та сечовини у сироватці крові не знижувалась, а навіть підвищувалась.

Введення неселективного блокатора NO-синтази N-нітро-L-аргініну при CCl_4 -гепатиті не призводило до вірогідного зниження активності АсАТ порівняно з попередньою групою тварин, а активність АлАТ надалі зростала в 1,2 раза. Достовірно зменшувалась концентрація стабільного метаболіту оксиду азоту NO_2^- у сироватці крові (в 1,4 раза). Відмічено подальше зниження активності КАТ (на 24 %) у печінці. Активність КАТ та церулоплазміну в крові, СОД, вміст Г-SH у печінці вірогідно не змінювались. Спостерігалась тенденція до зростання активності мітохондріальних ферментів СДГ і ЦХО та вмісту продуктів ПОЛ у печінці. Вміст сечовини достовірно збільшувався на 16 % порівняно з ураженням і перевищував показники контрольної групи тварин на 57 %.

Встановлено, що при повторному введенні антиоксиданта і селективного блокатора (iNOS) мелатоніну в крові щурів з гострим гепатитом вірогідно знижувалась вміст NO_2^- (на 38 %). Це супроводжувалось пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів. Встановлено вірогідне зменшення вмісту ГПЛ та ТБК в ураженому органі й сироватці крові. Про активацію системи антиоксидантного захисту свідчили підвищення активності КАТ на 38 % у печінці, зниження КАТ та церулоплазміну на 24 і 14 % в сироватці крові, спостерігалась тенденція до зростання СОД у печінці. Вміст Г-SH збільшувався на 37 %. Мелатонін інгібує утворення пероксинітриту – токсичного оксиданта, який утворюється з участю оксиду азоту та супероксид-аніона за умов патології [7, 8]. Про покращання функціонального стану печінки за

введення препарату свідчило також вірогідне зниження у сироватці крові активності АлАТ та АсАТ (на 33 і 29 % відповідно). Введення мелатоніну попереджувало пригнічення мітохондріального дихання, яке мало місце за умов ураження. Так, активність ферментів мітохондрій СДГ, ЦХО у печінці зростала на 15 та 13 % відповідно. Концентрація сечовини у сироватці крові знижувалась в 1,3 раза порівняно з ураженням. Встановлено, що при введенні мелатоніну за умов холестатичного ураження вірогідно знижувалась активність маркерних ферментів ЛФ, АлАТ, АсАт. У крові також дещо зменшувався вміст холестерину та білірубину. Застосування препарату призводило до зниження вмісту кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту NO_2^- і NO_3^- та концентрації сечовини в сироватці. Це супроводжувалось пригніченням процесів ПОЛ, на що вказували вірогідне зменшення вмісту ГПЛ та ТБК, зниження активності КАТ і СОД у печінці та вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гранік В.Г. Метаболізм L-аргініна // Хіміко-фармац. журн. – 2003. – **37**, № 3. – С. 3-20.
2. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.
3. Круглова О.В., Декалюк И.В. Влияние глутаргина на уровень средних молекул и показатели перекисного окисления липидов у больных с хроническими гепатитами невирусной этиологии // Мат. наук.-практ. конф. "Глутаргин – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки". – Харків, 2003. – С. 45-48.
4. Меркулова Ю.В., Белостоцкая Л.И., Вертяева О.И. и др. Глутамат аргинина при остром токсическом гепатите // Провізор. – 1997. – № 5. – С. 18-19.
5. Одынец А.Г., Берзиня Д.А., Кожухов А.Н. Методологические аспекты скрининга гепатопротекторов с использованием моделей поражения печени четыреххлористым углеродом, Д-галактозаминном и α -нафтилизотиоцианатом // Усп. гепатологии. – В.14. – Рига, 1988. – С. 255-237.
6. Хаценко О.О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома P-450 в печени // Биохимия. – 1998. – 63, вып. 6. – С. 984-991.
7. Cuzzocrea S., Zingarelli B., Gilad E. et al. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced model of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity // J. Pineal. Res. – 1997. – Sept. **23**, № 2. – P. 106-116.
8. Gilad E., Cuzzocrea S., Zingarelli B. et al. Mela-

tonin is a scavenger of peroxynitrite // Life Sci. – 1997. – **60** (10). – P. 169-174.

2. N-нітро-L-аргінін призводить до погіршення стану печінки при CCl_4 -гепатиті та внутрішньопечінковому холестази, що, ймовірно, зумовлено інгібуючим впливом речовини як на індукцибельну, так і на конститутивну ізоформи NO-синтази.

3. Зважаючи на той факт, що при гострому токсичному та холестатичному ураженнях печінки позитивний вплив на її функціонально-метаболический стан проявляє мелатонін, можна припустити, що одним з головних моментів патогенезу уражень є експресія індукцибельної NOS. Відповідно, позитивний вплив мелатоніну на стан печінки пов'язаний не лише з його антиоксидантними властивостями, а також із здатністю пригнічувати активність тільки даної ізоформи ферменту.

tonin is a scavenger of peroxynitrite // Life Sci. – 1997. – **60** (10). – P. 169-174.

9. Heinzel B., John M., Klatt P. et al. Ca_2^+ /Calmodulin-Dependent Formation of Hydrogen Peroxide by Brain Nitric Oxide Synthase // Biochem. J. – 1992. – **281**. – P. 627.

10. Kim Y.M., De Vera M.E., Watkins S.C., et al. Nitric oxide protects cultured rat hepatocytes from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis by inducing heat shock protein 70 expression // J. Biol. Chem. – 1997. – **272**. – P. 1402-1411.

11. Lance McNaughton, Lakshmi Puttagunta, Maria Angeles Martinez-Cuesta et al. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – **99** (26). – P. 17161-17166.

12. Laskin J.D., Heck D.E., Gardner C.R., Laskin D.L. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity // Antioxid. Redox. Signal. – 2001. – Apr. 3 (2). – P. 261-71.

13. 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.

14. Ma T.T., Ischiropoulos H., Brass C.A. Endotoxin-Stimulated Nitric Oxide Production Increases Injury and Reduces Rat Liver Chemiluminescence During Reperfusion // Gastroenterology. – 1995. – **108**. – P. 463.

15. Miller M.R., Megson I.L. Recent developments in nitric oxide donor drugs // British Journal of

Pharmacology. – 2007. – **151**. – P. 305-321.

16. Moncada S., Higgs E.A. Mechanism of disease: the L-arginine oxide pathway // *New Engl. J. Med.* – 1993. – **329**. – P. 2002-2012.

17. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. – *Pharmacol. Rev.* – 1991. – **43**, № 2. – P. 109-142.

18. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C., Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors // *British Journal of Pharmacology*. – 2007. – **151**. – P. 1-15.

19. Ochoa J.B., Billiar T.R., Peitzman A.R. The role of nitric oxide in hemorrhagic shock and trauma shock, sepsis and organ failure nitric oxide / Eds: G. Schag, H. Redl. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. – P. 84-101.

20. Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L. et al.

Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1993. – **90**. – P. 7240-7244.

21. Sarela A.I., Mihaimed F.M.A., Batten J.J. et al. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis // *Gut*. – 1999. – **44**. – P. 749-753.

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

23. Takemura S., Minamiyama Y., Inoue M. et al. Nitric oxide synthase inhibitor increases hepatic injury with formation of oxidative DNA damage and microcirculatory disturbance in endotoxemic rats // *Hepato-gastroenterology*. – 2000. – **47**. – P. 1364-1370.

24. Tanaka N., Takana K., Nagashima Y. et al. Nitric oxide increase hepatic arterial blood flow in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury // *Gastroenterology*. – 1999. – **117**, № 1. – P. 173-178.

25. Taylor B.S., Alarcon L.H., Billiar T.R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function // *Biochemistry (Mosc.)*. – 1998. – **63**. – P. 766-781.

ПРИМЕНЕНИЕ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ И ХОЛЕСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.М. Олещук

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Изучено влияние L-аргинина, N-нитро-L-аргинина и мелатонина при их повторном введении на показатели функционального состояния печени в условиях токсического гепатита и холестаза. Установлено, что гепатопротекторный эффект L-аргинина более выражен при остром гепатите, нежели при холестазах. Мелатонин, а не N-нитро-L-аргинин, способствует улучшению метаболических процессов в пораженном органе как при холестазах, так и при токсичном гепатите.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **печень, гепатит, холестаз, L-аргинин, мелатонин, N-нитро-L-аргинин.**

NITROGEN OXIDE SYNTHESIS MODULATORS USAGE AT TOXIC AND CHOLESTATIC DAMAGES OF LIVER IN EXPERIMENT

O.M. Oleshchuk

TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Influencing of L-arginine, melatonine, N-nitro-L-arginine on parameters of liver functional state at toxic hepatitis and cholestasis cases was studied. It was determined that L-arginine shows more expressed hepatoprotective effect at the acute hepatitis than at cholestasis. Melatonine, but not N-nitro-L-arginine, assists the improving of metabolic processes in the damaged organ both at cholestasis and toxic hepatitis.

KEY WORDS: **liver, hepatitis, cholestasis, L-arginine, melatonine, N-nitro-L-arginine.**

Отримано 26.09.2007 р.

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

РОЛЬ МЕЛАТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ В МЕХАНІЗМАХ НЕГАЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

I.I. Заморський

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

У роботі проаналізовано результати власних досліджень, які встановили роль мелатонінергічної системи, а також пінеальної залози, яка є основним джерелом вироблення мелатоніну, в регуляції механізмів негайної адаптації організму до гострої гіпобаричної гіпоксії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мелатонінергічна система, пінеальна залоза, гостра гіпобарична гіпоксія.

ВСТУП. Мелатонінергічна система організму складається з клітин, що продукують мелатонін та розташовані у різних тканинах. Значна кількість клітин, що продукують мелатонін, міститься у травному тракті та шкірі. Водночас головним джерелом мелатоніну, який циркулює в крові, є пінеальна залоза (пінеальне, або шишкоподібне, тіло) [16]. Вважають, що мелатонінпродукуюча система має такі три основні характерні риси, як: 1) світлочутливість; 2) фотоперіодична ритмічність (з найвищими рівнями утворення мелатоніну в темряві вночі); 3) вікове хронічно прогресуюче зниження утворення цього гормону [15]. Мелатонін бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів: синхронізує ритми периферичних тканин, здійснює антистресовий і антиоксидантний захист організму, модулює активність нейромедіаторних систем головного мозку і всієї нейроендокринної та імунної систем. Це забезпечує пристосування організму до сезонних несприятливих впливів зовнішнього середовища, зокрема в зимовий період. Можна припустити, що ланки мелатонінергічної системи можуть використовуватись для пристосування до дії неперіодичних небезпечних впливів, у тому числі при гострій гіпоксії. Тому метою даного дослідження стало встановлення участі мелатонінергічної системи, основною ланкою якої є пінеальна залоза, в негайній адаптації до гострої гіпоксії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на статевонезрілих безпородних білих щурах-самцях, які досягали на момент евтаназії ювенільного віку. В дослід брали лише середньостійких до гіпоксії тварин. Стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії визначали за тиждень до початку моделювання активності пінеальної залози фотоперіодичними впливами.

© I.I. Заморський, 2007.

Зміни активності пінеальної залози тварин моделювали протягом 1 тижня за допомогою трьох режимів освітлення: звичайного освітлення, постійного освітлення (стан "фізіологічної" пінеалектомії) і постійної темряви (стан підвищення функціональної активності пінеальної залози). Після цього щурів піддавали впливу гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії, що еквівалентна висоті 12 000 м. На цій висоті тварини перебували до моменту другого агонального вдиху, після чого опускали їх на попередню нульову висоту. Евтаназію щурів виконували через 30 хв після припинення дії гіпоксії. Стан негайної адаптації тварин до гострої гіпоксії оцінювали за такими основними показниками: 1) показниками виживання тварин за гострої гіпоксії критичного рівня; 2) співвідношенням вмісту циклічних нуклеотидів, яке вважають показником чутливості щурів до гіпоксії; 3) активністю Na^+, K^+ -АТФ-ази і 5'-нуклеотидази – маркерних ферментів плазматичних мембран, які першочергово піддаються вільнорадикальній атаці за гіпоксії [13]; 4) станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, порушення якої є однією з головних причин смерті клітин за гіпоксії; 5) плазмовими рівнями кортикостерону і пролактину. З метою доведення ролі мелатонінергічної системи в реакції на гіпоксію, а також в антигіпоксичному захисті організму було проведено серії експериментів із введенням пінеальних гормонів – індольного гормону мелатоніну та комплексу пептидних гормонів у вигляді препарату "Епіталамін" (Самсон, Росія). Гормони вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до моделювання гострої гіпоксії. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакета програм "Statistica 5.0".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що мелатонін збільшував показники виживання тварин за гіпоксії критичного рівня.

Отже, він володіє антигіпоксантичними властивостями [1]. Одночасно у передньому мозку мелатонін попереджував інактивацію Na^+, K^+ -АТФ-ази та підвищував активність 5'-нуклеотидази, що синтезує ендogenous антигіпоксанти аденозин [18]. У гіпокампі й габенулярному комплексі мелатонін запобігав зростанню рівня цГМФ, яке спостерігалось за гострої гіпоксії [3]. Згідно з даними А. Верма та співавт. [17], для габенулярного комплексу, який філогенетично пов'язаний із шишкоподібним тілом, єдиною причиною зміни рівня цГМФ вважають зміну активності ферменту гемоксигенази, що синтезує газоподібний нейромедіатор монооксид вуглецю. Отже, мелатонін блокує синтез монооксиду вуглецю за гострої гіпоксії.

У цілому передньому мозку мелатонін попереджував інтенсифікацію ліпідної пероксидації та підвищував активність антиоксидантних ферментів, зокрема глутатіонового циклу [2, 9]. Водночас інтенсивність білкової пероксидації у корі великих півкуль зменшувалась тільки за звичайного освітлення, а при порушенні звичайної фотоперіодичності, тобто за постійних освітлення і темряви, інтенсивність залишалась високою, при цьому за темряви зареєстровано навіть збільшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків [12]. Це, на наш погляд, можна пояснити модуляторним впливом мелатоніну на активність серотонінергічної системи головного мозку та рівні серотоніну [7], оскільки серотонін, за даними деяких авторів [14], вважають головним захисником білків нейронів.

Дослідження рівнів гормонів стресу [11] підтвердило модуляторні властивості мелатоніну і залежність його дії від характеру освітленості: рівень кортикостерону підвищувався за звичайного освітлення і постійної темряви, однак знижувався за постійного освітлення, тобто тоді, коли спостерігалась найвища активність систем реалізації стресу. Одночасно рівень пролактину, що обмежує прояви стресу, зростає саме за умов постійного освітлення. Таким чином, мелатонін є тим гормоном організму, що зменшує пошкодження клітин за гострої гіпоксії залежно від тривалості фотоперіоду.

Порівняння антиоксидантних впливів мелатоніну і пептидного препарату з пінеального комплексу – епіталаміну за гострої гіпоксії

довело більшу ефективність дії епіталаміну. Після введення епіталаміну вміст продуктів ліпідної пероксидації, зокрема малонового діальдегіду, більш виражено зменшувався, особливо у гіпокампі. При цьому вміст продуктів білкової пероксидації не зростає, на відміну від дії мелатоніну, а зменшувався [8]. Водночас епіталамін, як і мелатонін, протидіяв пригніченню активності Na^+, K^+ -АТФ-ази та сприяв підвищенню активності 5'-нуклеотидази в передньому мозку щурів [10].

Для перевірки припущення про участь шишкоподібного тіла в адаптації до гіпоксії було досліджено функціональну активність пінеалоцитів за гострої гіпоксії. Як маркери функціональної активності пінеалоцитів використовували вміст серотоніну, що є попередником у синтезі мелатоніну, та вміст циклічних нуклеотидів [6]. Відомо, що вміст циклічних нуклеотидів у пінеальних клітинах підвищується тільки при посиленні синтезу гормонів, причому не тільки індолюної, але й пептидної природи [5]. Гостра гіпоксія викликала збільшення функціональної активності пінеалоцитів [4]. При цьому проведено порівняння ролі адренергічної і неадренергічної регуляції у функціональній активації пінеалоцитів за гіпоксії. Так, антиадренергічні речовини без дії гострої гіпоксії, як і очікувалось згідно з даними літератури, зменшували функціональну активність пінеалоцитів. Однак антиадренергічні речовини на фоні гострої гіпоксії сприяли збільшенню функціональної активності пінеальних клітин. Такі результати вказують на роль малодослідженої неадренергічної регуляції у функціональній активації шишкоподібного тіла за гострої гіпоксії. Отже, отримані дані щодо підвищення гормонсинтетичної функції пінеалоцитів підтверджують участь шишкоподібного тіла в реакції організму на гостру гіпоксію. У цілому вони дозволили сформулювати цілісну концепцію участі фотоперіоду за дії гормонів шишкоподібного тіла в негайній адаптації організму до гострої гіпоксії [5].

ВИСНОВОК. Мелатонінергічна система та її основна ланка (пінеальна залоза) займають одне з важливих місць у всій системі антигіпоксичного захисту організму, здійснюючи його залежно від тривалості фотоперіоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заморський І.І. Вплив мелатоніну та різного фотоперіоду на виживання щурів за гострої гіпоксії // Одес. мед. журн. – 1998. – № 6 (50). – С. 23-25.
2. Заморський І.І. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у дискретних структурах передньо-

го мозку щурів при введенні мелатоніну і епіталаміну на фоні гострої гіпоксії // Мед. хімія. – 2003. – 5, № 1. – С. 28-31.

3. Заморський І.І., Пишак В.П. Влияние мелатонина на содержание циклических нуклеотидов и

інтенсивність ПОЛ в гіпокампе і габенуле головного мозгу крыс при гострій гіпоксії // Бюл. експерим. біології і медицини. – 2000. – **130**, № 8. – С. 168-171.

4. Заморський І.І., Пішак В.П. Роль неадренергической регуляції в реакції шишковидного тела крыс на острую гіпоксію і введення епіталаміна // Вопр. мед. химии. – 2000. – **46**, вып. 1. – С. 28-35.

5. Заморський І.І., Пішак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Усп. физиол. наук. – 2003. – **34**, № 4. – С. 37-53

6. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив епіталаміну за гострої гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів і серотоніну в шишкоподібному тілі щурів // Медичні перспективи. – 1999. – **4**, № 1. – С. 19-21.

7. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив мелатоніну та епіталаміну на вміст серотоніну в структурах переднього мозку щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 1999. – № 1. – С. 11-15.

8. Заморський І.І., Пішак В.П., Мецишен І.Ф. Вплив епіталаміну на інтенсивність окиснювальної модифікації білків плазми крові щурів за гострої гіпоксії та різної довжини фотоперіоду // Ліки. – 1999. – № 5-6. – С. 83-86.

9. Заморський І.І., Пішак В.П., Мецишен І.Ф. Вплив мелатоніну на фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Фізіол. журн. – 1999. – **45**, № 4. – С. 69-76.

10. Заморський І.І., Пішак В.П., Мецишен І.Ф. Вплив мелатоніну та епіталаміну на активність маркерних ферментів плазматичних мембран клітин

переднього мозку щурів за умов гострої гіпоксії // Укр. біохим. журн. – 1999. – **71**, № 6. – С. 33-36.

11. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії // Ендокринологія. – 2000. – **5**, № 1. – С. 22-28.

12. Заморський І.І., Сопова І.Ю., Філіпець Н.Д. Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2002. – **6**, № 3-4. – С. 155-158.

13. Пішак В.П., Заморський І.І. Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів в окремих структурах переднього мозку щурів // Мед. хімія. – 2000. – **2**, № 1. – С. 25-28.

14. Daniels W.M.U., van Rensburg S.J., van Zyl J. M. et al. Free radical scavenging effects of melatonin and serotonin: possible mechanism // NeuroReport. – 1996. – **7**, № 10. – P. 1593-1596.

15. Nowak J.Z., Zawilska J.B., Melatonin and its physiological and therapeutic properties // Pharm. World Sci. – 1998. – **20**, № 1. – P. 18-27.

16. Reiter R.J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // Front. Neuroendocrinol. – 1996. – **16**, № 4. – P. 383-415.

17. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E. Carbon monoxide: A putative neural messenger // Science. – 1993. – **259**. – P. 381-384.

18. Zamorskii I. I., Pishak V. P. Effect of melatonin on the intensity of adenosine production in the rat forebrain under conditions of acute hypoxia and varied photoperiodicity // Neurophysiology. – 2003. – **35**, № 1. – P. 44-47.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В МЕХАНИЗМАХ НЕМЕДЛЕННОЙ АДАПТАЦИИ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

И.И. Заморский

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

Резюме

В работе проанализированы результаты собственных исследований, которые установили роль мелатонинэргической системы, а также пинеальной железы, которая является главным источником выработки мелатонина, в регуляции механизмов немедленной адаптации организма к острой гипобарической гипоксии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонинэргическая система, пинеальная железа, острая гипобарическая гипоксия.

THE ROLE OF MELATONIN-ERGIC SYSTEM OF ORGANISM IN MECHANISMS OF IMMEDIATE ADAPTATION TO ACUTE HYPOXIA

I.I. Zamorsky

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

Summary

The research analyzes the results of own studies that have established the role of melatonin-ergic system as well as of pineal gland, which is the main source of melatonin production, in the regulation of mechanisms of immediate organism adaptation to acute hypobaric hypoxia.

KEY WORDS: melatonin-ergic system, pineal gland, acute hypobaric hypoxia.

Отримано 26.09.2007 р.

Адреса для листування: І.І. Заморський, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ НАТРІЮ НІТРИТОМ І КАДМІЮ ХЛОРИДОМ

Я.І. Гонський, М.І. Борис

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

В експерименті вивчено ізольований та комбінований вплив натрію нітриту і кадмію хлориду на про- та антиоксидантний статус щурів і встановлено, що комбінована їх дія призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів та зниження антиоксидантного статусу, ступінь змін якого найбільш виражений на 4-ту добу досліджу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: щури, печінка, інтоксикація, натрію нітрит, кадмію хлорид, комбінована дія, пероксидне окиснення ліпідів.

ВСТУП. В останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти захворювань органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі печінки. Цьому сприяють інтенсивна хімізація сільського господарства і побуту, гіпокінезія, зловживання алкоголем, наркоманія, безконтрольне приймання ліків. Серед патологій печінки важливе місце займають ураження хімічними чинниками. Зростання техногенного навантаження на довкілля призводить до зростання в ньому вмісту різних хімічних речовин та їх метаболітів, які у більшості випадків негативно діють на організм [5, 7, 13, 14, 17]. Необхідно зазначити, що патогенез ураження організму різними хімічними середниками, зокрема нітритами та солями кадмію, вивчено недостатньо.

Метою представленої роботи було вивчення пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи за умов роздільного та комбінованого впливу натрію нітриту та кадмію хлориду на організм тварин.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на лабораторних щурах-самцях масою 170-190 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Токсичне ураження викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення натрію нітриту в дозі 70 мг/кг маси тіла ($1/3 LD_{50}$) [15] та кадмію хлориду в дозі 6 мг/кг маси тіла тварини ($1/15 LD_{50}$) [2].

Піддослідних тварин було поділено на 3 групи: 1-ша – контрольна (інтактна); 2-га –

© Я.І. Гонський, М.І. Борис, 2007.

уражені натрію нітритом; 3-тя – уражені натрію нітритом та кадмію хлоридом. Для досліджень використовували кров та печінку. Щурів виводили з експерименту шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу на 1, 4, 7 і 14-ту доби від моменту інтоксикації.

Рівні малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК), церулоплазміну (ЦП) та відновленого глутатіону (SH-груп) визначали за загальноприйнятими методиками [1, 6, 11, 18]. Кількісні показники обробляли статистично з використанням програми "Excel Microsoft" [9]. Достовірність різниці між досліджуваними показниками встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Отримані біохімічні показники представлено в таблицях 1, 2. Результати досліджень показали, що рівень ДК у сироватці крові щурів через добу після інтоксикації $NaNO_2$ зростав з $(0,467 \pm 0,018)$ до $(0,930 \pm 0,027)$ ум. од./мл, тобто майже у 2 рази. На 4-ту добу це збільшення становило 2,9 рази, а на 7-му – було дещо меншим. На 14-ту добу досліджу концентрація ДК знизилась порівняно з попереднім показником і виявилась вищою від контролю на 30,6 %. Усі зміни статистично достовірні ($p < 0,05$).

Комбінована дія ксенобіотиків призводила до більш виражених змін досліджуваного показника. Так, на 1-шу добу рівень ДК зріс на 88,4 %, на 4-ту – у 2,9 рази, на 7-му – знизився з $(1,068 \pm 0,030)$ до $(0,990 \pm 0,027)$ ум. од./мл,

тобто на 7,3 %. Необхідно зазначити, що остання цифрова величина перевищувала таку ж контрольну в 2,1 раза. На 14-ту добу експерименту концентрація ДК у сироватці крові була більшою за контрольний показник на 46,2 %.

Аналогічно змінювався також рівень МДА у сироватці крові. Так, при дії на організм NaNO_2 вже на 1-шу добу досліджуваного МДА зріс з $(6,44 \pm 0,15)$ до $(9,10 \pm 0,24)$ мкмоль/л, тобто на 41,3 %. Наведені цифрові величини також між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,001$). Найбільше зростання рівня МДА виявлено на 4-ту добу експерименту. При цьому досліджуваний показник був в 1,9 раза більшим від такого ж контрольного. На 7-му і 14-ту доби досліджуваного показник знизився, порівняно з попереднім, на 14,2 та 31,6 % відповідно. Разом із тим, вони істотно ($p < 0,01$) відрізнялися від аналогічної контрольної величини.

За комбінованої дії NaNO_2 і CdCl_2 зміни концентрацій МДА у сироватці крові були більш вираженими порівняно з тими, що викликані тільки NaNO_2 . За цих умов уже на 1-шу добу експерименту досліджуваний показник перевищував аналогічну контрольну величину на 67,5 %. На 4-ту добу досліджуваної концентрації МДА була найбільш вираженою. Даний показник перевищував такий же у контрольних тварин у 2,1 раза. На 7-му та 14-ту доби експерименту виявлене збільшення складало 87,3 та 58,7 % відповідно.

При дослідженні концентрацій дієнових кон'югат та малонового діальдегіду в печінці щурів у змодельованих патологічних умовах встановлено, що вони змінювалися аналогічно проаналізованим попереднім показникам. Так, за дії на організм тварин одного натрію нітриту названі показники зростали і найбільших величин досягали на 4-ту добу експерименту. На 14-ту добу досліджувані вони були найменшими, проте істотно перевищували ($p < 0,01$) такі ж величини контрольних тварин.

Комбінована дія досліджуваних ксенобіотиків зумовила зростання вмісту ДК і МДА у печінці щурів, більш виражене порівняно зі змінами, викликаними натрію нітритом. Таким чином, введення тваринам натрію нітриту, а також натрію нітриту разом із кадмію хлоридом суттєво інтенсифікувало процеси пероксидного окиснення ліпідів. Найбільш вираженими зміни були на 4-ту добу експерименту при комбінованій дії на організм досліджуваних ксенобіотиків. Отримані дані свідчать про те, що у змодельованих експериментальних умовах істотно погіршувався стан антиоксидантної системи. Отже, досліджувані хімічні фактори

(NaNO_2 , CdCl_2) спричиняють надмірне утворення перекисів ліпідів та інших активних форм кисню [3, 16]. Гіперпродукція останніх зумовлює пошкодження здорових тканин та їх некротичні зміни. Деякі автори стверджують, що існує прямий зв'язок між концентрацією МДА і ступенем ураження тканин [16, 20].

Встановлено також, що за дії на організм тварин натрію нітриту значних змін зазнавала антиоксидантна система (див. табл. 2), зокрема такий її компонент, як відновлений глутатіон (SH-групи), знижувався вже на 1-шу добу експерименту. Виявлене зменшення даного показника при цьому склало 32,4 %, а на 4-ту добу – 21,3 %. Комбінована дія ксенобіотиків призводила до більш виражених змін названого вище показника. При цьому в досліджувані періоди експерименту він знизився, відповідно, на 31,6; 46,8; 33,3 та 25,2 % ($p < 0,01$).

Аналогічних змін зазнав вміст ЦП у крові. При цьому найбільш зменшення його встановлено на 4-ту добу. За комбінованої дії натрію нітриту та кадмію хлориду на організм тварин вказані зміни ЦП були більш вираженими порівняно з попередніми спостереженнями ($p < 0,001$).

У ході аналізу отриманих даних виявлено, що SH-групи в печінці також зазнавали істотних змін за дії на організм лише одного натрію нітриту, а також при комбінованій дії досліджуваних ксенобіотиків. В останніх експериментальних умовах ці зміни були більш вираженими. Відомо, що фізіологічне посилення ПОЛ необхідне для вироблення адаптаційних реакцій і є метаболічним процесом, що існує в нормальних умовах життєдіяльності організму. При різному та тривалому активуванні вільнорадикального окиснення, яке мало місце в наших дослідженнях, у тканинах та клітинах пошкоджуються клітинні та субклітинні структури. За таких умов ПОЛ у клітині руйнує фосfolіпідні клітинних мембран, мембрани мітохондрій, клітинні нуклеопроїди [8, 10, 19]. Найбільш виражені зміни про- та антиоксидантної систем при одноразовому введенні NaNO_2 і CdCl_2 встановлено на 4-ту добу експерименту, пізніше ступінь виявлених змін був меншим, що, очевидно, пов'язано з компенсаторно-адаптаційними процесами в пошкоджених органах [12].

ВИСНОВОК. Введення піддослідним тваринам NaNO_2 та CdCl_2 призводить до вираженої інтенсифікації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів та істотного зниження антиоксидантного захисту. Найбільш виражені зміни цих процесів встановлено за комбіно-

Таблиця 1 – Динаміка показників МДА та ДК у крові та печінці тварин за дії на організм натрію нітриту та кадмію хлориду ($M \pm m$; $n=12$)

| Показник | Дослідний матеріал | Група спостережень | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|-----------------------|---|----------------|----------------|---------------|---|----------------|----------------|----------------|
| | | Контрольна (інтактна) | Уражені NaNO_2 , доба експерименту | | | | Уражені $\text{NaNO}_2 + \text{CdCl}_2$, доба експерименту | | | |
| | | | 1 | 4 | 7 | 14 | 1 | 4 | 7 | 14 |
| ДК, ум. од./мл | Кров | 0,467±0,018 | 0,930±0,027*** | 1,346±0,036*** | 0,807±0,024*** | 0,610±0,018** | 0,880±0,024*** | 1,068±0,030*** | 0,990±0,027*** | 0,683±0,018*** |
| МДА, мкмоль/л | | 6,44±0,15 | 9,10±0,24*** | 12,50±0,36*** | 10,72±0,30*** | 8,55±0,24** | 10,79±0,30*** | 13,58±0,39*** | 12,06±0,36*** | 10,22±0,30*** |
| ДК, ум. од./г | печінка | 0,161±0,005 | 0,310±0,006*** | 0,402±0,012*** | 0,340±0,009*** | 0,195±0,006* | 0,393±0,009*** | 0,587±0,015*** | 0,390±0,012*** | 0,210±0,015* |
| МДА, мкмоль/кг | | 38,35±1,20 | 51,07±1,50** | 71,26±2,10** | 60,68±1,80** | 51,39±1,80** | 62,18±1,80** | 76,71±2,10*** | 67,41±2,10*** | 54,27±1,50*** |

Примітки. Тут і в наступній таблиці: * – позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Таблиця 2 – Динаміка показників ЦП у крові та SH-груп у крові й печінці тварин за дії на організм натрію нітриту та кадмію хлориду ($M \pm m$; $n=12$)

| Показник | Дослідний матеріал | Групи спостережень | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------|-----------------------|---|----------------|----------------|---------------|---|----------------|----------------|---------------|
| | | Контрольна (інтактна) | Уражені NaNO_2 , доба експерименту | | | | Уражені $\text{NaNO}_2 + \text{CdCl}_2$, доба експерименту | | | |
| | | | 1 | 4 | 7 | 14 | 1 | 4 | 7 | 14 |
| SH-групи, ммоль/л | кров | 2,22±0,06 | 1,50±0,04*** | 1,360±0,039*** | 1,650±0,042*** | 1,820±0,051** | 1,340±0,036*** | 1,180±0,033*** | 1,480±0,042*** | 1,660±0,045** |
| ЦП, мг/л | | 225,4±6,3 | 170,3±4,8** | 150,8±4,2*** | 161,7±4,5*** | 184,7±5,1** | 155,6±4,5*** | 140,3±4,1*** | 148,5±4,2*** | 160,2±4,6** |
| SH-групи, ммоль/г | печінка | 3,46±0,09 | 3,10±0,08* | 2,32±0,06*** | 2,40±0,06*** | 2,80±0,09* | 2,70±0,09 | 1,94±0,06*** | 2,20±0,08*** | 2,52±0,09*** |

ваної дії досліджуваних речовин і на 4-ту добу досліду.

Перспективи подальших досліджень. Детальне вивчення змін стану пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного статусу

за дії на організм різних хімічних факторів є перспективним для впровадження в клініку хімічних токсикозів нових методів діагностики тяжкості токсичного ураження печінки і сприятиме розробці адекватних методів корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М., 1972. – 252 с.
2. Головки Л.Л., Гонський Я.І., Кліщ І.М. Вплив поєданого введення нітритів та солей важких металів на стан захисних систем організму в експерименті // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 3. – С. 122-123.
3. Гонський Я.І., Корда М.М., Кліщ І.Н. Роль антиоксидантної системи в патогенезі токсичного гепатита // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1996. – № 2. – С. 43-45.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
5. Губский Ю.И., Долго-Сабуров В.Б., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. – К.: Здоров'я, 1993. – 224 с.

6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с.
7. Коршун М.М., Колесова Н.А., Веремій М.І. та ін. Експериментальне вивчення механізмів комбінованої дії малих доз пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – С. 46-50.
8. Лісничук Н.Є. Дослідження параметрів вільнорадикального окиснення та стан антиоксидної системи білих щурів з експериментальним токсичним ураженням печінки // Вісник проблем біол. і мед. – 2007. – Вип. 2. – С. 83-86.
9. Лопач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel. – К.: Морион, 2001. – 410 с.
10. Панасюк М.Т., Тимочко М.Ф. Значення перекисного окислення ліпідів в нормі та при адаптації

до експериментальних впливів // Експерим. клін. фізіол. біохім. – 1997. – № 2. – С. 92-98.

11. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. – 168 с.

12. Саркисов Д.С. Структурные основы гомеостаза. – М.: Медицина, 1993. – 362 с.

13. Сердюк А.М. Навколишнє середовище і здоров'я населення України // Довкілля і здоров'я. – 1998. – № 4. – С. 2-6.

14. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды // Довкілля і здоров'я. – 1997. – № 2. – С. 48-51.

15. Фіра Л.С., Гонський Я.І. Метаболічні порушення в організмі тварин, уражених нітритом натрію // Мед. хімія. – 2003. – 5, № 3. – С. 64-67.

16. Чорновіл А.В. Перекисне окислення ліпідів та його патогенетична корекція при інфекційній патології (огляд літератури) // AML. – 2000. – 6, № 2. – С. 17-22.

17. Шугалей И.В., Целинский И.В., Малинина Т.В. О токсическом действии нитрита натрия // Гигиена и санитария. – 1991. – № 4. – С. 49-53.

18. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – 82. – P. 70-77.

19. Farber J.L. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species // Environm. Health Perspective. – 1994. – 102 (10). – P. 17-24.

20. Paradis V., Mathurin P., Kollingerimbert-Bismut F.M. et al. In situ detection of lipid peroxidation in chronic hepatitis C: correlation with pathological features // J. Clin. Pathol. – 1997. – 50 (5). – P. 401-406.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС, ПОРАЖЕННЫХ НАТРИЯ НИТРИТОМ И КАДМИЯ ХЛОРИДОМ

Я.И. Гонский, М.И. Борис

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

В эксперименте изучено изолированное и комбинированное влияние натрия нитрита и кадмия хлорида на про- и антиоксидантный статус крыс и установлено, что комбинированное их действие приводит к активации пероксидного окисления липидов и снижению антиоксидантного статуса, степень изменений которого наиболее выражена на 4-е сутки опыта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: крысы, печень, интоксикация, нитрит натрия, хлорид кадмия, комбинированное действие, пероксидное окисление липидов.

DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE SYSTEMS CHANGES IN RATS AFFECTED BY SODIUM NITRITE AND CADMIUM CHLORIDE

Ya.I. Honsky, M.I. Borys

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

An isolated and combined influence of sodium nitrite and cadmium chloride on pro- and antioxidative status of rats was researched. It was found that their combined action leads to activation of lipid peroxidation and to depression of antioxidative status. There were revealed the most significant changes of it on the 4th day of experiment.

KEY WORDS: rats, liver, intoxication, sodium nitrite, cadmium chloride, combined influence, lipid peroxidation.

Отримано 2.11.2007 р.

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

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В.В. Черняшова, К.А. Посохова

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Позитивний вплив L-аргініну (попередника синтезу оксиду азоту) при ураженні печінки на тлі гострого експериментального перитоніту супроводжується збільшенням у печінці вмісту нітрит-аніона, пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів, зростанням активності антиоксидантної системи, зменшенням кількості продуктів ендогенної інтоксикації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: L-аргінін, гострий перитоніт, нітрит-аніон, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, ендогенна інтоксикація.

ВСТУП. Незважаючи на істотні досягнення у вивченні перитоніту, проблема пошуку раціональної патогенетичної терапії залишається актуальною [4, 9, 15]. Відомо, що одним із ключових патогенетичних моментів вказаної патології є пероксидний стрес [1, 11, 23]. З іншого боку, система L-аргінін-оксид азоту також має відношення до патогенезу органних пошкоджень при перитоніті [10, 22]. Проте дані про ефективність попередників [19, 20, 21, 22] та блокаторів синтезу оксиду азоту [13, 14, 16] при цій патології є суперечливими.

З огляду на вищевикладене, метою даного дослідження стало встановлення особливостей впливу попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну на стан печінки у різні стадії ураження при гострому експериментальному перитоніті.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 56 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 140-200 г, яких утримували в стандартних умовах харчового, температурного та світлового режимів виварію. Їх було поділено на такі групи: 1-ша і 2-га – контрольні (інтактні тварини), 3-тя, 4-та і 5-та – тварини, яким моделювали гострий перитоніт шляхом внутрішньоочеревинного введення 5 % калової суміші (дослідження біохімічних показників проводили, відповідно, через 12, 24 і 48 год після моделювання патології); 6-та, 7-ма і 8-ма групи – щури, яким, крім моделювання перитоніту, вводили L-аргінін ("Sigma", США, 25 мг/кг маси): у 6-й групі – за 30 хв до введення калової суміші, у 7-й – за 30 хв до і через 12 год після моделювання перитоніту, у 8-й – за 30 хв до і через 12 та 24 год після мо-

© В.В. Черняшова, К.А. Посохова, 2007.

делювання патології. Біохімічні показники досліджували через 12 год після останнього введення L-аргініну чи в адекватний термін розвитку перитоніту в групах з контрольною патологією. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом і визначали у гомогенатах печінки вміст ТБК-активних продуктів (ТБП) [2], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [3], відновленого глутатіону (G-SH) [17], кількість стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона (NO_2^-) [18], активність супероксиддисмутази (СОД) [12], каталази (КТ) [6], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [5], цитохромоксидази (ЦХО) [7]. У сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ_1 , МСМ_2) [8] та сечовини (за стандартним набором ООО НПП "Філісит діагностика", Україна). Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що розвиток перитоніту супроводжувався патологічними змінами з боку печінки. Це поєднувалось із зниженням вмісту NO_2^- в печінці щурів: через 12 год перитоніту – на 24 %, 24 год – на 37 %, 48 год – на 45 % (табл. 1). Відбувалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів. При цьому вміст ГПЛ та ТБП у гомогенатах органа зростав у різні терміни перитоніту: на 34 і 47 % (через 12 год), 76 і 74 % (через 24 год), 84 і 78 % (через 48 год). Одночасно спостерігалось пригнічення активності антиоксидантних ферментів. Активність СОД і КТ знижувалась: через 12 год – на 42 і 15 %, 24 год – на 56 і 22 %, 48 год – на 61 і 32 %. Одночасно зменшувалась кількість відновленого глутатіону: через 12 год – на

26 %, 24 год – на 39 %, 48 год – на 48 %. За умов перитоніту в печінці порушувались процеси, які забезпечували синтез макроергічних сполук. Зокрема, активність мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО на фоні перитоніту знижувалась: через 12 год – на 9 і 18 %, 24 год – на 36 і 29 %, 48 год – 46 і 34 %. У сироватці крові зростав вміст таких показників ендogenousної інтоксикації, як МСМ₁ та МСМ₂: через 12 год – на 45 і 40 %, 24 год – на 66 і 59 %, 48 год – на 79 і 91 %. Одночасно у сироватці крові збільшувався вміст сечовини: через 12 год – на 23 %, 24 год – на 37 %, 48 год – на 32 %.

Введення L-аргініну тваринам з експериментальним перитонітом супроводжувалось зростанням вмісту NO₂⁻ на 61, 78 і 108 % відповідно через 12, 24 і 48 год перитоніту. При цьому в печінці зменшувався вміст ГПЛ та ТБП: на 8 і 13 % – через 12 год, на 19 і 15 % – через 24 год, на 35 і 22 % – через 48 год. L-аргінін спричиняв підвищення активності КТ і СОД, відповідно, на 26 та 38 % (12 год), 55 та 76 % (24 год), 67 та 80 % (48 год) і збільшення вмісту G-SH на 14, 27, 52 % відповідно до термінів дослідження. Це супроводжувалось зростанням активності СДГ та ЦХО на 22 і 42 % (12 год), 99 і 77 % (24 год), 131 і 80 % (48 год) (див.

табл. 1). У сироватці крові кількість МСМ₁ та МСМ₂ знижувалась на 20 і 15 % (12 год), 11 і 14 % (24 год), 33 і 32 % (48 год) (див. табл. 1). Слід відмітити, що вміст сечовини зростав: на 17, 11, 14 % згідно з термінами дослідження (див. табл. 1).

ВИСНОВКИ. 1. При експериментальному перитоніті (12, 24, 48 год) у печінці піддослідних тварин спостерігається зниження вмісту нітрит-аніона, що супроводжується активацією процесів ПОЛ, пригніченням активності антиоксидантних та мітохондріальних ферментів, зростанням показника ендogenousної інтоксикації.

2. L-аргінін при його введенні з лікувально-профілактичною метою покращує стан печінки за умов перитоніту, що супроводжується пригніченням процесів ліпопероксидації, активацією ферментів мітохондріального електронного ланцюга, зменшенням ознак ендogenousної інтоксикації.

3. Отримані результати відкривають подальшу перспективу для пошуку та вивчення нових ефективних засобів метаболічного типу дії серед попередників синтезу оксиду азоту, здатних покращити стан печінки при гострому перитоніті.

Таблиця 1 – Вплив L-аргініну на деякі показники прооксидантно-антиоксидантної системи та активність мітохондріальних ферментів у печінці, рівень молекул середньої маси та сечовини у тварин на фоні перитоніту

| Показники | I серія | | | II серія | | III серія | | |
|--|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| | Інтактні (контроль) 1-ша група | КП ₁ (перитоніт 12 год) | КП ₁ + L-аргінін | КП ₂ (перитоніт 24 год) | КП ₂ + L-аргінін | Інтактні (контроль) 2-га група | КП ₃ (перитоніт 48 год) | КП ₃ + L-аргінін |
| NO ₂ ⁻ , мкмоль/кг | 1,99±0,05 | 1,51±0,08* | 2,42±0,04** | 1,26±0,07** | 2,24±0,06** | 1,95±0,04 | 1,1±0,07** | 2,23±0,04** |
| СДГ, ммоль/кг/хв | 5,38±0,05 | 4,90±0,03** | 6,0±0,04** | 3,42±0,03** | 6,79±0,05** | 5,23±0,04 | 2,81±0,04** | 6,5±0,03** |
| ЦХО, ммоль/кг/хв | 7,7±0,24 | 6,34±0,12 | 9,02±0,10** | 5,45±0,10** | 9,62±0,08** | 7,34±0,20 | 4,85±0,31** | 8,74±0,10** |
| МСМ ₁ | 0,55±0,04 | 0,79±0,02* | 0,63±0,03* | 0,91±0,03** | 0,81±0,02 | 0,52±0,03 | 0,93±0,04** | 0,62±0,01** |
| МСМ ₂ | 0,26±0,02 | 0,37±0,02* | 0,31±0,01 | 0,42±0,01** | 0,36±0,02 | 0,21±0,002 | 0,39±0,01** | 0,27±0,02* |
| Сечовина, мкмоль/л | 6,68±0,16 | 8,18±0,15** | 9,55±0,11** | 9,14±0,11** | 10,14±0,11** | 6,72±0,16 | 8,87±0,16** | 10,07±0,13** |

Примітка. * – різниця вірогідна відносно контролю, ** – різниця вірогідна відносно контрольної патології (КП).

ЛІТЕРАТУРА

- Абакумов М.М., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б. и др. Свободные аминокислоты в крови больных при неотложных состояниях // Мед. критических состояний. – 2005. – № 3. – С. 13-19.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей, методов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
- Гаврилов В.П., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
- Гусак И.В., Иванова Ю.В., Москаленко А.В. Коррекция печеночной и энтеральной недостаточ-

ности в комплексном лечении больных с послеоперационным гнойным перитонитом // Укр. мед. альманах. – 2006. – 9, № 3. – С. 178-179.

5. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-210.

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

7. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Под ред.

В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.

8. Оськина В.В., Чекалина К.И., Габриэлян Н.И. и др. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23-25.

9. Петросян Э.А., Байрамкулов А.У., Варданян С.В. и др. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на морфофункциональное состояние печени при экспериментальном желчном перитоните // Лазерная медицина. – 2006. – **10**, № 2. – С. 35-39.

10. Петросян Э.А., Оноприев В.И., Повляева Т.Л. и др. Оценка состояния эндогенной интоксикации при развитии экспериментального желчного перитонита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – **164**, № 4. – С. 28-30.

11. Салей А.П., Рецкий М.И. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения // Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация. – 2003. – № 4. – С. 75-80.

12. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

13. Alden K.J., Motew S.J., Sharma A.C., Ferguson J.L. Effect of aminoguanidine on plasma nitric oxide by producted blood flow during chronic peritoneal sepsis // Shock. – 1998. – **9**, № 4. – P. 289-295.

14. Antunes F., Boveris A., Cadenas E. On the mechanism and biology of cytochrome oxidase inhibition by nitric oxide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – **101**, № 48. – P. 16774-16779.

15. Avuse T., Brienza N., Revelly J.P. et al. Role of nitric oxide in porcine liver circulation under normal and endotoxemic conditions // J. Appl. Physiol. – 1995. – **78**, № 4. – P. 1319-1329.

16. Dahm P.L., Thorne J., Myhre E. et al. Intestinal and hepatic perfusion and metabolism in hypodynamic endotoxic shock. Effects of nitric oxide synthase inhibition // Acta Anaesthesiol. Scand. – 1999. – **43**, № 1. – P. 56-63.

17. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl group // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 83. – P. 70-77.

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

19. Heinzen E.L., Pollack G.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of L-arginine in rats: a model of stimulated neuronal nitric oxide synthesis // Brain Res. – 2003. – **31**, № 1. – P. 67-75.

20. Lorente J.A., Landin L., De Pablo R. et al. L-arginine pathway in the septic syndrome // Crit. Care Med. – 1993. – **21**, № 9. – P. 1287-1295.

21. Lorente J.A., Landin L., Renes E. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis // Crit. Care Med. – 1993. – **21**, № 5. – P. 759-767.

22. Marshall J.C., Maier R.V., Jimenez M., Dellinger E.P. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review // Crit. Care Med. – 2004. – **32**, № 11. – P. 513-526.

23. Reade M.C., Young J.D. On mice and men (and rats): implications of species and stimulus differences for the interpretation of studies of nitric oxide in sepsis // British Journal of Anaesthesia. – 2003. – **90**, № 2. – P. 115-121.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В. Черняшова, К.А. Посохова

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Позитивное влияние L-аргинина (предшественника синтеза оксида азота) при поражении печени на фоне острого экспериментального перитонита сопровождается увеличением в печени содержания нитрит-аниона, угнетением процессов перекисного окисления липидов, возрастанием активности антиоксидантной системы, уменьшением количества продуктов эндогенной интоксикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **L-аргинин, острый перитонит, нитрит-анион, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, эндогенная интоксикация.**

INFLUENCE OF L-ARGININE ON LIVER STATUS AT ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS

V.V. Chernyashova, K.A. Posokhova

TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

The beneficial effect of L-arginine (the precursor of nitric oxide synthesis) on impaired liver in experimental acute peritonitis is accompanied by increased content of nitrite anion in the organ, the inhibition of lipid peroxidation processes, increased activity of the antioxidant system, the decreased quantity of the products of endogenic intoxication.

KEY WORDS: **L-arginine, acute peritonitis, nitrite-anion, lipid peroxidation, antioxidant system, endogenic intoxication.**

Отримано 26.09.2007 р.

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

— І ääè÷íà öïï ÿ — ò. 9, № 4, 2007 —

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА РІВЕНЬ ЕКСПРЕСІЇ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ В ТИМУСІ ЩУРІВ ІЗ СПОНТАННОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.М. Камишний

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Генетична лінія щурів із спонтанною гіпертензією (SHR) характеризується раптовим зростанням артеріального тиску (АТ), починаючи з 7-10 тижнів життя. Підвищення АТ надалі призводить до кардіоваскулярних ускладнень і загибелі тварин. Останнім часом збільшується кількість доказів того, що гіпертензія у SHR може бути викликана імунною дисфункцією. Ця гіпотеза базується на тому, що імносупресивна терапія, імплантація тканин тимуса нормотензивних щурів, лікування тимічними гормонами знижують АТ у тварин SHR. Однак механізми, через які імунологічна дисфункція призводить до гіпертензії, не відомі. Разом із цим, з'являється все більше даних, що свідчать про важливу роль дисфункції тимуса в механізмах розвитку цукрового діабету (ЦД). Одним з найважливіших чинників, що впливають на інтенсивність процесів селекції та апоптозу тимоцитів у нормі й при експериментальній патології, є оксид азоту (NO), який може проявляти як про-, так і антиапоптотичну дію. Експресію індукцибельної NO-синтази (iNOS) виявлено в дендритних клітинах, макрофагах, лімфоцитах і епітеліоретикулоцитах тимуса, а індукцію гена iNOS викликають IL-1, IFN- α , IFN- γ , TNF- α та TNF- β , бактерійні ліпополісахариди й окиснювальний стрес. Тому метою цієї роботи

було вивчити вплив експериментального цукрового діабету (ЕЦД) на рівень експресії iNOS в тимусі щурів SHR.

Дослідження проведено на 18 щурах-самцях лінії SHR (віварій "Біомодельсервіс", м. Київ) масою 230-250 г (вік – 5-6 місяців). ЕЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення стрептозотоцину (SIGMA, США) в дозі 50 мг/кг. Для виявлення експресії iNOS в тимусі використовували імуногістохімічний метод непрямої імуофлуоресценції за допомогою моноклональних антитіл до iNOS щура виробництва Sigma Chemical (США). Встановлено, що розвиток ЕЦД у щурів SHR супроводжувався збільшенням сумарної щільності iNOS⁺-клітин в кірковій речовині тимуса на 31 % (p<0,05) переважно за рахунок iNOS⁺-лімфоцитів та iNOS⁺-дендритних клітин, тоді як в мозковій речовині тимуса кількість iNOS⁺-клітин достовірно не змінювалась порівняно з контролем (SHR). Отримані дані свідчать про зміни експресії iNOS в тимусі щурів SHR з ЕЦД, що, у свою чергу, може призвести до порушення процесів негативної селекції тимоцитів та формування центральної толерантності до панкреатичних антигенів як одного з імунних механізмів розвитку цукрового діабету.

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ У ВОДІЇВ АВТОТРАНСПОРТУ ІЗ ТРИВАЛИМ ПРОФЕСІЙНИМ СТАЖЕМ

А.І. Гоженко, О.В. Горша, Б.А. Насибуллін
ГП "НДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ", ОДЕСА

Несприятливий вплив виробничих чинників автотранспорту на людину може реалізуватися за багатьма напрямками, у тому числі й через порушення діяльності систем регуляції. Проте в доступній літературі ми не знайшли даних про стан регуляторних систем, зокрема про обмін регуляторних молекул в осіб, які тривалий час працюють водіями автотранспорту.

З огляду на вищесказане, метою даної роботи була оцінка стану циклу оксиду азоту у водіїв автотранспорту, які мають тривалий стаж роботи.

Матеріалом для дослідження були дані, отримані при обстеженні 80 водіїв бази санітарного автотранспорту м. Одеси. Їх вік коливався від 35 до 65 років. Стаж роботи водіями у всіх обстежених перевищував 10 років.

Оцінку стану циклу оксиду азоту здійснювали за показниками обміну його депонованого метаболіту – NO_2 . Виділення нітриту вивчали за вмістом NO_2 в сечі. Вміст NO_2 в крові визначали методом спектрофотометрії (з використанням спектрофотометра СФ-46) в надосадовій рідині центрифугованої гепаринізованої плазми крові.

Обстежених водіїв поділили на три вікові групи: 1-ша – водії віком 35-45 років; 2-га група – водії віком 46-55 років; 3-тя група – водії віком 46-55 років і старші. Усі водії, обстежені нами, були чоловіками. Як порівняльну норму

використовували дані про вміст досліджуваних сполук в біологічних середовищах, наведені у відповідних керівництвах.

Дослідження рівня нітритів як маркерів стану циклу оксиду азоту показало, що в сироватці крові він достовірно підвищувався у всіх обстежених. Особливо значущим це підвищення було в осіб віком 46-55 років. Одночасно виявили збереження вмісту нітритів у сечі практично на рівні контролю. Збільшення вмісту нітритів у сироватці може свідчити про активізацію утворення NO в організмі обстежених. З іншого боку, незмінний вміст нітритів у сечі показує зміну співвідношення нітритемія/нітритурия. Якщо в нормі даний показник перебуває в межах 1,15:1,0, то серед обстежених 1-ї вікової групи він зростав до 1,92:1,0, у 2-й групі – до 2,93:1,0, у 3-й віковій групі показник дещо знизився – до 1,61:1,0, проте не досягав рівня контролю. Зміна даного показника свідчить про депонування оксиду азоту в організмі обстежених. Оскільки оксид азоту є сполукою, що бере активну участь в управлінні фізіологічними системами організму, депонування його в організмі може мати адаптативний характер і сприяти збереженню систем організму в критичних станах. З іншого боку, виявлений феномен свідчить про дисбаланс циклу оксиду азоту в працівників автотранспорту при великому професійному стажі.

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ УВЕЇТУ, УСКЛАДНЕНОГО ГІПОТОНІЄЮ ОЧНОГО ЯБЛУКА

Н.В. Панченко, Т.А. Кудіна

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Патогенез увеїтів, ускладнених гіпотонією очного яблука, на сьогодні не до кінця вивчено. У ході клінічних досліджень, проведених нами раніше (Н.В. Панченко і співавт., 2006, 2007), встановлено важливу роль гемодинамічних порушень в патогенезі увеїтів, ускладнених гіпотонією. Оксид азоту є сильним ендogenousним вазодилататором. Гіперпродукція оксиду азоту призводить до підвищення проникності й набряку тканин, збільшення кровотоку.

Метою даної роботи було експериментальне вивчення ролі оксиду азоту в патогенезі увеїтів, ускладнених гіпотонією очного яблука.

Нами на кроликах була розроблена експериментальна модель увеїту, ускладненого гіпотонією очного яблука. Кроликові після епібульбарної анестезії (розчином алкаїну 0,5 %) виконували пункцію передньої камери і вводили в неї донатор оксиду азоту (Патент України UA 24840 U. Спосіб моделювання увеїту, ускладненого гіпотонією / Панченко Н.В., Кудіна Т.А., Панченко Є.Н.).

Через 1,5-3 год після початку досліду у тварин розвинувся передній увеїт, який клініч-

но проявлявся легкою перикорнеальною ін'єкцією очного яблука, опалесценцією вологи передньої камери і набряком райдужки. У частини кроликів через 4-5 год було відмічено яскраву змішану ін'єкцію очного яблука. У передній камері в більшості тварин з'являвся ексудат. Надалі запальний процес характеризувався посиленням набряку райдужки, зіниця звужувалася і набувала неправильної форми. У більшості піддослідних тварин рефлекс з очного дна був послаблений через помутніння в передній третині склоподібного тіла. З 8-9 год експерименту увеїт ускладнився гіпотонією очного яблука. Гіпотонія (в середньому на рівні 13-14 мм рт. ст.) утримувалася протягом двох тижнів на тлі активного запального процесу.

Таким чином, введення донатора оксиду азоту в передню камеру кролика призводить до розвитку експериментального увеїту, ускладненого гіпотонією. Проведене дослідження підтверджує роль гіперпродукції оксиду азоту в патогенезі увеїту, ускладненого гіпотонією очного яблука.

СТАН ПОКАЗНИКІВ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В ДІТЕЙ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

О.В. Горша

ГП "НДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ", ОДЕСА

Одним із важливих і малодосліджених аспектів проблеми патогенезу ДЦП є питання щодо стану метаболізму регуляторних молекул, оскільки дисбаланс і десинхроноз обміну регуляторних молекул є облігатним компонентом ураження ЦНС.

Значення NO в ЦНС за нормальних умов пов'язують з трьома процесами (так звана NO-гіпотеза), такими, як: 1) участь в міжнейронному зв'язку як своєрідного нейромедіатора, причому основне значення NO має в синаптичній пластичності, під якою розуміють ефективність синаптичної передачі, 2) регуляція церебрального кровотоку і 3) встановлення міжнейронних синаптичних взаємозв'язків під час розвитку нервової системи.

Метою даного дослідження було вивчення стану циклу оксиду азоту за показниками обміну його депонованого метаболіту – NO₂ у дітей з різними формами ДЦП.

Виділення нітритів вивчали за вмістом NO₂ в сечі. Вміст NO₂ в крові визначали методом спектрофотометрії (з використанням спектрофотометра СФ-46) в надосадовій рідині центрифугованої гепаринізованої плазми крові.

Під спостереженням перебували 62 дитини з різними формами ДЦП, серед них атонічно-астатична форма мала місце в 11 хворих, спастичні форми (подвійна геміплегія, спастична

диплегія і геміпаретичні форми) – в 42, гіперкінетична форма – у 9. Усі наведені клінічні форми ДЦП можна визначити як синдром рухових розладів. Проте не менш значущим клінічним синдромом даного захворювання є затримка психомовного розвитку (ЗПМР) різного ступеня вираження. Тому, щоб наочно прослідкувати в процесі лікування динаміку стану вищих психічних функцій і їх кореляцію з параметрами регуляторних систем, ми виділили на тлі синдрому рухових розладів групу дітей із ЗПМР (49 хворих).

Оцінюючи стан циклу оксиду азоту за обміном його депонованого метаболіту – NO₂, можна відзначити різне збільшення вмісту нітритів у плазмі крові хворих із ЗПМР, гіперкінетичною, атонічною, а також спастичними формами ДЦП. При атонічній формі ДЦП достовірного підвищення рівня NO₂ в плазмі ми не спостерігали, а у ряді випадків мало місце недостовірне зниження вмісту цього метаболіту. Що стосується виведення нітритів із сечею, то при всіх клінічних формах ДЦП воно різко (майже вдвічі) знижується порівняно з нормальним рівнем. Іншими словами, при ДЦП можна говорити про дисбаланс обміну оксиду азоту з тенденцією до його депонування, що патогенетично, можливо, проявляється погіршенням міжнейронної синаптичної взаємодії в процесі розвитку і діяльності ЦНС.

ОСОБЛИВОСТІ СИНТАЗНОГО ТА АРГІНАЗНОГО ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ NO В ЕНДОТЕЛІОЦИТАХ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ГІПЕРІМУНОКОМПЛЕКСНОГО СИНДРОМУ

О.В. Садляк, В.В. Чоп'як, Л.А. Любінець, М.О. Качмарська, І.В. Вальчук
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Ще у 80-х роках минулого століття науковцями Лебером (P. Leber) та Мак Класкеєм (R.Mc. Cluskey) в медичну термінологію було введено нову нозологічну форму захворювання – імунотоксичні, які є актуальною проблемою практичної медицини сьогодні. При імунотоксичному пошкодженні запальний процес в основному відбувається в судинах мікроциркуляторного русла. Опосередковані тривалою персистенцією та субендотеліальним відкладенням, імунні комплекси (ІК) здатні викликати пошкодження і десквамацію ендотелію. Ультраструктурні дефекти, внаслідок імунного запального процесу, є поштовхом до порушення основних фізіологічних функцій ендотелію: бар'єрної, обмінної, метаболічної, синтетичної, регуляторної, фібринолітичної, антикоагуляційної та ін.

Головною біохімічною ланкою реалізації всіх фізіологічних функцій ендотелію в організмі є система L-аргінін-оксид азоту. Утворення NO ендотеліальними клітинами – важливий компонент регуляції тонуусу кровоносних і лімфатичних судин. Дефіцит ендотеліальної NOS за умов запального процесу знижує здатність прозапальних медіаторів пригнічувати експресію прозапальних генів, зокрема транскрипційного фактора NF- κ B, ініціюється взаємодія адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1 і E-селектину) з лігандами, що унеможлиблює протистояння розвитку запалення. Крім того, ФНП α може пригнічувати або ж спотворювати судинні реакції за допомогою деяких механізмів: підвищення продукції супероксиданіона й активацію експресії проапоптозних генів, зменшення експресії субодиноць NO-синтази, що пов'язано зі збільшенням iNOS в ендотелії і гладеньком'язових клітинах. Як відомо, зниження в судинах активності NO-синтази, а відтак і продукції NO, підвищує активність аргінази та сечовини, тобто змінюється баланс між окисним і неокисним шляхами метаболізму

L-аргінину. Наслідком цього є порушення залежних від ендотелію дилаторних реакцій і підвищення судинного тонуусу.

Актуальним є одночасний експериментальний пошук можливостей імунотоксичності хронічних імунотоксичних захворювань. Цікавим в цьому аспекті є дослідження впливу корвітину (водорозчинної форми кверцетину) – натурального екстракту із класу біофлавоноїдів.

Метою даної роботи було дослідження окисного і неокисного шляхів метаболізму L-аргінину в ендотеліоцитах білих щурів при хронічній гіперімунокомплексній патології та вивчення впливу на ці процеси корвітину за умов *in vivo*.

Експерименти проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях масою 200-250 г. Хронічний гіперімунокомплексний процес відтворювали за методом G. Cochrane, D. Koffer. Розчин корвітину вводили внутрішньоочеревинно в дозі 40 мг/кг на добу впродовж 10 днів. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Ендотеліальні клітини виділяли з аорти за допомогою ферментативного диспергування. Активність сумарної конститутивної та індукційної NO-синтази визначали спектрофотометричним методом, аргіназу – спектрофотометричним методом за утворенням сечовини в інкубаційній суміші, що містила L-аргінін як субстрат після інкубації протягом 60 хв при 37 °C. Вміст сечовини в інкубаційній суміші визначали калориметричним методом в безбілкових зразках проб за допомогою добірки реактивів. Отримані результати обробляли за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel".

Розвиток хронічної гіперімунокомплексної (ХГК) супроводжувався значними змінами зі сторони метаболізму системи L-аргінін-оксид азоту в ендотеліоцитах. За умов даної патології

спостерігали зміни активності ізоформ NO-синтаз. Так, рівень iNOS зростав 2 рази ($p < 0,05$), cNOS – знижувався в 1,6 рази ($p < 0,05$). Дослідження активності аргінази у тварин із ХГК виявило її підвищення в 1,6 рази ($p < 0,001$). Вміст сечовини за даних умов також збільшився в 1,9 рази ($p < 0,001$). Дослідження рівнів NO-синтаз в ендотеліоцитах щурів, яким на тлі ХГК вводили корвітин, показало значне підвищення активності cNOS, величина якої збільшилася в 2,4 рази ($p < 0,05$) відносно вихідного рівня тварин із ХГК. Паралельно із цим відмічено зниження активності iNOS в 1,2 рази щодо вихідного рівня дослідних тварин ($p < 0,05$). Дані величини NO-синтаз вірогідно перевищили вихідний рівень контролю: cNOS – в 1,5 рази ($p < 0,05$) та iNOS – в 1,6 рази ($p < 0,05$). Показник аргінази за даних умов зменшився на 21,16 %, що в 1,3 рази перевищувало вихідний рівень інтактних щурів

($p < 0,001$). Рівень сечовини в ендотеліоцитах інгібований корвітином у 2,3 рази ($p < 0,001$), але це зниження не досягло показника контролю на 19,6 % ($p < 0,001$).

Отже, проведені нами дослідження показали, що метаболізм системи L-аргінін-оксид азоту в ендотеліоцитах за умов ХГК характеризується послабленням окисного (NO-синтазного) й активацією та переважанням неокисного (аргіназного) шляхів. Застосування на фоні ХГК корвітину, препарату з потужною антиоксидантною спроможністю, здатністю до гальмування активності мембранотропних ферментів і активацією чи збереженням рівня NO в пошкоджених тканинах та кров, приводить до стабілізуючого впливу на ці процеси в ендотеліоцитах, що сприяє відновленню порушеного балансу між синтазним та аргіназним шляхами метаболізму оксиду азоту.

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

РІВНІ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В КРОВІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Л.В. Глушко, С.В. Федоров, Адед Ізгак
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ІВАНО-ФРАНКІВСЬК

Остеоартроз – одне з найбільш поширених захворювань людини, яке супроводжується формуванням суглобового синдрому. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що близько 80 % населення земної кулі у похилому віці мають рентгенологічні ознаки остеоартрозу. Загалом частка даної хвороби серед популяції складає 10-12 %. На сьогодні проведено чимало досліджень, присвячених вивченню взаємообтяжувального впливу остеоартрозу та ішемічної хвороби серця (ІХС).

Метою даного дослідження було вивчення рівнів потенційно прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) в сироватці крові хворих на остеоартроз на тлі ІХС.

Обстежено 26 хворих на остеоартроз, в яких було верифіковано діагноз стабільної стенокардії напруження, ФК II-IV, та 23 хворих без вказаної патології суглобів. У крові визначали титри ФНП- α методом імуноферментного

аналізу (діагностичні набори TNF- α ELISA test kit, Diaclone, Франція). Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб, рандомізованих за віком і статтю. Дослідження виконували з урахуванням принципів біоетики. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми "Statistika 5".

Проведене дослідження засвідчило факт достовірно вищого рівня ФНП- α в крові хворих на ІХС порівняно з групою контролю: $(43,58 \pm 4,68)$ проти $(23,51 \pm 3,53)$ пкг/мл ($p < 0,01$). Водночас поєднання остеоартрозу з ІХС підвищувало титри зазначеного цитокіну до $(68,38 \pm 4,29)$ пкг/мл. Це, очевидно, свідчить про хронічний запальний процес, який має місце при атеросклерозі та остеоартрозі.

Таким чином, у хворих на остеоартроз на тлі ІХС відмічаються високі рівні ФНП- α , механізми взаємного впливу якого на прогресування атеросклерозу потребують подальших досліджень.

РІВНІ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В РОТОВІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАРОДОНТИТ НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Н.В. Нейко, Н.О. Стасюк

ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ІВАНО-ФРАНКІВСЬК

За даними ВООЗ, 80 % населення земної кулі страждає від захворювання пародонта. Впродовж останніх кількох років зросла кількість наукових досліджень щодо вивчення зв'язку пародонтиту та атеросклерозу. Одні з них відмічають тісну кореляцію між згаданим патологічним процесом ротової порожнини і ішемічною хворобою серця (ІХС), інші – не знаходять зв'язку. Механізм, який лежить в основі цієї залежності, до кінця не зрозумілий, проте важливого значення надають місцевому та системному запаленню, пусковим чинником якого є мікроорганізми ротової порожнини.

Метою даного дослідження було вивчення рівнів потенційно прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) в ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит на тлі ІХС.

Обстежено 36 хворих на хронічний пародонтит, у яких було верифіковано діагноз стабільної стенокардії напруження, ФК II-IV. У ротовій рідині визначали титри ФНП- α методом імуноферментного аналізу (діагностичні набори TNF- α ELISA test kit, Diaclone, Франція). Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб, рандомізованих за віком і статтю.

Дослідження виконували з урахуванням принципів біоетики. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми "Statistika 5".

Проведене дослідження засвідчило факт достовірно вищого рівня ФНП- α в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит на тлі супровідної ІХС порівняно з групою контролю: (56,78 \pm 4,68) проти (23,51 \pm 3,53) пкг/мл ($p < 0,001$). Це, очевидно, свідчить про хронічний запальний процес в ротовій порожнині, який має взаємообтяжувальний вплив на перебіг вінцевого атеросклерозу. Нині доведено факт генетично обумовленої індивідуальної імунної відповіді, що проявляється утворенням в окремих хворих на пародонтит особливого гіперзапального фенотипу моноцитів (MO+), які мають здатність продукувати значну кількість (до десяти) прозапальних факторів (PGE2, IL-1, TNF тощо) і відіграють провідну роль у становленні атероми та формуванні пристінкових тромбів.

Таким чином, у хворих на хронічний пародонтит на тлі ІХС відмічаються високі рівні ФНП- α , механізми впливу якого на прогресування атеросклерозу потребують подальших досліджень.

ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ "АЛЬГІГЕЛЬ" НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ БІЛИХ ЩУРІВ З ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ ЕТАНОЛОМ НА ФОНІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

І.Я. Демків, І.Р. Бекус, І.М. Кліщ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Метою дослідження було вивчити вплив ентеросорбенту "Альгігель" на антиоксидантну систему організму тварин, отруєних етиловим спиртом, за тривалої інтоксикації солями свинцю і кадмію.

Хронічне токсичне ураження важкими металами викликали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам водного розчину хлориду кадмію в дозі 3,3 мг/кг маси тіла (0,05 LD₅₀) та оцтовокислого свинцю в дозі 11 мг/кг (0,05 LD₅₀) протягом 30 діб (Т.И. Герасименко, 2000). Гостре алкогольне отруєння моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення етанолу, який попередньо розводили дистильованою водою, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси на 31-шу добу експерименту (L.F. Ranschenko, 1987). Ентеросорбент "Альгігель" (виробник "Дніпрофарм") вводили внутрішньошлунково щоденно в дозі 0,2 г препарату на 1 кг маси тіла тварини на добу протягом 30 діб паралельно із введенням суміші солей важких металів та етанолу (Н.М. Дмитруха, 2004). Піддослідних щурів поділили на 3 групи: 1-ша – інтактні; 2-га – уражені хлоридом кадмію, оцтовокислим свинцем та етиловим спиртом; 3-тя – уражені хлоридом кадмію, оцтовокислим свинцем та етиловим спиртом за корекції ентеросорбентом "Альгігель". Тварин виводили з експерименту на 1-шу, 2-гу та 5-ту доби. Загальну пероксидазну активність крові (ПАК) визначали за методом Т. Попова (1972), активність супероксиддисмутази (СОД) – за методикою С. Чеварі (1985), активність глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) у гомогенатах печінки – згідно з Г.О. Кругліковим (1976). Вміст відновленого глутатіону (Г-SH) досліджували за методикою G.L. Ellman (1976). Достовірність різниці між порівнюваними величинами визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати наших експериментів показали, що комбіноване ураження щурів солями свинцю, кадмію та етанолом супроводжувалось глибоким порушенням активності СОД, яка достовірно знижувалась на 1-шу (0,127±0,003), © І.Я. Демків, І.Р. Бекус, І.М. Кліщ, 2007.

2-гу (0,118±0,054) та 5-ту (0,174±0,012) доби дослідження, тоді як у контрольній групі тварин цей показник становив (0,336±0,037) ум. од./мг. Достовірно зростала ПАК на 2-гу (в 1,6 раза) та 5-ту (в 3,3 раза) доби експерименту відносно контролю. У результаті досліджень було встановлено достовірне зниження вмісту Г-SH протягом 1-ї, 2-ї та 5-ї діб експерименту на 80, 73 та 65 % відповідно відносно контролю. Дослідження ГП показало достовірне зниження даного ферменту на 1-шу (0,013±0,003), 2-гу (0,015±0,001) та 5-ту (0,014±0,002) доби експерименту проти аналогічного показника у контролі – (0,036±0,005) ммоль/(хв·кг). Нами також встановлено, що на 5-ту добу дослідження активність ГР достовірно знижувалась – (0,093±0,014) проти (0,134±0,005) ммоль/(хв·кг) в групі контрольних тварин.

За введення ентеросорбенту "Альгігель" активність СОД достовірно зросла на 1-шу (в 2 рази), 2-гу (в 2,5 рази) та 5-ту (в 1,7 рази) доби експерименту порівняно з групою уражених щурів і була наближеною до контролю. Також спостерігались зниження ПАК вже на 2-гу та 5-ту доби дослідження (в 1,4 та 2,7 рази) відносно 2-ї групи тварин та нормалізація даного показника. Введення щурам, отруєним солями свинцю, кадмію та етиловим спиртом, ентеросорбенту "Альгігель" супроводжувалось достовірним зростанням вмісту Г-SH в печінці та наближенням його до норми на 1-шу (72 %) 2-гу (65 %) та 5-ту (60 %) доби від початку експерименту. Що ж стосується ГП, то за корекції цим ентеросорбентом уражених тварин спостерігались достовірне зростання вмісту ГП протягом всього дослідження відносно отруєної групи щурів та наближення даних до контролю. Активність ГР теж нормалізувалась на 2-гу та 5-ту доби дослідження за введення ураженим тваринам альгігелю.

З вищенаведеного можна зрозуміти, що ентеросорбент "Альгігель" проявляє виражений вплив на ферментативну та неферментативну ланки антиоксидантної системи як в сироватці крові, так і в печінці тварин, уражених солями свинцю, кадмію та етиловим спиртом.

ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ЕТИЛОВИМ СПИРТОМ НА ФОНІ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ СОЛЕЙ КАДМІЮ ТА СВИНЦЮ

І.Р. Бекус, І.М. Кліщ, М.В. Чорна

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вивчення механізмів впливу хімічних речовин на організм людини на сьогодні має велике значення. Дія на організм хімічних чинників супроводжується збільшенням абсолютної кількості випадків хімічних уражень печінки. Дія солей кадмію та свинцю викликає екзотоксикози, які спричиняють гостру і хронічну патологію печінки.

Метою даного дослідження було вивчити комбінований вплив етилового спирту, свинцю ацетату і кадмій хлориду на процеси ліпопероксидації.

Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 170-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. У роботі використовували солі важких металів – свинцю ацетат в дозі 11 мг/кг, кадмію хлорид в дозі 3,3 мг/кг маси тіла, що становить, відповідно, 0,05 LD₅₀, які вводили внутрішньошлунково щоденно протягом 30 діб. Після останнього введення тваринам одноразово внутрішньошлунково вводили етанол, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлориду. Піддослідних тварин було поділено на 3 групи: 1-ша – інтактні; 2-га – уражені етанолом; 3-тя – уражені етанолом на фоні хронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю.

Досліджували стан вільнорадикальних процесів у організмі тварин. Вміст дієнових кон'югат (ДК) у печінці щурів зріс майже в 3 рази відносно рівня інтактних тварин, досягаючи максимальних величин на 5-ту добу експерименту, тоді як на 3-тю – в 1,8 рази. У плазмі крові аналогічні показники підвищувались, відповідно, в 1,9 рази в щурів, уражених етанолом. Однак вже на 7-му добу від часу введення отрути відмічалось значне зниження вмісту ДК, особливо у гомогенаті печінки тварин. При порівнюванні вмісту різних продуктів ПОЛ було встановлено переважання первинних та проміжних продуктів ліпопероксидації (ДК) над рівнем малонового діальдегіду у тварин. Гостра інтоксикація етанолом спричинила достовірне зростання концентрації загальних ліпідів у печінці. Так, на 3-тю добу цей показник зріс на 10,9 %, 5-ту – на 21,8 %, а до 7-ї доби вміст загальних ліпідів нормалізувався.

Експериментально встановлено, що комбіноване отруєння цих тварин солями кадмію та свинцю призводить до інтенсифікації вільнорадикальних процесів у плазмі крові.

ВПЛИВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ХЛОРИДІВ КАДМІЮ ТА КОБАЛЬТУ НА ВМІСТ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ У ЩУРІВ

Я.І. Гонський, М.В. Чорна, М.І. Борис, І.Р. Бекус
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Надходження в організм токсичних концентрацій солей важких металів та металів із змінною валентністю викликає збільшення кількості активних форм кисню, що призводить до посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, пошкодження всіх типів біомолекул.

Метою даної роботи було вивчення швидкості генерації супероксид-аніон-радикала (O_2^-) та гідроксильного радикала ($\text{OH}\cdot$) при поєднаній дії солей кадмію та кобальту.

Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г. Водні розчини солей вводили одноразово внутрішньошлунково: кадмію хлорид – в дозі 7 мг/кг маси тіла тварини, кобальту хлорид – в дозі 5 мг/кг. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом на 1, 4, 7, 10-ту доби від моменту ураження. Визначення продукції супероксид-аніон-радикала проводили за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм, гідроксильного радикала – за окисненням дезоксирибози.

У процесі дослідження встановлено, що при токсичному ураженні солями кадмію та кобальту в щурів підвищувався вміст вільних радикалів. Найвищий рівень супероксид-аніон-радикала було відмічено на 4-ту добу

експерименту, він становив ($1,60 \pm 0,04$) нмоль O_2^- /с/г (загальна нестимульована активність), $19,38 \pm 0,80$ (продукція від мікосомального електронно-транспортного ланцюга), $29,44 \pm 1,02$ (продукція від мітохондріального електронно-транспортного ланцюга). На 7-му і 10-ту доби дослідів він залишався достовірно високим у всіх серіях. Сам по собі супероксид-аніон-радикал володіє малою реакційною здатністю. При збільшенні швидкості його утворення, яке ми спостерігали в експерименті, O_2^- зазнавав перетворень на інші високоактивні радикали, зокрема $\text{OH}\cdot$ -радикал. Вміст гідроксильного радикала вже на 1-шу добу дослідів зріс в 2,45 рази від рівня інтактних тварин і становив $11,13 \pm 0,41$, найвищий показник зафіксовано також на 4-ту добу, що було в 3 рази більше, ніж у контрольних щурів. На 7-му і 10-ту доби експерименту рівень $\text{OH}\cdot$ -радикала знижувався, але, порівняно з інтактними тваринами, його вміст залишався достовірно високим.

Таким чином, в результаті поєданої дії хлоридів кадмію та кобальту підвищується генерація активних форм кисню, зокрема вільних радикалів, які провокують процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та білків.

ВМІСТ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА РІЗНИХ УМОВ ОСВІТЛЕННЯ

В.Г. Шинкарюк, І.І. Заморський
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

Церулоплазмін (ЦП) належить до категорії білків, які виконують в різних органах різноманітні функції, що змінюються протягом онтогенезу. Так, ЦП є сильним ендogenous антиоксидантом, транспортером міді, як фероксидаза забезпечує двонаправлений транспорт заліза через клітинні мембрани, контролює формування міжклітинних зв'язків у мозку. Водночас роль цього білка при більшості патологічних процесів залишається недостатньо з'ясованою.

Метою даного дослідження було визначення рівня церулоплазміну в плазмі крові за різних умов освітлення як при гострій нирковій недостатності, так і за її відсутності.

Дослідження проводили на 48 статевонезрілих безпородних білих щурах-самця віком 5 тижнів масою 60-80 г. Різні умови освітлення створювали за допомогою постійної темряви і постійного освітлення впродовж 7 діб. Як контроль брали тварин, яких утримували за нормальних умов освітлення. Після цього у щурів моделювали гостру ниркову

недостатність шляхом внутрішньом'язового введення 50 % розчину гліцеролу в дозі 8 мг/кг маси тіла. Через добу після введення гліцеролу тварин забивали під ефірним наркозом та забирали кров для дослідження вмісту церулоплазміну.

У ході досліджень (табл. 1) зафіксовано достовірне зростання вмісту церулоплазміну в плазмі крові щурів усіх трьох груп з гострою нирковою недостатністю, що свідчить про підвищення активності антиоксидантної системи організму при змодульованій патології. При цьому найвищі рівні церулоплазміну мали місце за гострої ниркової недостатності з попереднім утриманням тварин в постійній темряві.

Оскільки церулоплазмін є антиоксидантом, а роль вільнорадикальних процесів у розвитку гострої ниркової недостатності не заперечна, можна припустити, що зростання вмісту церулоплазміну при гострому порушенні функції нирок позитивно впливає на перебіг дослідженого патологічного стану.

Таблиця 1 – Дослідження вмісту церулоплазміну в плазмі крові щурів за різних умов освітлення

| Групи піддослідних тварин | Рівень церулоплазміну в плазмі крові, мг/л |
|--|--|
| Звичайне освітлення (контроль) | 185,4±34,23 |
| Постійне освітлення | 166,8±19,64 |
| Постійна темрява | 191,2±45,12 |
| Звичайне освітлення + гостра ниркова недостатність | 348,8±45,12 |
| Постійне освітлення + гостра ниркова недостатність | 396,9±34,27 |
| Постійна темрява + гостра ниркова недостатність | 460,3±53,43 |

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ, ОПРОМІНЕНИХ ВІД ДЖЕРЕЛА ^{60}Co

О.В. Пупишева, Н.В. Добреля, О.В. Паршиков, А.І. Соловійов, М.А. Мохорт
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

Метаболічні порушення, інсулінова резистентність та розлад ендотеліальної функції під впливом радіоактивного опромінення є початковою ланкою в подальшому виникненні цукрового діабету та гіпертонічної хвороби. Фармакологічні засоби, що містять біофлавоноїд кверцетин, відомі своєю кардіопротекторною активністю і дозволяють запобігати розвитку серцево-судинних захворювань. У зв'язку з цим, вивчали ефективність використання препарату "Ліпофлавіон" (ліпосомальної форми кверцетину) для профілактики та лікування віддалених патологічних наслідків дії іонізуючої радіації.

Досліджували зміни глюкозної толерантності й рівня ендотеліозалежних реакцій аорти щурів-самців на 30 добу після зовнішнього опромінення (6 Gy) від джерела ^{60}Co (Рокус М, Росія). Концентрацію глюкози в крові тварин вимірювали при навантаженні (3 г/кг, в.п.) протягом 45 хв. Глюкозну толерантність визначали до і після опромінення (AUC_{0-45}). Вимірювали силу ізометричного скорочення кілець аорти під дією КСІ (60 mM) та фенілефрину (10^{-6} M), а також рівень ендотеліозалежного розслаблення (%) фенілефринскорочених судин у відповідь на ацетилхолін (10^{-9} - 10^{-5} M) окремо та за наявності інсуліну (0,001 Од/мл). Препарат "Ліпофлавіон" вводили щурам після опромінення одноразово (в.п.) в дозах 0,1 (ЛФ1) та 0,5 мг/кг (ЛФ2).

В опроміненіх тварин спостерігалось зниження глюкозної толерантності (AUC_{0-45} , $946,5 \pm 47,7$) порівняно з контролем та двома групами тварин (ЛФ1, ЛФ2), яким було введено препарат ($640,3 \pm 80,9$, $676,8 \pm 62,0$ та $626,5 \pm 52,0$ відповідно). За рівнем ендотеліозалежного розслаблення на ацетилхолін кільця аорти контрольної групи ($\text{Ig EC}_{50} = -6,79 \pm 0,13$; $E_{\text{max}} = 86,0 \pm 2,4$ %) та ЛФ2 ($-6,88 \pm 0,14$; $83,8 \pm 6,0$ %) не відрізнялися між собою. В опроміненіх щурів ($(-6,52 \pm 0,1)$, $(58,2 \pm 4,0)$ %) та ЛФ1 ($(-6,38 \pm 0,08)$, $(60,5 \pm 4,0)$ %) спостерігалось зменшення реактивності та чутливості судин до ацетилхоліну. За наявності інсуліну дилаторні відповіді аорти у тварин контрольної групи та ЛФ1 виразно посилювалися ($(-7,14 \pm 0,14)$, $(96,0 \pm 1,6)$ %) та $(-6,68 \pm 0,09)$, $(89,3 \pm 3,8)$ % відповідно), частково змінювалися в опроміненіх щурів за рахунок підвищення величини максимального розслаблення ($(-6,42 \pm 0,08)$, $(84,1 \pm 4,9)$ %) та не змінювались вірогідно в групі ЛФ2 ($(-7,05 \pm 0,26)$, $(94,2 \pm 8,4)$ %).

Отримані результати свідчать про те, що у щурів на 30 добу після загального опромінення знижується толерантність до глюкози, пригнічуються ендотеліозалежні дилаторні реакції аорти у відповідь на ацетилхолін та інсулін. Застосування препарату "Ліпофлавіон" дозволяє запобігати розвитку пострадіаційних порушень регуляції рівня глюкози в крові та судинного тонусу.

ВПЛИВ ФОСФАТИДИЛХОЛІНОВИХ ЛІПОСОМ НА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ ВОРІТНОЇ ВЕНИ, СТИМУЛЬОВАНОЇ АЛЬФА-АДРЕНОАГОНІСТАМИ

М.В. Шепетько, А.В. Стефанов

ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ, КИЇВ

Периферичні адренорецептори задіяні в патогенезі багатьох широко розповсюджених захворювань, таких, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда. Корекції залежних від рецептора функцій досягають шляхом введення відповідних агоністів чи антагоністів. Також є відомості про застосування при лікуванні даної патології ліпосом (зокрема, препарату "Ліпін"). З огляду на те, що ліпосоми, крім функції носія препарату, володіють самостійними фармакологічними ефектами, вивчали вплив ліпосом на реакцію, викликану альфа-адреноагоністами.

Досліджували скоротливу активність ворітної вени, стимульовану фенілефрином (агоніст альфа(1)-адренорецепторів), клонідином (агоніст альфа(2)-АР) і адреналіном (агоніст альфа(1,2)-АР) за наявності (100 мкг/мл) та відсутності ліпосом. Визначали інтегральну інтенсивність скоротливої активності (площа під кривою запису спонтанних скорочень) для 4-хвилинних інтервалів (AUC_{0-4}) для кожної з концентрацій (10^{-9} - 10^{-5} моль/л) агоністів. Отримані дані апроксимували S-подібними кривими за рівнянням Хілла.

Ліпосоми не викликали достовірних змін скоротливої активності ворітної вени, стимульованої фенілефрином. Максимальна реакція контролю, взята за 100 %, під впливом ліпосом підвищилася до (106,34±4,54) % (n=6). $LogEC_{50}$ контролю з -5,93±0,05 знизився до -6,00±0,09. Нахил кривої з 0,82±0,06 для контролю зменшився до 0,76±0,11.

Ефект клонідину на скоротливу активність ворітної вени змінювався під впливом ліпосом. Як і у випадку з альфа(1)-агоністом, максимальна реакція підвищилася до (112,2±4,7 % (n=6). $LogEC_{50}$ з -6,03±0,06 зменшився до -6,21±0,07. Нахил кривої з 0,47±0,12 для контролю збільшився до 0,69±0,08. Різниця у формі кривих показує, що вплив ліпосом призводить до незначного зростання величини максимального скорочення, а також до зсуву залежності доза-ефект вліво, в ділянку менших концентрацій фенілефрину.

Додавання ліпосом викликало значно більший вплив на реакцію адреналіну, скоротливу активність ворітної вени, ніж на реакцію клонідину. Так, максимальна реакція підвищилася до (128,33±12,2) % (n=6). $LogEC_{50}$ з -6,07±0,02 збільшився до -5,92±0,16. Нахил кривої з 2,05±0,23 (контроль) зменшився до 1,14±0,4. Аналіз кривих показав відсутність зсуву залежності доза-ефект, незначне пригнічення в ділянці малих концентрацій, як і в попередньому випадку, збільшення чутливості до адреналіну в ділянці вищих концентрацій та максимальної реакції.

Таким чином, фосфатидилхолінові ліпосоми збільшують скоротливу активність, викликану альфа-адреноагоністами. Причому активність, стимульована альфа(2)-агоністами зростає більшою мірою, ніж активність, стимульована альфа(1)-агоністами.

ЕФЕКТИВНІСТЬ 4-ХІАЗОЛОНУ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВОБІГУ

Г.І. Степанюк, О.А. Ходаківський

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

Судинні захворювання головного мозку є однією з найпоширеніших форм патології нервової системи (В.А. Малахов, 2007), причому гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом – одна з головних причин смертності та інвалідизації дорослого населення (О.В. Поварова, В.А. Крайнева, 2007). За даними ВООЗ, через 6 місяців після перенесеного ГПМК у 48 % хворих відмічається геміпарез, 22 % – параліч, 18 % – афазія, 32 % – виражена депресія, 24-53 % повністю або частково потребують сторонньої допомоги. Згідно з результатами міжнародних епідеміологічних досліджень, у світі щороку від інсульту помирає 4,7 млн чоловік. У більшості країн інсульт посідає третє місце в структурі загальної смертності населення (І.Ф. Беленічев, 2006).

Являючи собою судинну катастрофу, мозковий інфаркт супроводжується структурно-функціональними порушеннями з боку судинної стінки (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001). Протягом останніх років великого значення у розвитку серцево-судинних захворювань надають порушенням з боку внутрішнього шару кровоносних судин, зокрема ендотелію (Т. J. Anderson, 1999; J. Vita, J. Keaneу 2002). При ішемії головного мозку, коли кровобіг знижується до рівня 20 мл/100 г тканини і менше, виникають енергетичний і субстратний голод (І.Ф. Беленічев, 2006), порушення функції дихального ланцюга мітохондрій, енергетичного обміну, іонного гомеостазу клітини з підвищенням вмісту іонів кальцію, глутаматною ексайтотоксичністю, активацією внутрішньоклітинних ферментів, збільшенням синтезу NO (Р. Lipton, 1999; N.C. Danbolt, 2001; О.В. Поварова, В.А. Крайнева, 2007). Найбільш вірогідною причиною ендотеліальної дисфункції, що може призвести до ГПМК, є порушення синтезу ендотеліального фактора – оксиду азоту (Н. Zang, 2001; Т. Lauer, 2002).

Сучасні вазодилататори (вінпоцетин, ніцерголін, еуфілін, цинаризин, німодипін та ін.), які застосовують при лікуванні порушень мозкового кровообігу, не завжди задовольняють потреби клініцистів і, до того ж, мають ряд побічних ефектів, які обмежують їх вико-

ристання (З.А. Суслина, І.Н. Смирнова и др., 2003; М.Д. Машковский, 2006). Ці дані свідчать про те, що одним з головних завдань сучасної фармакології є пошук більш ефективних та безпечних речовин із церебропротекторною дією, які б могли стати основою для створення нових лікарських засобів. Пошук таких речовин сьогодні ведеться серед різних класів природних та хімічних сполук (Н.А. Хайлов, 2003; З.А. Суслина, І.Н. Смирнова и др., 2003). У цьому відношенні нашу увагу привернули похідні 4-хіназолону, яким притаманна антистресорна активність (І.Ф. Беленічев та ін., 2006). Для дослідження взято нове похідне 4-хіназолону з лабораторним шифром Х-1.

Метою даного дослідження було оцінити церебропротекторну дію Х-1 порівняно з кавінтоном та емоксипіном на моделі ГПМК.

Експерименти виконано на 40 нелінійних щурах обох статей масою 160-180 г, поділених на 4 групи по 10 тварин у кожній: 1-ша – контрольні тварини з ГПМК без лікування; 2-га – тварини з ГПМК, яким попередньо вводили Х-1 (20 мг/кг); 3-тя і 4-та групи – тварини з ГПМК, яким попередньо вводили, відповідно, емоксипін (10 мг/кг) та кавінтон (5 мг/кг). Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно через 1 год до моделювання ГПМК. ГПМК моделювали шляхом двосторонньої перев'язки сонних артерій, лігатури під судини підводили за умов каліпсолового наркозу, затягування проводили через добу при вільній поведінці тварин.

Встановлено, що за 1 год спостереження у групі контрольних щурів загинуло 30 %, тоді як у групах тварин, яким вводили досліджувані речовини, летальність не відмічалась. На 8 год спостереження загинуло 100 % контрольних тварин, а у 2-й, 3-й та 4-й групах летальність склала, відповідно, 80, 10 та 60 %, на 12 год – 90, 20, 90 %. Через добу в 2-й та 3-й групах загинуло 90 та 60 % щурів, у 4-й групі загинули всі тварини. Таким чином, оцінюючи отримані дані, можна відмітити, що похідному 4-хіназолону сполуці Х-1 (20 мг/кг), як і емоксипіну (10 мг/кг), та кавінтону (5 мг/кг) притаманна церебропротекторна дія, що проявляється зниженням показника летальності тварин з ГПМК.

АНТИОКСИДАНТ ЦЕРУЛОПЛАЗМІН ТА ПІДБІР ЙОГО ДОЗИ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

А.В. Нечай

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

Гостра ниркова недостатність, незважаючи на сучасні методи лікування, залишається одним з найбільш невідкладних станів і супроводжується високою летальністю. На сьогодні на першому місці – методи терапії ендogenous речовинами чи їх заміниками з метою уникнення ускладнень. Більшість патологічних процесів у тканинах пов'язані з руйнівною дією вільних радикалів кисню. Тому все частіше з метою корекції ниркової недостатності використовують антиоксиданти, а звідси виникає інтерес до вивчення впливу ендogenous антиоксиданта церулоплазміну на функціональний стан нирок при гострій нирковій недостатності за умов експерименту.

Досліди проведено на статевозрілих білих щурах-самках масою 150-200 г. Гостру ниркову недостатність (ГНН) у щурів викликали шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 50 % розчину гліцерину в дозі 10 мг/кг, що супроводжувалось зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, абсолютної, дистальної, проксимальної реабсорбції іонів натрію, в сечі виявлено зростання концентрації креатиніну, білка, іонів калію.

Встановлено, що в основі первинного пошкодження проксимального відділу нефрону при гліцериновій нефропатії лежить рабдоміоліз із подальшим перевантаженням цього відділу ниркових каналців білком – міоглобіном, про що свідчить наявність крові в сечі. Це, у свою чергу, викликає активацію системи ренін-ангіотензин-альдостерон через загрозу втрати іонів натрію із сечею. У результаті активації цієї системи мають місце спазм приносячої артеріоли та розвиток ретенційної азотемії, що супроводжується збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові. Підтвердженням формування цих патогенетичних механізмів при гліцериновій нефропатії є зниження діурезу та швидкості клубочкової фільтрації через 24 год після введення гліцерину. Вторинно-

© А.В. Нечай, 2007.

ішемічні зміни в кірковій ділянці нирок, ймовірно, супроводжуються активацією перекисного окиснення ліпідів за гіпоксантин-ксантин-оксидазним механізмом, що і викликає вторинне пошкодження проксимального каналця, який, як відомо, є більш чутливим до активації цих реакцій порівняно з дистальним відділом нефрону. На це вказує зниження абсолютної та проксимальної реабсорбції іонів натрію. У сечі виявлено зростання концентрації білка внаслідок гальмування його проксимальної реабсорбції. Зниження дистальної реабсорбції іонів натрію свідчить також про дисфункцію цього відділу нефрону при гліцериновій нефропатії.

Церулоплазмін вводили внутрішньоочеревинно через 30 хв після розвитку ГНН в дозі: 1-ша група – 3 мг/кг; 2-га – 4 мг/кг; 3-тя – 5 мг/кг; 4-та – 6 мг/кг; 5-та – 7 мг/кг; а також КНН, КП, ЧК. Через 24 год вивчали функцію нирок в усіх групах за умов водного навантаження індукованого діурезу, якого досягали шляхом введення у шлунок через зонд водопровідної води, підігрітої до 37 °С, маса якої дорівнювала 5 % маси тіла щура. Сечу збирали через 2 год після водного навантаження. У процесі експерименту досліджували екскреторну функцію нирок (діурез, швидкість клубочкової фільтрації). Проводили біохімічні дослідження крові й сечі: визначали концентрацію креатиніну в плазмі крові та сечі, екскрецію білка, іонорегульовальну функцію нирок (показники ниркового транспорту та концентрацію в сечі й крові іонів калію і натрію, абсолютну та відносну реабсорбцію іонів натрію, проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію та кліренс без натрієвої води), кислотовидільну функцію нирок (зміну рН сечі, виділення титрованих кислот, аміаку й активних іонів натрію).

У ході експерименту було встановлено, що церулоплазмін в дозі 7 мг/кг є найбільш ефективним для корекції функціонального стану

нирок при ГНН: діурез та швидкість клубочкової фільтрації зростали в кожній наступній групі тварин під впливом церулоплазміну в дозі від 3 до 7 мг/кг. Концентрація креатиніну в плазмі крові та сечі знижувалась на фоні зменшення протеїнурії. Поліпшення іонорегулювальної функції нирок характеризувалось зниженням ниркового транспорту іонів натрію і калію. Абсолютна та відносна реабсорбція іонів натрію також зростала в кожній наступній групі.

Застосування антиоксиданта церулоплазміну зменшувало вторинне пошкодження проксимального канальця. Однак при його використанні слід враховувати розвиток вторинної ішемії нирок, оскільки за умов

гліцеринової нефропатії препарат може бути доставленим до пошкодженого канальця в недостатній кількості через зниження ступеня ниркового кровотоку.

Таким чином, введення церулоплазміну значно послаблює нефротоксичну дію гліцерину та сприяє ліквідації синдрому ГНН; основою нефропротекторної дії церулоплазміну є підвищення швидкості клубочкової фільтрації, що зменшує реальну азотемію та протеїнемію; церулоплазмін є перспективним нефропротекторним засобом при ГНН, яка виникає внаслідок токсичного ураження паренхіми нирок; препарат можна застосовувати з профілактичною та лікувальною метою.

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

ДИНАМІКА ЗМІН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

С.П. Пасевич, І.І. Заморський

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

Гіпоксія є тим значущим фізіологічним і патологічним чинником, з яким людина стикається впродовж усього свого життя (Г.І. Ходоровський, 2006). Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в патогенезі розвитку гіпоксії не викликає сумніву, адже саме утворення та накопичення як первинних, так і кінцевих продуктів ПОЛ, що проявляють виражену мембранопшкоджувальну дію, лежать в основі порушення функції мембранозв'язувальних ферментів, дезорганізації роботи клітини і, в кінцевому результаті, її загибелі (Л.В. Савченкова, 1998). При цьому роль нирок в розвитку компенсаторних реакцій при гіпоксії залишається нез'ясованою.

Метою даної роботи було вивчити стан окремих показників, які характеризують прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у нирках за умов впливу екзогенної хронічної гіпобаричної гіпоксії в динаміці її розвитку.

Досліди проводили на 60 білих лабораторних безпородних щурах-самцях репродуктивного віку середньою масою 150-170 г. Використовували модель хронічної гіпобаричної гіпоксії, яка певною мірою наближена до фізіологічної гіпоксії і включала: гіпобаричну гіпоксію в проточній барокамері, викликану шляхом розрідження повітря до величини, що

відповідає висоті 4000 м над рівнем моря зі швидкістю "підйому" 0,4 км/хв. На цій висоті тварин утримували впродовж 2 год щоденно протягом 1, 2, 3 або 4 тижнів. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах нирок визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а про активність глутатіонпероксидази (ГП) судили за кількістю окисненого глутатіону (І.Ф. Мещишен, 1991). Було отримано такі дані: вміст продукту ПОЛ – МДА з подовженням дії хронічної гіпоксії зростав (на 1-му тижні збільшився в 1,9 раза, на 2-му – в 1,7 раза, на 3-му – в 1,5 раза, на 4-му тижні – в 2 рази) порівняно з контролем. Водночас активність антиоксидантного ферменту – ГП поступово знижувалась. На 1-му тижні залишалась без змін, на 2-му – зменшилась в 1,3 раза, на 3-му – в 1,8 раза, на 4-му дещо збільшилась до показників 2-го тижня – в 1,3 раза.

Отже, з подовженням дії хронічної гіпоксії спостерігається погіршення стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що особливо стало помітно на 3-му тижні експериментального дослідження. Отримані результати підтверджують значимість подальшого вивчення антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу нирок за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії.

ВПЛИВ БЛОКУВАННЯ ЦОГ-2 НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА ВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ В ТОВСТІЙ КИШЦІ ЩУРІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 1 ТИПУ

О.І. Децик, О.Я. Склярів

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Розвиток діабету 1 типу супроводжується підвищенням процесів ліпопероксидації та змінами активності ензимів антиоксидантного захисту. При розвитку оксидативного стресу та гіперглікемії зростають експресія циклооксигенази і, відповідно, біосинтез ендогенних простагландинів, внаслідок чого змінюються процеси секреції, моторики та всмоктування в товстій кишці.

Метою даного дослідження було визначення характеру змін процесів ліпопероксидації, активності ензимів антиоксидантного захисту та вмісту оксиду азоту за умов цукрового діабету і при блокуванні ЦОГ-2 целекоксибом.

Дослідження виконано на 26 білих щурах відповідно до міжнародних норм роботи з лабораторними тваринами. Цукровий діабет моделювали шляхом введення стрептозоцину в дозі 70 мг/кг. Було проведено дві серії досліджень: перша – тварини з цукровим діабетом, друга – тварини з цукровим діабетом, в яких протягом двох тижнів блокували ЦОГ-2 шляхом перорального введення целекоксибу в дозі 10 мг/кг. Процеси ліпопероксидації оцінювали визначаючи вміст малонового діальдегіду (МДА) (Р.А. Тимирбулатова,

Е.И. Селезнева, 1981), активність ензимів антиоксидантного захисту – на основі визначення рівня СОД (Костюк, Потапович, Ковалева, 1990) та каталази (В.Б. Королюк, 1991), вміст оксиду азоту – з використанням реактиву Грися (L.C. Green, 1982; H.H.W. Schmidt, 1995). Результати оброблено методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

Цукровий діабет супроводжувався змінами у слизовій оболонці товстої кишки процесів ліпопероксидації та активності ензимів антиоксидантного захисту: вміст МДА зростав на 42 %, концентрація NO – на 33 %, активність СОД – на 79 %. При блокуванні ЦОГ-2 відзначено зменшення вмісту МДА на 19 %, активності СОД – на 58 %, каталази – на 23 %, а також відзначалась тенденція до зниження вмісту NO (на 10 %) порівняно з тваринами з цукровим діабетом.

Отже, блокування ЦОГ-2 і, відповідно, синтезу ендогенних простагландинів у тварин з цукровим діабетом 1 типу зменшує процеси ліпопероксидації та проявляє тенденцію до зниження активності NO-синтази. При цьому активність СОД та каталази знижується. Ендогенні простагландини при цукровому діабеті беруть участь у розвитку патогенетичних порушень.

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ УЧАСТІ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ МЕСЕНДЖЕРНИХ СИСТЕМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ МІОКАРДА

М.В. Зарицька, Ю.І. Губський

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

Одним із основних патогенетичних механізмів у розвитку патології міокарда є гіпоксія, що виникає внаслідок недостатнього забезпечення серцевого м'яза та клітин кровоносних судин киснем і призводить до утворення надлишку активних форм кисню (АФК), зокрема вільних радикалів, які спричиняють порушення структури та функцій клітин міокарда, переважно ліпідного бішару та білкових компонентів мембранних каналів. Порушення цілісності біомембран внаслідок активації ліпопероксидації зумовлює порушення структурної цілісності та функціональної здатності кардіоміоцитів (М.В. Біленко, 1989; К.М. Амосова, Ю.І. Губський та ін., 2005).

Хімічно активний оксид азоту (NO^{\cdot}), що в нормі утворюється в невеликій кількості, зокрема в клітинах ендотелію та тромбоцитах, внаслідок дії гемзалежного ферменту ендотеліальної конститутивної NO-синтази (eNOS III), є, за фізіологічних умов, потужним вазодилататором, антиагрегаційні та антигіпертензивні властивості якого пов'язані з прямою стимуляцією розчинної гуанілатциклази (ГЦ), і виступає хімічним сигналом до дезагрегації тромбоцитів. З іншого боку, накопичення АФК та NO^{\cdot} спричиняє, через стимуляцію MAP-кі-

назного каскаду, комплекс клітинно-молекулярних подій, що призводять до загибелі тваринних клітин некротичним або апоптотичним шляхом (Ю.І. Губський, І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький та ін., 2007).

У попередніх дослідженнях було показано шкідливу роль надлишкової продукції оксиду азоту (NO^{\cdot}) за умов експериментального цукрового діабету в щурів, пов'язану з активацією індукцибельної NO-синтази (iNOS II) та збільшенням кількості NO^{\cdot} , який при взаємодії з АФК, зокрема супероксиданіоном, та синглетним киснем утворює ще більш потужний цитотоксичний радикал пероксинітрилу (ONOO^{\cdot}). У даній роботі представлено результати досліджень, що свідчать про накопичення АФК та хімічно активного пероксинітрилу в міокарді та клітинах крові за умов оксидативного стресу в щурів, що супроводжується пероксидацією мембранних структур, накопиченням в субклітинних структурах міокарда іонів кальцію та розвитком ультраструктурних змін в кардіоміоцитах. Попереднє введення антиоксидантів, зокрема α -токоферолу і синтетичних сполук метаболітної та антигіпоксичної дій, зменшує ступінь пошкодження клітин за умов експериментального ураження міокарда.

ЗАХИСНА АКТИВНІСТЬ РЕКСОДУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

К.А. Посохова, О.З. Яремчук

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Роль системи оксиду азоту (NO) у патогенезі пошкодження печінки при гострому панкреатиті (ГП) вивчено недостатньо, а шляхи його фармакологічної корекції потребують подальшого вдосконалення. Метою даного дослідження було вивчення впливу блокатора індукцибельної NO-синтази аміногуанідину (АГ) та перехоплювача супероксиданіон-радикала – препарату "Рексод" (Р) на стан печінки при гострому експериментальному панкреатиті (моделювали шляхом одноразового інтраперитонеального введення L-аргініну в дозі 2 г/кг маси тварини). АГ та Р вводили внутрішньочеревинно, відповідно, по 10 та 0,05 мг/кг маси тіла за 24 і 12 год до і через 3 год після моделювання патології. Біохімічні дослідження у гомогенатах тканини печінки проводили через 6 год після введення L-аргініну.

Встановлено, що при ГП у печінці відбувалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчило підвищення вмісту ТБК-активних продуктів (ТБП) на 64 % та гідроперексидів ліпідів (ГПЛ) на 107 %. Поряд із цим, спостерігалось пригнічення системи антиоксидантного захисту: зниження активності супероксиддисмутази (СОД) на 59 %, каталази та відновленого глутатіону (ВГ) – на 54 та 30 % відповідно. Ці зміни відбувались на

тлі активації у печінці синтезу NO, про що опосередковано свідчило зростання вмісту його стабільного метаболіту – нітрит-аніона (NO_2^-) на 45 %. Одночасно знижувалась активність мітохондріальних сукцинатдегідрогенази (СДГ) та цитохромоксидази (ЦХО) – на 17 і 28 % відповідно. При введенні Р у печінці відмічено зниження активності процесів переокиснення мембранних ліпідів: вміст ТБП та ГПЛ зменшився, відповідно, на 35 % та 31 % на тлі зниження вмісту NO_2^- на 22 %. Зросли активність СОД, каталази та вміст ВГ на 95, 86 та 21 % відповідно порівняно з контрольною патологією (ГП). На фоні застосування АГ у печінці зареєстровано нормалізацію рівня NO_2^- , зменшення вмісту ТБП і ГПЛ, відповідно, на 29 і 20 %, зниження активності СОД на 28 %, зростання активності каталази на 49 % та ЦХО на 29 %. Рівень смертності тварин при ГП становив 40 %, в групах з Р та АГ – 10 та 20 % відповідно.

Таким чином, рексод та аміногуанідин зменшують рівень летальності при гострому експериментальному панкреатиті, у печінці відновлюють стан системи прооксиданти-антиоксиданти, активують енергозабезпечувальні процеси в мітохондріях, відновлюють рівень синтезу оксиду азоту.

РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

К.А. Посохова, О.О. Чернухіна

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Відомо, що головною причиною високої смертності пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) є судинні ускладнення (E. Standl et al., 1996; A. Ефимов и др., 2004), в основі розвитку яких лежить ендотеліальна дисфункція (ЕД). ЕД є результатом дії комплексу факторів (гіперглікемії, гіпертензії, дисліпідемії). За фізіологічних умов під впливом інсуліну відбувається регуляція синтезу NO в ендотелії. Сьогодні ЦД розглядають як стан генералізованої недостатності NO (R. Komers, Sh. Anderson, 2003). Патогенез ЕД та судинних ускладнень при ЦД включає порушення сигнальної транскрипції, субстратної біодоступності та вивільнення NO, зростання деградації NO активними формами кисню, зниження чутливості гладких м'язів судин до NO та/або збільшене утворення ендотеліальних вазоконстрикторних, прозапальних та протромботичних ейкозаноїдів, які протидіють захисній активності NO (T. Kobayashi, K. Kamata, 2001; R.A. Cohen, 2005; E. Stokic et al., 2005; E.H. Akamine, 2006). Активні форми кисню (АФК), особливо O_2^- , при ЦД окиснюють NO, гальмують активність eNOS та простациклін-синтази, утилізацію L-аргініну eNOS з порушенням синтезу NO (P. Pacher et al., 2005; P. Pacher, C. Szabo, 2006), викликають експресію прозапальних протеїнів, провокують утворення кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs), зменшують кількість та реактивність рецепторів NO на гуанілатциклази, що при-

зводить до порушення ендотеліязалежної вазорелаксації (J.P. Stasch et al., 2006). Високочутливим до окиснення під впливом АФК є тетрагідробіоптерин (BH4), знижений рівень якого сприяє роз'єднанню eNOS та зменшенню синтезу NO (M.S. Bitar et al., 2005; E.H. Akamine et al., 2006). Хронічна глікемія та дисліпідемія при ЦД призводять до зменшення рівня eNOS mRNA та eNOS білка, активності eNOS, збільшення нітрузування простациклін-синтази, активації тромбоксану A2 (H. Nie et al., 2006; M.H. Zoi, 2007). Один з механізмів розвитку ЕД при ЦД – збільшення рівня в крові асиметричного диметиларгініну, який є аналогом L-аргініну, ендогенним конкурентним інгібітором NOS (R.H. Boger, 2003, 2006). Доведено позитивний вплив прекурсора NO L-аргініну при порушеннях, які спостерігаються за ЦД: зменшення проявів ЕД, збільшення продукції NO та стимульованого інсуліном захоплення глюкози, зростання біодоступності BH4 для синтезу ендотеліального NO, активності NO-синтази, плазмової концентрації інсуліну. Глутаргін (L-аргініну L-глутамат) у хворих на ЦД покращує якість життя пацієнтів, зменшує глибину метаболічних розладів (O.C. Хухліна, 2003; И.И. Топчий, Г.А. Кордеро, 2005). Необхідні подальші дослідження ролі системи NO у патогенезі ускладнень ЦД та з'ясування можливостей їх корекції за допомогою попередників синтезу NO, зокрема лікарських форм аргініну.

ВПЛИВ АКТИВАТОРА ОПІАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ ДАЛАРГІНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСУ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ В ПОШКОДЖЕНОМУ АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

М.Р. Хара, Г.С. Сатурська

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

За даними ВООЗ, патологія серцево-судинної системи залишається найактуальнішою проблемою сучасної медицини, адже ця група захворювань продовжує домінувати в статистичних звітах про смертність та інвалідизацію працездатних людей. Одним із шляхів вирішення проблеми профілактики та лікування найтяжчих ускладнень патології серця є дослідження препаратів, що змінюють активність регуляторних систем. В останні роки все більша увага приділяється дослідженню ролі опіатної системи в патогенезі некротичних процесів у серці. Проте статевий аспект цієї проблеми залишається невирішеним.

Метою даного дослідження було вивчення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту в серці тварин різної статі в патогенезі пошкодження міокарда адреналіном за умов підвищеної активності опіатних рецепторів (ОР).

Досліди провели на щурах-самцях і самках масою 190-210 г. Некротичний процес (НП) в міокарді викликали введенням кардіонекрозогенної дози адреналіну. Спостереження проводили на 1 та 24 год експерименту. Як активатор ОР використовували даларгін (ДАЛ) – синтетичний аналог лей-енкефаліну,

який вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до моделювання НП. Активність ПОЛ оцінювали за вмістом в міокарді шлуночків дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), активність антиоксидантної системи (АОС) – за вмістом SH-груп, активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КАТ).

Результати дослідів показали, що за застосування ДАЛ приріст ДК та МДА в динаміці некротизування міокарда був більшим у самців, ніж у самок. Антиоксидантний захист проявився суттєвою активацією СОД на обох етапах експерименту, а КАТ – лише на 1 год НП. Суттєво за даних умов збільшувався вміст SH-груп. Дана динаміка була також інтенсивнішою у тварин жіночої статі.

Таким чином, застосування даларгину як активатора опіатних рецепторів показало кардіопротекторні властивості препарату, які проявлялися значною активацією системи антиоксидантів за умов пошкодження міокарда адреналіном. Більш інтенсивний ефект препарату в організмі самок, порівняно із самцями, свідчить про модулюючу роль опіатних рецепторів у регуляції функцій і метаболізму міокарда, що потребує продовження досліджень, зокрема тих, що відображають автономну регуляцію органа.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ НА СТУПІНЬ ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ АДРЕНАЛІНОМ У САМЦІВ І САМОК ЗІ ЗБЕРЕЖЕНИМИ ТА ВИДАЛЕНИМИ ГОНАДАМИ

М.Р. Хара, В.Є. Пелих, А.М. Дорохіна, Г.О. Хара

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що захворювання серця, які ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії. Актуальність проблеми визначається урбанізацією життя, зростанням ролі стресу як фактора ризику та застосуванням нових методів лікування патології серця, які не дають бажаних результатів. Важливим фактором перебігу та наслідків патології серця є стан автономної нервової системи. Позитивному завершенню змін в міокарді, що виникають на основі гіпоксії чи ішемії, сприяє активація холінергічної ланки автономної регуляції або відносно переважання тонулу блукаючого нерва. Проте сьогодні недостатньо вивчено статевої особливості холінергічних механізмів при формуванні пристосувальних реакцій серця за умов некротизування.

Метою даного дослідження було вивчення впливу речовин холінорецепторної дії на ступінь некротичного пошкодження міокарда адреналіном у тварин різної статі та визначення впливу гонадектомії на перебіг некротичного процесу в міокарді.

Досліди провели на статевозрілих щурах-самцях і самках з урахуванням основних засад біоетики. Некротичне пошкодження міокарда викликали введенням некрозогенної дози адреналіну. Модулювання перебігу некротичного процесу в серці проводили шляхом попереднього введення холіноміметика карбахоліну та холіноблокатора атропіну. Ступінь некрозоутворення міокарда шлуночків оцінювали за даними морфометрії.

Проведені дослідження показали, що на 1 та 24 год після введення кардіонекрозогенної дози адреналіну кількість некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків самців була більшою. Ця відмінність становила, відповідно, 54,7 та 91,9 %. Гонадектомія суттєво не вплинула на інтенсивність структурного пошкодження шлуночків самців, але сприяла інтенсивнішому некротизуванню кардіоміоцитів шлуночків самок та нівелюванню різниці між тваринами різної статі.

© М.Р. Хара, В.Є. Пелих, А.М. Дорохіна, Г.О. Хара, 2007.

Карбахолін проявив кардіопротекторний ефект. У самців на 1 та 24 год розвитку некротичного процесу відсоток зруйнованих кардіоміоцитів зменшився, відповідно, в 1,7 та 1,9 раза, а у самок – в 2,7 та 2,4 раза. Кількість пошкоджених клітин у гонадектомованих особин була значно більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, що свідчило про зниження кардіопротекторного ефекту карбахоліну. В гонадектомованих самців кількість некротизованих кардіоміоцитів на 1 та 24 год досліджу була більшою на 33,9 та на 54,8 %, ніж в особин зі збереженими гонадами, а в самок – у 2,3 та у 3,2 раза відповідно.

Застосування атропіну в групі тварин зі збереженими гонадами сприяло збільшенню ступеня пошкодження міокарда адреналіном. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів зріс у самців на 1 та 24 год досліджу, відповідно, на 54,5 та 90,1 %, а у самок – в 4,5 та 5,2 раза. У гонадектомованих особин ступінь некротичних змін за застосування атропіну виявився значно меншим, ніж у групі тварин, яким не проводили гонадектомію, особливо це стосувалося самок. За даних умов відмінність між тваринами різної статі за ступенем некротичного пошкодження серця суттєво зменшилася, що свідчило про зниження чутливості холінорецепторів.

Проведені дослідження дозволили зробити такі висновки:

1. Карбахолін запобігає, а атропін сприяє пошкодженню міокарда адреналіном, особливо у самок.

2. Більша залежність інтенсивності некротизування серця самок від вихідної активності холінорецепторів доводить більшу чутливість холінорецепторів міокарда особин жіночої статі.

3. Гонадектомія зменшує здатність холіноміметика карбахоліну та холіноблокатора атропіну впливати на ступінь некротичного пошкодження серця адреналіном. Зменшення активності цих препаратів, що виявляють, головним чином, у гонадектомованих самок, свідчить про зниження чутливості холінорецепторів і доводить більшу залежність їх стану від рівня естрогенів.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИРАЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ТА АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПОШКОДЖЕНОМУ АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦІ СТАРИХ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

М.Р. Хара, А.А. Лепявко

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Захворювання серцево-судинної системи залишаються однією з основних причин смертності у більшості країн світу. Особливо небезпечним їх перебіг є за умови розвитку некротичних змін у міокарді, які супроводжуються, як відомо, розладами метаболізму і цитолізом. Важливо, що частка населення похилого віку в розвинутих країнах прогресивно збільшується, а це визначає актуальність даної проблеми. На сьогодні встановлено, що в процесі старіння та згасання функцій статевих залоз кількість жінок, які страждають від серцево-судинних захворювань, суттєво зростає і так звана "жіноча перевага" за даним показником нівелюється. Попри значну кількість проведених наукових досліджень, спрямованих на вивчення патофізіологічних механізмів розвитку некрозу міокарда, недостатньо розкрита роль месенджерних систем, зокрема таких, що реалізують свої ефекти через статеві гормони, нейромедіатори й універсальну систему регуляції з участю оксиду азоту.

Метою даного дослідження було проведення порівняльного аналізу інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та концентрації нітрит-аніона в міокарді старих тварин різної статі за умов некротичного пошкодження міокарда.

Досліди провели на старих щурах-самцях і самках з урахуванням основних засад біоетики. Некротичне пошкодження міокарда викликали введенням некрозогенної дози адреналіну гідротартрату з розрахунку 1 мг/кг. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів вивчали за динамікою вмісту ТБК-активних продуктів (ТБК), активність антиоксидантного захисту – за активністю каталази (КАТ), системи оксиду азоту – за вмістом нітрит-аніона в міокарді шлуночків досліджуваних тварин.

Проведені дослідження показали, що у серці контрольних старих самців вміст ТБК був в 1,7 раза більшим, ніж у самок. Моделювання некротичного процесу в міокарді старих щурів викликало загибель частини з них. Смертність в групі старих самців становила 5 %, в групі

© М.Р. Хара, А.А. Лепявко, 2007.

старих самок – 15 %. Розвиток некротичного процесу супроводжувався достовірним накопиченням продуктів ліпопероксидації, що спостерігали як на 1, так і на 24 год після введення адреналіну. Інтенсивність даного процесу була більшою у самок, що знівелювало вихідну відмінність між тваринами різної статі.

Реакція антиоксидантної системи старих самців і самок відрізнялася. Зокрема, активність КАТ в міокарді старих самок на 1 год досліджування зменшувалася, а до 24 год сягала контрольної величини. Реакція серця старих самців на пошкодження адреналіном була протилежною. На 1 год спостереження спостерігалось суттєве збільшення активності КАТ, а на 24 год показник відновився. При цьому на 1 год токсичної дії адреналіну активність КАТ в міокарді шлуночків старих самців була в 3,25 раза більшою, ніж у старих самок, що свідчило про інтенсивнішу протекцію серця особин чоловічої статі на етапі початкових змін у серці.

Реакція системи оксиду азоту за показником вмісту нітрит-аніона в міокарді шлуночків проявилася зростанням концентрації даного метаболіту в старих тварин обох статей. Динамічний пік цього показника спостерігали лише на 1 год експерименту. Відмінностей між старими тваринами різної статі не було.

Висновки. 1. Моделювання некротичного процесу в серці старих тварин шляхом введення некрозогенної дози адреналіну викликає більшу смертність серед самок.

2. Ступінь накопичення продуктів ліпопероксидації суттєво не залежить від статі старих тварин.

3. Розвиток некротичного процесу в серці старих самців викликає активацію антиоксидантного захисту вже на початкових етапах патологічного процесу, тоді як у самок виникають ознаки депресії даної системи захисту.

4. Некротичне пошкодження міокарда старих тварин спричиняє активацію системи оксиду азоту з наступним зростанням вмісту нітрит-аніона й аналогічне за ступенем прояву в старих тварин обох статей.

ВМІСТ БІЛКА І ПОКАЗНИКИ АМІНОТРАНСФЕРАЗ У ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ

І.П. Кузьмак, І.Я. Криницька

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Упродовж останніх 30 років щороку на території України реєструється від кількох сотень до кількох тисяч випадків гострих отруєнь грибами, які, за показниками тяжкості перебігу та кількості фатальних наслідків, посідають провідне місце серед усіх небактеріальних харчових отруєнь. Найбільш небезпечними є отруєння грибами роду *Amanita*, що містять у собі дві групи токсинів: фаллотоксини та аманітатоксини. За даними різних авторів, у разі отруєння блідою поганкою летальність становить від 60 до 85 % у хворих, які не зверталися за медичною допомогою або зверталися запізно (на 2-3 добу з моменту отруєння), та 15-30 % у хворих, яким медичну допомогу надавали своєчасно.

Центральне місце в механізмі токсичної дії блідої поганки займають порушення білкового обміну. Тому як референтні характеристики тяжкості отруєння нами були використані такі біохімічні показники, як концентрація білка в сироватці крові й гомогенаті печінки та активність амінотрансфераз в сироватці крові.

Інтоксикацію у статевонезрілих щурів викликали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення екстрактів блідої поганки (H. Wieland, R. Hallermayer, 1941) в дозі 85 мг/кг

маси тіла ($1/2 LD_{50}$). Піддослідних щурів поділили на дві групи: 1-ша – інтактні; 2-га – уражені блідою поганкою. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом через 24 год від моменту ураження.

У крові тварин інтактної групи активність АсАТ становила ($0,42 \pm 0,05$) ммоль/год·л, а АлАТ – ($0,6 \pm 0,09$) ммоль/год·л. Введення отрути призвело до зростання активності трансаміназ через 24 год на 12 та 32 % відповідно. Концентрація білка в сироватці крові складала ($70,15 \pm 4,3$) г/л у контрольних тварин і підвищилась на 15 % в уражених щурів через 24 год від моменту ураження. Щодо вмісту білка в гомогенаті печінки, то в отруєних блідою поганкою тварин він зменшився на 20 % і становив 44,6 г/кг.

Отже, отрута блідої поганки призводила до достовірного підвищення активності АлАТ, АсАТ, концентрації загального білка в сироватці крові, а також зниження вмісту загального білка в гомогенаті печінки.

Ці результати експериментальних досліджень підтверджують дані про цитотоксичну дію отрути блідої поганки, яка проявляється пригніченням синтезу білка й активності клітинних ферментів.

РАДІОІНДУКОВАНА ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЛІМФОЦИТІВ ЩУРІВ

Л.С. Старикович, Л.О. Дацюк, Н.І. Климишин, У.В. Старанко,
О.В. Трикуленко, Г.Я. Клевета, Р.С. Стойка
Львівський національний університет імені Івана Франка

Іонізуюче випромінювання низької інтенсивності зараз розглядають як безсенсорний подразник, що не сприймається рецепторами організму і може призводити до деструктивних ефектів на будь-якому рівні організації живих організмів. Разом із тим, О.М. Кузінім та ін. відмічений радіаційний гормезис, як наслідок стимулювальної дії іонізуючої радіації, що, однак, на думку Б.Н. Ільїна, не можна розглядати як корисний або нешкідливий вплив. Стимулювальні ефекти були виявлені також у системі імунного нагляду за опромінення дозами від 1 до 16 сГр на добу (Д.З. Шибкова, О.В. Аклєєв). Проте в дослідженнях О.Б. Бурлакової та ін. показаний бімодальний характер дії іонізуючих випромінювань з проявом істотніших радіаційних ефектів за менших поглинутих доз.

У ході досліджень, проведених нами, було встановлено, що у разі хронічного рентгенівського опромінення білих безпородних щурів масою 140-180 г на рентгенівському апараті РУМ-17 щодобовою дозою 0,258 мКл/кг протягом 30 діб достовірно збільшувалась окисна модифікація білків лімфоцитів периферичної крові, починаючи з 20-ї доби. Наближення до рівнів контролю спостерігалось лише через місяць після закінчення опромінення тварин. Окисну модифікацію білків, імовірно,

спричиняють активні метаболіти кисню (АМО), що продукуються як неензиматично, так і з участю ензимів. Досліджуваний нами вміст пероксиду гідрогену не виходив за межі контрольних значень, однак активність каталази на 10-ту, 30-ту та 60-ту доби експерименту достовірно зростала за низької активності глутатіонпероксидази. Отже, за даних умов підтримання на низькому рівні пероксиду гідрогену забезпечувалось значною мірою каталазою, а органічні пероксиди накопичувались внаслідок низької пероксидазної активності. Вірогідне зменшення ефектів радіоіндукованого супероксиданіона можливе за активації супероксиддисмутази на 30-ту і 40-ву доби, що, однак, не знижувало показників окисного пошкодження білків. Серед інших АМО вирізнялись радикал гідропероксиду й ОН-радикал, які прямо або опосередковано знешкоджувались з участю глутатіонредуктази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Нами виявлено, що рівні окисної модифікації білків і активність згаданих ензимів загалом мали від'ємну кореляцію. Особливо чітко цей зв'язок виявлено на 20-ту і 40-ву доби експерименту. Отже, за досліджених доз радіації адаптаційні властивості організму щурів обмежені: у лімфоцитах периферичної крові знешкодження АМО досягається лише частково, наслідком чого є зростання окисної модифікації білків.

УДК 615.244:615.322:616.36-002

ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ,
ОТРИМАНОГО З ГИЧКИ БУРЯКА ЗВИЧАЙНОГО – БЕВУГЕПАТИНУЛ.М. Вороніна, І.В. Сенюк, К.В. Стрельченко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

У роботі досліджено вплив бевугепатину – екстракту, отриманого з гички буряка звичайного, на деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки та активність маркерних ферментів цитолізу в сироватці крові щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту. Встановлено, що бевугепатин має виражені антиоксидантні властивості, що полягають у його здатності блокувати процеси перекисного окиснення ліпідів та нормалізувати стан антиоксидантної системи захисту в печінці щурів при гострому тетрахлорметановому гепатиті. Досліджуваний екстракт володіє високою гепатопротекторною активністю, яка, очевидно, пов'язана з його антиоксидантними властивостями.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бевугепатин, антиоксидантно-прооксидантний статус, антиоксидантна активність, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система захисту, гепатопротекторна активність.

ВСТУП. Активація процесів вільнорадикального окиснення та порушення балансу в системі "антиоксиданти-прооксиданти" відіграють провідну роль у патогенезі багатьох захворювань, зокрема печінки [1, 4, 5, 7, 12]. У зв'язку з цим, використання антиоксидантів для лікування як гострих, так і хронічних захворювань печінки є перспективним напрямком сучасної фармакотерапії [4, 9, 10]. У наших попередніх дослідженнях було встановлено, що екстракт бевугепатин, отриманий з гички буряка звичайного, має високу антиоксидантну активність, що полягає у його здатності пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) як *in vitro*, так і *in vivo*. Останнє дає можливість припустити наявність у зазначеного екстракту гепатопротекторної активності.

Метою даного дослідження було визначити вплив бевугепатину на деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використовували щурів лінії Вістар масою 120-150 г. Дослідних тварин поділили на групи: групу інтактного контролю; групу контрольної патології (тварини, яким одноразово вводили тетрахлорметан (25 % масляний розчин) у дозі

0,2 мл на 100 г маси тіла); тварини, які за 1 год до введення CCl_4 отримували екстракт бевугепатин у дозі 100 мг/кг (ця доза виявилась найбільш ефективною у наших попередніх дослідженнях); тварини, які за 1 год до введення CCl_4 одержували як референс-препарат α -токоферол у дозі 50 мг/кг маси тіла; тварини, які за 1 год до введення CCl_4 отримували як референс-препарат силібор у дозі 25 мг/кг маси тіла. Щурів брали в дослід через добу після введення CCl_4 [2]. Дослідження проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Об'єктом дослідження були печінка та сироватка крові тварин. Вміст ТБК-реактивних продуктів визначали у гомогенаті печінки за методом [2], активність супероксиддисмутази (СОД) – у постмітохондріальній фракції печінки щурів спектрофотометрично за методом [8], активність каталази – у постмітохондріальній фракції печінки щурів спектрофотометрично за методом [11], вміст відновленого глутатіону – у гомогенаті печінки за методом [6].

З метою оцінки здатності екстракту захищати гепатоцити від пошкодження тетрахлорметаном у роботі досліджували активність

© Л.М. Вороніна, І.В. Сенюк, К.В. Стрельченко, 2007.

маркерних ферментів цитолізу – аланін-аміно-нотрансферази (АлТ) та аспартат-аміно-нотрансферази (АсТ) у сироватці крові дослідних тварин [3].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з отриманих даних (табл. 1), введення тваринам тетрахлорметану призводило до значного порушення антиоксидантно-прооксидантного статусу. Так, вміст ТБК-реактивних продуктів у гомогенаті печінки щурів з контрольною патологією зріс у 2 рази відносно значень цього показника в інтакті, що свідчило про активацію процесів ПОЛ у печінці за умов введення CCl_4 .

Ураження печінки тетрахлорметаном є класичною моделлю так званих вільнорадикальних патологій. Відомо, що CCl_4 , завдяки високій ліпофільності й здатності накопичуватись у гідрофобному шарі мембран та активувати процеси ПОЛ, порушує мембранні структури, що й зумовлює його високу гепатотоксичність. Активація процесів ПОЛ, яка відбувалася за умов нашого експерименту, очевидно, викликала порушення функціонування антиоксидантної системи захисту печінки. Так, згідно з нашими даними, вміст відновленого глутатіону в гомогенаті печінки за введення CCl_4 знижувався в 1,5 рази (див. табл. 1), що, можливо, пов'язано з його інтенсивним використанням в окисних реакціях. Нами також встановлено зростання активності СОД у печінці тварин з контрольною патологією, тоді як активність іншого антиоксидантного ферменту – каталази не змінювалась (див. табл. 1). Активація СОД за умов нашого експерименту, ймовірно, є адаптивною реакцією та спрямована на блокування вільнорадикальних процесів у клітинах. Проте відомо, що зростання супероксиддисмутазної активності, яке не супроводжувалось збільшенням активності каталази, призводило до накопичення у клітинах H_2O_2 , що може бути додатковим фактором активації вільнорадикальних процесів.

Попереднє введення тваринам бевугепатину попереджувало активацію ПОЛ у печінці, а також призводило до нормалізації стану антиоксидантної системи (див. табл. 1). Як видно з наведених даних, введення CCl_4 тваринам, які попередньо отримали бевугепатин, не призвело до збільшення у гомогенаті печінки вмісту ТБК-реактивних продуктів, що свідчило про спроможність досліджуваного екстракту блокувати процеси ПОЛ. Крім того, попереднє введення екстракту запобігало

зменшенню вмісту відновленого глутатіону в печінці щурів, яким вводили тетрахлорметан (див. табл. 1). Активність СОД та каталази у печінці тварин, яких лікували бевугепатином, була нижчою у порівнянні зі значеннями цих показників у тварин з контрольною патологією та інтактними тваринами (див. табл. 1). Останнє, ймовірно, пов'язано з блокуванням вільнорадикальних процесів у клітинах печінки за умов дії досліджуваного екстракту, про що свідчило зменшення вмісту ТБК-реактивних продуктів у печінці тварин, які на фоні CCl_4 отримували бевугепатин (див. табл. 1).

Препарат порівняння α -токоферол діяв так само, як бевугепатин: знижував вміст ТБК-реактивних продуктів у печінці щурів за умов введення тетрахлорметану та запобігав зменшенню вмісту відновленого глутатіону й активації СОД (див. табл. 1). При цьому антиоксидантні властивості бевугепатину не поступалися таким для α -токоферолу, а в деяких випадках навіть перевищували їх. Так, вміст ТБК-реактивних продуктів у печінці щурів, які до введення CCl_4 отримували бевугепатин, був вірогідно нижчим порівняно зі значеннями даного показника у печінці тварин, які одержували α -токоферол (див. табл. 1).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що екстракт бевугепатин має виражені антиоксидантні властивості, що полягають у його здатності блокувати процеси ПОЛ та нормалізувати стан антиоксидантної системи захисту. Антиоксидантна активність досліджуваного екстракту є порівнянною з активністю основного антиоксиданта ліпідної фази – α -токоферолу, а в деяких випадках перевищує її.

Блокування вільнорадикальних процесів у клітині призводить до стабілізації клітинних мембран та захисту від цитолізу при дії пошкоджувальних чинників. З огляду на це, у наступній серії експериментів досліджували вплив бевугепатину на активність основних ферментів цитолізу – АлТ та АсТ у сироватці крові щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Введення тваринам CCl_4 спричиняло зростання у сироватці крові активності АлТ та АсТ у 1,81 й 1,84 рази відповідно (табл. 2), що вказувало на значне пошкодження клітин печінки.

Попереднє введення щурам бевугепатину повністю запобігало зростанню у сироватці крові тварин активності АлТ та частково попереджувало підвищення активності АсТ, спричинене введенням тетрахлорметану (див. табл. 2). Це свідчило про здатність досліджуваного екстракту захищати клітини печінки від

Таблиця 1 – Вплив бевугепатину на деякі показники антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту ($M \pm m$)

| Групи тварин | Показники | | | |
|--|---|--|---|-----------------------------------|
| | Вміст ТБК-реактивних продуктів ^a | Вміст відновленого глутатіону ^b | Супероксид-дисмутазна активність ^c | Каталазна активність ^d |
| Інтактні тварини | 42,6±3,5 | 3,0±0,12 | 89,4±4,67 | 268,6±34,8 |
| Контрольна патологія | 85,7±5,4* | 1,9±0,07* | 106,2±7,37* | 273,2±27,3 |
| Тварини, яких лікували бевугепатином | 27,99±1,8*** | 3,0±0,10** | 60,7±6,36*** | 248,5±31,2* |
| Тварини, яких лікували α -токоферолом | 32,4±4,3** | 2,5±0,12*** | 65,6±9,37** | 247,7±18,9* |

Примітка. а – ммоль/г тканини; b – мкмоль/г тканини; с – ум.од./хв на 1 мг білка; d – мкмоль H_2O_2 /хв на 1 мг білка; * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; ** – $p < 0,05$ відносно тварин з контрольною патологією; *** – $p < 0,05$ відносно тварин, яких лікували α -токоферолом.

Таблиця 2 – Вплив бевугепатину на активність АлТ та АсТ у сироватці крові щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту (ммоль/л сироватки за 1 год, $M \pm m$)

| Групи тварин | Інтактні тварини | Контрольна патологія | Тварини, яких лікували бевугепатином | Тварини, яких лікували α -токоферолом | Тварини, яких лікували силібором |
|----------------|------------------|----------------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| Активність АлТ | 0,11±0,02 | 0,20±0,03* | 0,14±0,02** | 0,12±0,03** | 0,10±0,02** |
| Активність АсТ | 0,39±0,06 | 0,72±0,04* | 0,62±0,03** | 0,50±0,10** | 0,52±0,09** |

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; ** – $p < 0,05$ відносно тварин з контрольною патологією.

пошкодження CCl_4 . При цьому гепатопротекторні властивості бевугепатину є порівнянними з гепатопротекторними властивостями α -токоферолу та силібору (див. табл. 2).

Отримані дані дозволяють зробити висновок про наявність у досліджуваного екстракту – бевугепатину високої гепатопротекторної активності, яка, ймовірно, пов'язана з його антиоксидантними властивостями.

ВИСНОВКИ. 1. Екстракт бевугепатин, отриманий з гички буряка звичайного, здатний

ефективно пригнічувати процеси ПОЛ у печінці щурів за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.

2. Досліджуваний екстракт нормалізує роботу антиоксидантної системи захисту печінки за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту.

3. Досліджуваний екстракт володіє високою гепатопротекторною активністю, яка, очевидно, пов'язана з його антиоксидантними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барсель В.А., Шедрина И.С., Вахляев В.Д. и др. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1998. – № 5. – С. 18-20.
2. Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитической и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств. – К.: ФК МЗ Украины, 1994. – 46 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминный А.И., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальней-
- ших исследований // Патогенез. – 2004. – № 1. – С. 71-86.
5. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В. и др. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // Тер. архив. – 2002. – № 12. – С. 12-15.
6. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. Improved method for the determination of blood glutathione // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – **61**, № 5. – P. 882.
7. Lieber C.S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism // Clin. Chim. Acta. – 1997. – **257** (1). – P. 59-84[Medline].
8. Lund-Olesen K. Superoxide dismutase therapy in degenerative joint disease // Pathology of Oxygen /

Author E.P., ed. – New-York: Academic Press, 1982. – P. 339-353.

9. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part I // *Altern. Med. Rev.* – 1998. – **3**. – P. 410-421.

10. Tran T.L. Antioxidant supplements to prevent heart disease. Real hope or empty hope? // *Postgrad. Med.* – 2001. – **109**. – P. 109-114.

11. Turrens J.F., Crapo J.D., Freeman B.A. Protection against oxygen toxicity by intravenous injection of liposomeentrapped catalase and superoxide dismutase // *J. Clin. Invest.* – 1984. – **73**. – P. 87-95.

12. Viana M., Aruoma O.I., Herrera E. et al. Oxidative damage in pregnant diabetic rats and their embryos // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – **29**. – P. 1115-1121.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ БОТВЫ СВЕКЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ – БЕВУГЕПАТИНА

Л.Н. Воронина, И.В. Сенюк, Е.В. Стрельченко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

В работе исследовано влияние бевугепатина – экстракта, полученного из ботвы свеклы обыкновенной, на некоторые показатели антиоксидантно-прооксидантного статуса печени и активность маркерных ферментов цитолиза в сыворотке крови крыс в условиях острого тетрахлорметанового гепатита. Установлено, что бевугепатин имеет выраженные антиоксидантные свойства, которые заключаются в его способности блокировать процессы перекисного окисления липидов и нормализовать состояние антиоксидантной системы защиты в печени крыс при остром тетрахлорметановом гепатите. Исследуемый экстракт владеет высокой гепатопротекторной активностью, которая, очевидно, связана с его антиоксидантными свойствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бевугепатин, антиоксидантно-прооксидантный статус, антиоксидантная активность, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты, гепатопротекторная активность.

STUDY OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF EXTRACT FROM BEET OVERGROUND PART – BEVUHEPATIN

L.M. Voronina, I.V. Senyuk, K.V. Strelchenko
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

The influence of bevuhepatin – extract from the beet over-ground part, on some parameters of antioxidative-prooxidative status of liver and cytolysis marker enzyme activity in rat blood serum under acute tetrachlormethane hepatitis has been investigated. It has been detected that bevuhepatin, which has strong antioxidative properties, is able to block lipid peroxidation processes and to normalize antioxidative defense system in rat liver under acute tetrachlormethane hepatitis. Investigated extract also has strong hepatoprotective activity, which is evidently connected with its antioxidative properties.

KEY WORDS: bevuhepatin, antioxidative-prooxidative status, antioxidative activity, lipid peroxidation, antioxidative defence system, hepatoprotective activity.

Отримано 27.04.2007 р.

Адреса для листування: Л.М. Вороніна, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ АРНІКИ ЛИСТЯНОЇ (ARNICA FOLIOSA NUTT.)

О.Л. Демидяк, С.М. Марчишин, Л.М. Сіра, Г.Р. Козир

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Проведено вивчення анатомічної будови листка і стебла арніки листяної (*Arnica foliosa* Nutt.). З метою ідентифікації даної сировини встановлено її основні діагностичні ознаки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: арніка листяна, діагностичні ознаки, трава, листки, стебло.

ВСТУП. Рослини роду Арніка здавна широко використовують у народній і науковій медицині та в гомеопатії багатьох країн світу при лікуванні багатьох захворювань. Настій і настоянку арніки застосовують як кровоспинний засіб в акушерській і гінекологічній практиці; як протизапальний і відволікаючий засіб, при карбункулах, абсцесах, забоях; як жовчогінний засіб [3, 5, 7-8]. У межах України поширений червонокнижний вид – арніка гірська (*Arnica montana* L.) [6]. У 80-х роках минулого століття в Україні введена в культуру й успішно культивується на території Західного Поділля арніка листяна (*Arnica foliosa* Nutt.) [1].

На відміну від арніки гірської, в арніки листяної стебло висотою до 70 см, листяне, з чисельними квітковими кошиками із зеленувато-бурою обготкою, діаметром 5-6 см, усі частини рослини опушені. Квітки оранжево-жовтуватого кольору. Листки ланцетоподібні, супротивні, сидячі, дрібнозубчасті, верхівка листової пластинки загострена [2].

На нашу думку, дослідження трави арніки листяної як нової лікарської сировини є перспективним.

Метою даної роботи було вивчити анатомічну будову листків і стебла арніки листяної, виділити їх основні діагностичні ознаки для ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження була трава арніки листяної, вирощена на дослідних ділянках ботанічного саду "Червона калина" Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Траву збирали у липні.

© О.Л. Демидяк, С.М. Марчишин, Л.М. Сіра, Г.Р. Козир, 2007.

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [4] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінісцентного. Мікрофотознімки зроблено фотокамерою D-580 ZOOM /C-460 ZOOM/ X-400.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Стебло. В обрисі стебла округлі. Анатомічна будова пучково-перехідна (рис. 1). Первинну кору складають 1-4 шари пластинчастої колєнхіми, до 10 шарів пухкої хлорєнхіми і крупноклітинна ендодерма. Подекуди зустрічаються вузько-овальні секреторні вмістища.

У центральному циліндрі велику площу займає пухка серцевина. Провідні пучки відкриті, колатеральні, між ними розташована склерифікована парєнхіма. Значну частину флоєми складають первинні склерєнхімні волокна і меншу за площею – тонкостінні елементи. У ксилемі провідних пучків переважають широкопросвітні драбинчасті та пористі судини з простою перфорацією.

Базисні клітини епідерми прозенхімні, тонкостінні. Продихи орієнтовані вздовж осі стебла, овальні, аномоцитного типу, з 5-6 побічними клітинами. Трихоми численні, двох типів: прості й залозисті. Прості покривні волоски (рис. 2) найчастіше мертві, 4-7-клітинні, до верхівки загострені, донизу розширені й мають опуклу підставку із 4-6 товстостінних клітин. Іноді деякі клітини спадаються. Залозисті трихоми з невеличкою головкою і недовгим багатоклітинним, дворядним стебельцем.

Листок. Верхня сторона листової пластинки менше опушена, нижня – значно, особливо по краю пластинки і над жилками (рис. 3). На нижній епідермі багато простих волосків, а

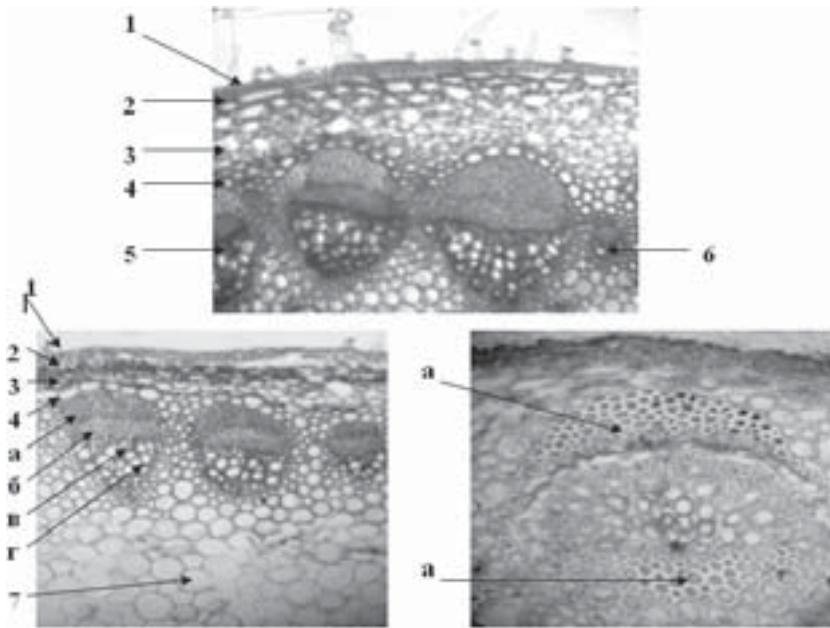


Рис. 1. Поперечні зрізи стебла: 1 – епідерма; 2 – коленхіма; 3 – хлоренхіма кори; 4 – ендодерма; 5 – головні провідні пучки (а – склеренхіма, б – флоема, в – камбій, г – ксилема); 6 – додаткові провідні пучки з міжпучкового камбію; 7 – серцевина.

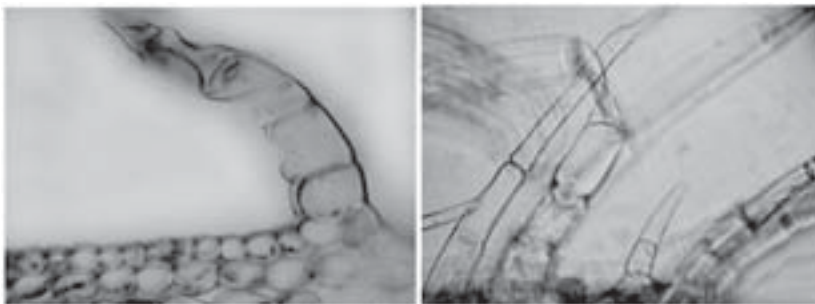


Рис. 2. Епідерма стебла на зрізах.

верхня епідерма містить прості й залозисті трихоми. Прості волоски живі, 2-7-клітинні, загострені, з куполоподібною основою, у місцях зчленування клітин дещо здуті. При обламуванні простих волосків на епідермі залишається їх основа (див. рис. 3). Залозисті волоски з дво- чи багаторядним, коротким чи видовженоциліндричним стебельцем і сферичною 2-клітинною головкою.

Базисні клітини епідерми паренхімні, з тонкими більш або менш звивистими оболонками (див. рис. 3). На нижній епідермі більша щільність овальних продихів аномоцитного типу з 5-7 побічними клітинами епідерми. За анатомічною будовою пластинка листка ізолатеральна (рис. 4). Мезофіл з великими повітряноносними порожнинами. Провідні пучки, як правило, мають 4-5-шарову склеренхімну і паренхімну обкладки. При основі пластинка клиноподібно звужується і несе у виступі один колатеральний судинно-волокнистий пучок (див. рис. 4).

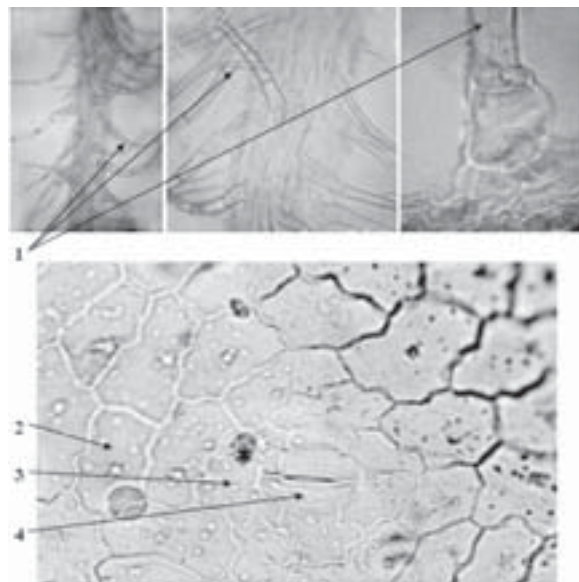


Рис. 3. Верхня епідерма листка:

1 – прості волоски; 2 – клітини епідерми зі звивистими оболонками; 3 – побічні клітини; 4 – продихи аномоцитного типу.

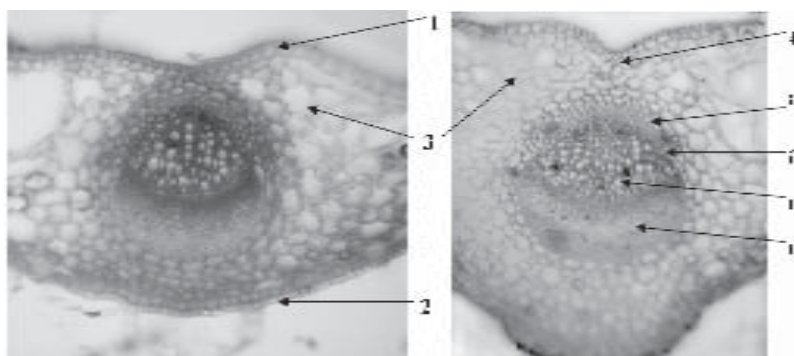


Рис. 4. Поперечні зрізи листової пластинки: 1 – верхня епідерма; 2 – нижня епідерма; 3 – губчастий мезофіл з повітряними порожнинами; 4 – головна жилка: а – паренхімна обкладка; б – склеренхімна обкладка; в – ксилема; г – флоєма.

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено анатомічну будову листка і стебла арніки листяної.

2. Встановлено основні анатомічні діагностичні ознаки листка і стебла арніки листяної.

3. Виявлені мікроскопічні діагностичні ознаки можуть бути використані для ідентифікації подрібненої сировини і розробки відповідної аналітично-нормативної документації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Марчишин С.М. Вирощування арніки листяної в умовах Тернопільської області // IX з'їзд Українського ботанічного товариства: Тези доповідей. – К.: Наукова думка, 1992. – С. 216-217.

2. Почему растения лечат / Ловкова М.Я., Рабинович С.М., Пономарева С.М. и др. – М.: Наука, 1990. – С. 164-166.

3. Фитотерапия в клинике внутренних болезней: Учеб. пособие для студентов вузов / Б.А. Самура, В.Ф. Черных, И.П. Банний и др.; Под ред. Б.А. Самуры. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – С. 160-161, 167.

4. Фурст Г.П. Методы анатомо-гистохимичес-

кого исследования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.

5. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує. – К.: Рада, 2000. – С. 398-399.

6. Червона книга України. Рослинний світ / Редкол.: Ю.Р. Шеляг-Сосонко (від.ред.). – К.: Українська енциклопедія ім. М.П. Бажана, 1996. – 608 с.

7. Шаретт Ж. Практическое гомеопатическое лекарствоведение: Руководство: Пер. с фр. – 2-е изд. – К.: УРЕ, 1990. – С. 32-34.

8. Ziololecznictwo. Poradnik dla lekarzy / Pod redakcja doc. dra hab. Aleksandra Ozarowskiego. – Warszawa, 1980. – S. 52-53.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ТРАВЫ АРНИКИ ЛИСТВЕННОЙ (ARNICA FOLIOSA NUTT.)

О.Л. Демидяк, С.М. Марчишин, Л.М. Сира, Г.Р. Козыр

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

Резюме

Проведено изучение анатомического строения листка и стебля арники лиственной (*Arnica foliosa* Nutt.). Для идентификации данного сырья установлены его основные диагностические признаки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: арника лиственная, диагностические признаки, трава, листья, стебель.

ANATOMIC STRUCTURE OF CREEPING ARNICA (ARNICA FOLIOSA NUTT.) GRASS

O.L. Demydyak, S.M. Marchyshyn, L.M. Sira, H.R. Kozyr
TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I.YA. HORBACHEVSKY

Summary

Anatomic research of creeping arnica (*Arnica foliosa* Nutt.) leaf and stem was conducted. For authentication of the mentioned raw material, its basic anatomic signs were defined.

KEY WORDS: creeping arnica, anatomic signs, grass, leaves, stem.

Отримано 6.11.2007 р.

Адреса для листування: О.Л. Демидяк, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м.Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ Й ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

О.А. Оленович, М.Д. Перепелюк
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Досліджено особливості процесів пероксидного окиснення ліпідів, пероксидної модифікації білків та стан системи антиоксидантного захисту крові й щитоподібної залози за умов експериментального гіпотиреозу. Встановлено, що при мерказоліловому гіпотиреозі підвищення рівня малонового діальдегіду в плазмі крові зумовлене пригніченням активності глутатіонпероксидази і каталази та недостатньою протирадикальною ємністю церулоплазміну. Дефіцит антиоксидантних систем на клітинному рівні проявляється накопиченням вторинних продуктів ліпопероксидації в еритроцитах. У тканині щитоподібної залози ліпопероксидація компенсована підвищенням активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази, однак пероксидна модифікація білків набуває максимальної інтенсивності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпотиреоз, пероксидне окиснення ліпідів, пероксидна модифікація білків, антиоксидантний захист.

ВСТУП. Тривожна тенденція збільшення частоти випадків гіпотиреозу [1] обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень для деталізації механізмів захворювання, вимагає подальшого вивчення впливу дефіциту тиреоїдних гормонів, які займають ключові позиції у цілому ряді метаболічних процесів, на стан багатьох органів та обмінних процесів в організмі.

Поліпотентний вплив і універсальність біологічних ефектів гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) визначають існування певного зв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів в організмі й процесами вільнорадикального окиснення (ВРО), пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пероксидної модифікації білків (ПМБ), утворення активних форм кисню (АФК) – процесами, котрі виконують чисельні регуляторні функції і, водночас, є неспецифічними маркерами патологічного стану внутрішніх органів. Наявні дані щодо впливу дефіциту тиреоїдних гормонів на зазначені процеси часто не однозначні й суперечливі, причому це стосується як клінічних, так і експериментальних досліджень. Гіпер- та дисліпопротеїнемії, виявлені у хворих на гіпотиреоз [1], призводять до підвищення концентрації субстрату окиснення і створюють передумови для інтенсифікації реакцій ПОЛ, чому сприяє дисбаланс в антиоксидантній системі (АОС) організму. Разом із тим, існують

© О.А. Оленович, М.Д. Перепелюк, 2007.

відомості як про гальмування процесу ПОЛ та зростання активності деяких ферментів антиоксидантної системи у гомогенатах печінки, серця, бурій жировій тканині за умов дефіциту тиреоїдних гормонів *in vivo*, так і про підвищення інтенсивності ПОЛ та зниження активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в сироватці крові й нервовій тканині ссавців, як це встановлено при гіпертиреозі [11].

Припущення О.В. Сомової [11] стосовно того, що за умов надлишку або дефіциту тиреоїдних гормонів мобілізуються різні механізми їх дії на процеси ПОЛ та стан системи АОЗ, визначило мету нашого дослідження – вивчити особливості процесів ПОЛ, ПМБ і стан системи АОЗ крові та ЩЗ при експериментальному гіпотиреозі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 28 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях, яких утримували в стандартних умовах віварію. Експериментальний гіпотиреоз моделювали шляхом внутрішньошлункового введення 18 тваринам мерказолілу в дозі 10 мг/кг маси тіла [8]. Через 14 дб від початку формування патології проводили евтаназію експериментальних тварин і тварин контрольної групи (10) шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Об'єктами дослідження у щурів були плазма крові, еритроцити і тканина ЩЗ, яка безпосередньо відповідала за перебіг

процесів, що вивчались. Кров стабілізували гепарином, центрифугували 15 хв при 3000 об./хв, відокремлювали плазму від формених елементів. Суспензію еритроцитів отримували шляхом триразового промивання фізіологічним розчином натрію хлориду в співвідношенні 1:10. Тканину ЩЗ забирали одразу після декапітації щурів, відмивали від домішок крові й гомогенізували для подальшого аналізу.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [12] та дієнових кон'югат (ДК) [2], системи АОЗ – за рівнем супероксиддисмутази (СОД) [13], каталази (КТ) [6], глутатіонпероксидази (ГПО) [3], а також церулоплазміну (ЦП) [10], інтенсивність ПМБ – за рівнем динітрофенілгідрозонів (ДФГ) [5, 7].

Одержані дані опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать дані таблиці 1, у гіпотиреоїдних щурів вміст МДА у плазмі крові перевищував контроль на 23,0 %, тоді як рівень ДК, навпаки, був на 26,3 % меншим за відповідний показник у тварин контрольної групи. Водночас спостерігалось зниження активності ГПО на 46,3 % при майже дворазовому зменшенні активності КТ. Разом з тим, активність СОД значно збільшувалася (на 96,2 %), а рівень ЦП у плазмі практично не змінювався. Таким чином, у гіпотиреоїдних

тварин послабилась друга ланка ферментативного протирадикального захисту внаслідок глибокого пригнічення глутатіонпероксидазної і каталазної реакцій та недостатності протирадикальної ємності основного антиоксиданта плазми крові – ЦП. Неспроможність АОС на початкових етапах патологічного процесу призводила до підвищення плазматичного вмісту вторинних продуктів ПОЛ. Навіть компенсаторної активації СОД недостатньо для гальмування надмірного підвищення рівня ПОЛ.

На клітинному рівні при експериментальному гіпотиреозі також спостерігався зрив компенсаторної діяльності антиоксидантних ферментів: при збільшенні вмісту в еритроцитах МДА на 60,9 % активність такого індукцйбельного ферменту, як КТ, достовірно не змінювалась (табл. 2).

У тканині щитоподібної залози гіпотиреоїдних щурів достовірних змін вмісту МДА та ДК не спостерігалось (табл. 3). Однак підвищення активності протирадикальних ферментів СОД та ГПО (відповідно, на 67,6 та 41,7 %) є непрямомою ознакою інтенсифікації процесів утворення вільних радикалів кисню, особливо у поєднанні з різким збільшенням тканинного вмісту похідних ПМБ: рівень нейтральних ДФГ зростає у 2,4 рази при чотириразовому підвищенні вмісту ДФГ основного характеру.

Узагальнюючи результати вивчення показників прооксидантно-антиоксидантного гомео-

Таблиця 1 – Характеристика змін пероксидного окиснення ліпідів та активності ферментів протирадикального захисту в плазмі крові щурів з експериментальним гіпотиреозом ($X \pm Sx$)

| Показник | Група, кількість тварин | |
|--|-------------------------|-----------------------|
| | Контроль, n=10 | Гіпотиреоз, n=18 |
| Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка | 0,87±0,02 | 1,07±0,03 p<0,001 |
| Дієнові кон'югати, нмоль/мг білка | 1,37±0,04 | 1,01±0,01 p<0,001 |
| Супероксиддисмутаза, од./хв/мг білка | 0,52±0,03 | 1,02±0,07 p<0,001 |
| Глутатіонпероксидаза, мкмоль GSH/хв/мг білка | 0,41±0,04 | 0,22±0,02 p<0,001 |
| Каталаза, мкмоль/хв/мг білка | 24,30±0,99 | 13,03±0,66 p<0,001 |
| Церулоплазмін, ΔЕ/г білка | 82,37±1,27 | 89,11±2,23 p<0,05 |

Примітка. Тут і в наступних таблицях: p – ступінь вірогідності відмінностей показників відносно контролю; n – кількість тварин.

Таблиця 2 – Характеристика змін вмісту малонового діальдегіду й активності каталази в еритроцитах щурів з експериментальним гіпотиреозом ($X \pm Sx$)

| Показник | Група, кількість тварин | |
|---|-------------------------|-----------------------|
| | Контроль, n=10 | Гіпотиреоз, n=18 |
| Малоновий діальдегід, мкмоль/мл еритроцитів | 9,59±0,36 | 15,43±0,52 p<0,001 |
| Каталаза, мкмоль/мл еритроцитів на 1 хв | 165,68±6,11 | 171,57±2,36 p>0,3 |

Таблиця 3 – Характеристика змін пероксидного окиснення ліпідів і білків та активності ферментів протирадикального захисту в тканині щитоподібної залози щурів з експериментальним гіпотиреозом ($X \pm Sx$)

| Показник | Група, кількість тварин | |
|---|-------------------------|-----------------------|
| | Контроль, n=8 | Гіпотиреоз, n=18 |
| Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка | 1,46±0,05 | 1,33±0,07 p>0,2 |
| Дієнові кон'югати, нмоль/мг білка | 3,15±0,14 | 3,40±0,20 p>0,4 |
| Супероксиддисмутаза, од./хв/мг білка | 0,68±0,05 | 1,14±0,08 p<0,01 |
| Глутатіонпероксидаза, мкмоль GSH/хв/мг білка | 1,32±0,09 | 1,87±0,13 p<0,02 |
| Динітрофенілгідрозони нейтральні, ммоль/г білка, 370 нм | 3,24±0,33 | 7,93±0,48 p<0,001 |
| Динітрофенілгідрозони основні, о.о.г./г білка, 430 нм | 12,80±1,01 | 52,10±2,98 p<0,001 |

стазу у тварин з експериментальним гіпотиреозом, варто зазначити, що у разі нестачі тиреоїдних гормонів накопичення продуктів ПОЛ у плазмі крові, ймовірно, пов'язане з декомпенсованими змінами плазмових факторів другої лінії ферментативного протирадикального захисту на тлі сповільнення перетворення та утилізації продуктів і субстратів ВРО [11]. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших дослідників [9, 11]. Дефіцит антиоксидантних систем на клітинному рівні проявляється накопиченням вторинних продуктів ліпопероксидації в еритроцитах. У тканині ЩЗ висока антиоксидантна активність (СОД та ГПО) стримує і компенсує вільнорадикальні процеси, однак втрата специфічності субстратів окиснення спричиняє залучення до реакцій оксидативного стресу не лише ліпідів, а й білків, на що вказує максимальна інтенсивність ПМБ.

Отже, дефіцит тиреоїдних гормонів при гіпотиреозі може слугувати одним з факторів ініціації неконтрольованих процесів ВРО, що на тлі виснаження резервної потужності антиоксидантних ферментів погіршує перебіг даної патології. З іншого боку, накопичення продуктів ПОЛ і ПМБ, які чинять необоротну токсичну дію, негативно впливає на функціонування тироцитів.

ВИСНОВКИ. 1. Експериментальний гіпотиреоз у щурів викликає істотні зміни у прооксидантно-антиоксидантному балансі крові та ЩЗ зі значним переважанням першої ланки.

2. Зрив компенсаторної діяльності антиоксидантних ферментів, їх недостатня протирадикальна ємність зумовлюють накопичення продуктів ПОЛ чи пероксидномодифікованих білків у плазмі крові, еритроцитах і тканині щитоподібної залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И. и др. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Пробл. эндокринологии. – 2007. – **53**, № 2. – С. 49-54.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
3. Геруш І.В., Мецишен І.Ф. Стан глутатіонової системи за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Вісник проблем біології і медицини. – 1998. – № 7. – С. 10-15.
4. Гланц С. Медико-биологическая статисти-

ка. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

5. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. – **41**, № 1. – С. 24-26.

6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

7. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. – 1998. – **2**, № 1. – С. 156-158.

8. Пат. 2165648, МКИ G 09 B 23/28, A61K 31/4164. Способ моделирования гипотиреоза / Л.Г. Чугунова, А.Н. Рябков, К.В. Савилов (RU). – Опубл. 20.04.2001. – Бюл. № 7. – 2 с.

9. Ром-Бугославская Е.С., Сомова Е.В., Гринченко Т.С. и др. Перекисное окисление липидов у больных диффузным токсическим зобом и гипотиреозом // Лік. справа. – 1998. – № 1. – С. 88-91.

10. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения (обзор литературы) // Вопр. мед. химии. – 1986. – 32, вып. 5. – С. 7-14.

11. Сомова О.В. Взаємозв'язок тиреоїдного стану організму та процесів пероксидного окислення

ліпідів: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – Харків, 1999. – 11 с.

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

13. Чевари С., Чаба И., Секкей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ КРОВИ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

О.А. Оленович, М.Д. Перепелюк

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Исследованы особенности процессов пероксидного окисления липидов, пероксидной модификации белков и состояние системы антиоксидантной защиты крови и щитовидной железы в условиях экспериментального гипотиреоза. Установлено, что при мерказолиловом гипотиреозе повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови обусловлено угнетением активности глутатионпероксидазы и каталазы и недостаточной противорадикальной емкостью церулоплазмينا. Дефицит антиоксидантных систем на клеточном уровне проявляется накоплением вторичных продуктов липопероксидации в эритроцитах. В ткани щитовидной железы липопероксидация компенсирована повышением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, однако перекисная модификация белков приобретает максимальную интенсивность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз, пероксидное окисление липидов, пероксидная модификация белков, антиоксидантная защита.

THE STATE OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF BLOOD AND THYROID GLAND IN CASE OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

O.A. Olenovych, M.D. Perepelyuk

BUCOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The peculiarities of lipid peroxidation, peroxide protein modification processes and the state of antioxidative defence system of blood and thyroid gland were investigated in experimental hypothyroidism. It was established that in case of mercasolil-induced hypothyroidism the increased malone dialdehyde rate in blood plasma was stipulated by the inhibition of glutathion peroxidase and katalase activity and by low antiradical ceruloplasmin capacity. The deficiency of antioxidative systems on the cellular level was revealed by the accumulation of secondary products of lipoperoxidation in erythrocytes. In thyroid tissue lipoperoxidation was compensated by the increase of superoxide dismutase and glutathion peroxidase activity, but peroxide protein modification was maximally intensive.

KEY WORDS: hypothyroidism, lipid peroxidation, peroxide protein modification, antioxidative defence.

Отримано 26.10.2007 р.

Адреса для листування: О.А. Оленович, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна.

ЕЛЕКТРОФОРЕЗ АЛЕРГЕНІВ БІЛКА КУРЯЧОГО ЯЙЦЯ І ХАТНЬОГО ПИЛУ

І.І. Романовська, В.А. Топтіков

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

Методом електрофорезу в поліакриламідному гелі визначено склад білкових фракцій комерційних препаратів алергенів: білка курячого яйця (АБКЯ) і хатнього пилу (АДП) (ТОВ "Імунолог", м. Вінниця). Основними білковими фракціями АБКЯ є: лізоцим (2,5%), α -ліветин (4,3%), овомукоїд (16,9%), кональбумін (15,7%), овальбумін (55,9%). Препарат АДП характеризується більшою гетерогенністю і широким діапазоном молекулярних мас (4 зони рухливості) з переважанням білків (60%) з низькою молекулярною масою (М.м) (11,2 кДа), 10% становить фракція з середньою М.м. білків (14,3 кДа), решту білкових форм утворюють міnorні фракції. Найменш рухливі форми відповідають білкам з М.м. 70-80 кДа. Фракції АДП № 3 і 5 ідентифіковані як відповідні антигени Der p 2 і Der p 1 мікрокліщів хатнього пилу *Dermaphagoides pteronissimus*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алергени, електрофорез, білкове фракціонування.

ВСТУП. У зв'язку із збільшенням частоти алергії на хатній пил та харчової непереносимості (за даними ВООЗ, до 25% населення деяких індустріальних районів страждають від цих захворювань, причому найпоширенішими є поліноз, цілорічний алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит [2, 3]), виникає необхідність вивчення складу створюваних для діагностики і специфічної імунотерапії препаратів алергенів. Одним з методів, які найчастіше застосовують для встановлення білкового складу комерційних алергенів, є гель-електрофорез [1].

Тому викликає інтерес дослідження білкового складу створюваних в Україні ТОВ "Імунолог" алергенів білка курячого яйця (АБКЯ) і хатнього пилу (АДП) з проведенням їх електрофоретичного розділення в поліакриламідному гелі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі використовували надані Вінницьким ТОВ "Імунолог" комерційні препарати алергенів білка курячого яйця (АБКЯ, серія 706.2) і хатнього пилу (АДП, серія 006.9) у водно-сольовій формі, що стандартизовані по білковому азоту (PNU/см³), з додаванням 0,4% фенолу як консерванта. Вміст білка в алергенах визначали за методом Брадфорда [5]: до проб алергенів об'ємом 1 см³ додавали 4 см³ реактиву, збовтували і через 10 хв фотометрували при $\lambda=595$ нм. Перед електрофоретичним розділенням препа-

© І.І. Романовська, В.А. Топтіков, 2007.

рати інкубували 2 хв при 100 °С у присутності 1% додецилсульфату натрію та 1% β -меркаптоетанолу [12]. Електрофорез проводили на апараті "Helicon" (Росія) в системі Леммлі [8] в 15% поліакриламідному гелі (ПААГ). Препарати АБКЯ і АДП аналізували в п'яти повтореннях. Фіксацію і забарвлення білків після електрофоретичного розділення здійснювали в розчині складу: кумасі R-250 – 0,1%, оцтова кислота – 10%, ізопропанол – 25%, формальдегід – 5%, етанол – 25%.

Гелі відмивали 7% оцтовою кислотою до повного знебарвлення фону.

Електрофореграми документували за допомогою сканера Hewlett Packard Scanjet 4470с з подальшим збереженням зображення в пам'яті комп'ютера. Кількісний аналіз електрофореграм проводили за допомогою комп'ютерної програми "АНАІС".

Молекулярну масу досліджуваних білків розраховували за калібрувальною кривою "відносна електрофоретична рухливість / Іg молекулярної маси в дальтонах", побудованою з використанням таких маркерних білків, як: цитохром с, лізоцим, міоглобін, пероксидаза, овальбумін, сироватковий альбумін бика.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як показали результати досліджень, в електрофоретичному спектрі АБКЯ можна виділити дві основні зони (табл. 1, рис. 1а).

Основна кількість матеріалу (75,3%) зосереджена в більш низькомолекулярній частині

спектра АБКЯ з відсноною електрофоретичною рухливістю (R_f) в 15 % ПААГ від 0,13 до 0,4. Дана частина спектра виглядає як масивна, розтягнута, інтенсивно забарвлена пляма. Денситометрування (рис. 2) дозволяє виділити в цій зоні 3 основних фракції: 1, 2, 3 (субфракції 3a і 3b). Білки фракції 3 (55,9 %) мають молекулярну масу (42 200±4600)-(49 500±5400) Да. Молекулярна маса білків фракції 2 – (34 300±3800) Да ((16,9±0,69) % у загальному спектрі). Вміст фракції 1 (молекулярна маса (14 300±800) Да) становить 2,5 % у загальному спектрі.

У малорухливій частині спектра АБКЯ ідентифікуються п'ять смуг із значеннями R_f в 15 % ПААГ, відповідно, 0,10, 0,07, 0,04, 0,02 і 0,01. Найбільш значна фракція білка в цій зоні – № 6. Кількісно вона становить в загальному спектрі 15,7 %. Молекулярна маса даних біл-

ків – (79 400±8700) Да. Інші білкові форми можна віднести до мінорних. Питомі частки і молекулярна маса білків цих фракцій такі: № 4 – 2,0 %, (60 300±6600) Да; № 5 – 4,3 %, (69 200±7600) Да; № 7 – 2,1 %, (83 200±9100) Да; № 8 – 0,6 %, (89 100±9800) Да.

Таким чином, в спектрі АБКЯ всього ідентифікуються вісім білкових фракцій в діапазоні молекулярних мас від 14,3 до 90 кДа. Молекулярна маса основних білків – 40-50 кДа (дві третини всіх білків АБКЯ) і 80 кДа (понад 15 % всіх білків). У результаті ідентифікації фракцій протеїнів АБКЯ встановлено, що, згідно з даними літератури, основними білками, які проявляють алергенну активність, є лізоцим (Gal d 4) – 2,5 %, овомукоїд (Gal d 1) – 16,9 %, овальбумін (Gal d 2) – 55,9 %, кональбумін (Gal d 3) – 15,7 %, α -ліветин (al d 5) – 4,3 % [4, 6, 11],

Таблиця 1 – Білкові фракції препарату АБКЯ, виявлені методом електрофорезу

| № фракції (субфракції) | R_f | Питома частка фракції в спектрі, % | Молекулярна маса, Да |
|--------------------------------|-------|------------------------------------|----------------------|
| Рухлива зона спектра АБКЯ | | | |
| 1 | 0,40 | 2,5 | 14300±800 |
| 2 | 0,20 | 16,9 | 34300±3800 |
| 3a | 0,17 | 36,9 | 42200±4600 |
| 3b | 0,13 | 19,0 | 49500±5400 |
| Усі фракції зони | | 75,3 | |
| Менш рухлива зона спектра АБКЯ | | | |
| 4 | 0,10 | 2,0 | 60300±6600 |
| 5 | 0,07 | 4,3 | 69200±7600 |
| 6 | 0,04 | 15,7 | 79400±8700 |
| 7 | 0,02 | 2,2 | 83200±9100 |
| 8 | 0,01 | 0,6 | 89100±9800 |
| Усі фракції зони | | 24,7 | |

Таблиця 2 – Білкові компоненти препарату АДП, виявлені методом електрофорезу

| № фракції (субфракції) | R_f | Питома частка фракції в спектрі, % | Молекулярна маса, Да |
|----------------------------------|-------|------------------------------------|----------------------|
| Зона швидкорухливих білків | | | |
| 1a | 0,52 | 10,0 | 1200±150 |
| 1b | 0,48 | 20,7 | 6600±700 |
| 1c | 0,45 | 30,3 | 11200±1200 |
| Усі фракції зони | | 61,0 | |
| Зона рухливих білків | | | |
| 2 | 0,39 | 9,3 | 14300±1600 |
| 3 | 0,36 | 2,1 | 17300±1100 |
| 4 | 0,33 | 2,2 | 21100±1200 |
| Усі фракції зони | | 13,6 | |
| Зона білків середньої рухливості | | | |
| 5 | 0,24 | 2,0 | 28700±2300 |
| 6 | 0,22 | 5,0 | 32600±1600 |
| 7 | 0,19 | 4,7 | 37500±1900 |
| 8 | 0,16 | 3,6 | 44100±4800 |
| Усі фракції зони | | 15,3 | |
| Зона білків низької рухливості | | | |
| 9 | 0,12 | 3,6 | 53100±5800 |
| 10 | 0,08 | 2,2 | 63100±6900 |
| 11 | 0,06 | 3,3 | 71600±7900 |
| 12 | 0,04 | 0,9 | 79500±8700 |
| Усі фракції зони | | 10,1 | |

компоненти, що не ідентифікуються, становлять 4,8 %. Слід зазначити наявність 2-х субфракцій овальбуміну: I-ova і S-ova (3a і 3b), що є його стабілізованими формами [11]. Отримані кількісні співвідношення між окремими фракціями АБКЯ узгоджуються з представленими в літературі [4, 6, 10, 11].

На відміну від спектра АБКЯ, препарат АДП характеризується більшою кількістю білкових форм, а також ширшим діапазоном молекулярних мас (табл. 2, рис. 1б).

В електрофоретичному спектрі АДП можна виділити чотири зони: швидкорухливих білків (R_f від 0,45 до 0,52), рухливих (R_f від 0,33 до 0,39), із середньою рухливістю (R_f від 0,16 до 0,24) і малорухливих (R_f від 0,04 до 0,12) (рис. 3).

Як і в препараті АБКЯ, основна кількість білків АДП (понад 60 %) належить до низькомолекулярних форм (на рівні цитохрому с і менше), тобто препарат АДП характеризується переважанням невеликих білкових молекул.

Зона швидкорухливих білків препарату АДП має досить розмиті межі, що може, зокрема, свідчити про наявність різних білків з близькими значеннями мас. Комп'ютерна обробка дозволяє виділити в даній фракції принаймні три субфракції (див. рис. 3).

У зоні рухливих білків у спектрі АДП фракція № 2 становить близько 1/10 всіх білків препа-

рату. Дана фракція чітко помітна на електрофореграмі. Молекулярна маса білків, що її утворюють, становить близько 14 кДа.

Решту білкових форм утворюють міно́рні фракції, кожна з яких становить декілька відсотків від загальної кількості білка в препараті. З них можна відзначити найменш рухливі

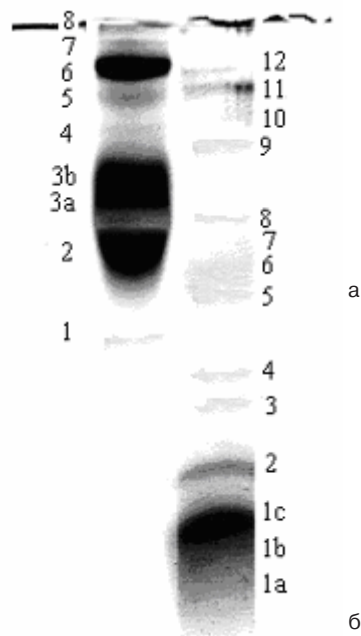


Рис. 1. Електрофореграми алергенів білка курячого яйця (а) і хатнього пилу (б).

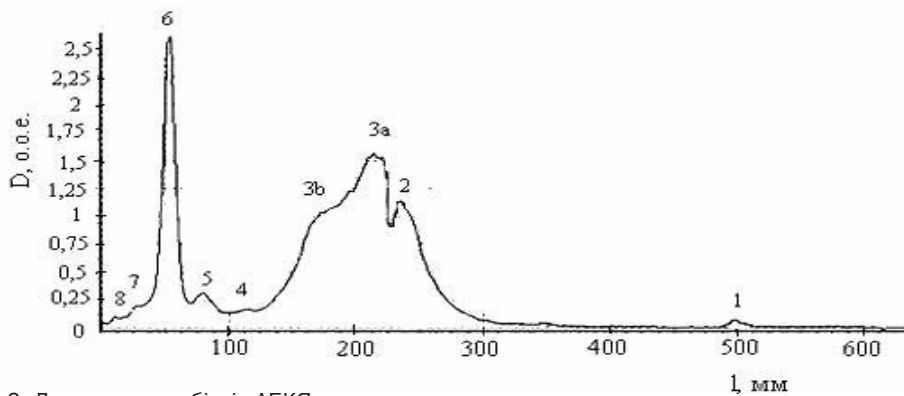


Рис. 2. Денситограма білків АБКЯ.

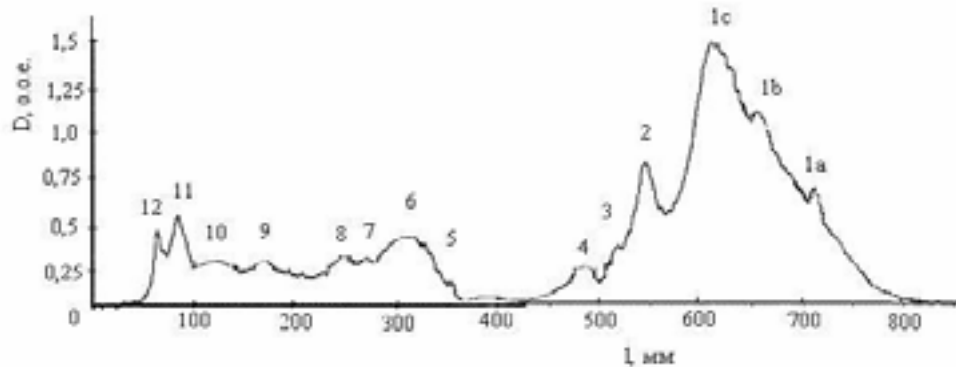


Рис. 3. Денситограма білків АДП.

форми (№ 11 і № 12), які, незважаючи на незначну їх кількість, дають на електрофореграмах достатньо чіткі смуги. Молекулярна маса даних білків – 70 і 80 кДа відповідно.

Ідентифікація фракційного складу АДП досить складна, оскільки це багатокомпонентна екологічна система, що містить як органічні продукти тваринного і рослинного походження, так і різні форми мікросвіту, склад її відрізняється в межах не тільки географічних регіонів, але й антропогенного середовища [3, 4]. Проте детальні дослідження хатнього пилу показали наявність мікрокліщів *Dermatophagoides pteronissimus*, для яких він є природним місцем існування [4, 7, 9]; відмічено також, що основні алергенні фракції *D. ptero-*

nissimus Der p 2 (М.м. – приблизно 16 кДа) і Der p 1 (М.м. – близько 25 кДа) ідентичні антигенному складу екстрактів з хатнього пилу [7]. Імовірно, фракції АДП № 3 і 5 можна ідентифікувати як відповідні антигени Der p 2 і Der p 1 мікрокліщів *D. pteronissimus*.

ВИСНОВКИ. На основі проведених досліджень встановлено, що в комерційному препараті АБКЯ повністю представлені фракції білків, які мають алергійну активність; препарат АДП характеризується більшою кількістю білкових форм з широким діапазоном молекулярних мас, ідентифіковані антигени Der p 2 і Der p 1 мікрокліщів *D. pteronissimus* алергену хатнього пилу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера и Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
2. Пухлик Б.М. Элементарная аллергология. – Винница: Велес, 2002. – 148 с.
3. Райкис Б.Н., Казиев А.Х. Настоящее и будущее лечебных аллергенов. – М.: Триада-Х, 2001. – 246 с.
4. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
5. Якубке Х.Д. Аминокислоты, пептиды, белки. – М.: Наука, 1985. – С. 335-336.
6. Ebbenhøj K., Dahl A.M., Frokiaer H. et al. Purification of egg-white allergens // *Allergy*. – 1995. – **50**, № 2. – P. 133-141.
7. Eriksson T.L.I. Dust mite allergens: cloning, characterization and T-cell responses – Stockholm: Repto print AB, 2001. – 66 p.
8. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of the bacteriophage T4 // *Nature*. – 1970. – № 227. – P. 680-685.
9. Mueller A.G., Benjamin D.C., Rule G.S. Structure of the major house dust mite allergen Der p 2: sequential and structural homologies // *Biochemistry*. – 1998. – **37**. – P. 1207-1214.
10. Qirce S., Maranon F., Umpierrez A. et al. Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome // *Allergy*. – 2001. – **56**, № 8. – P. 754-762.
11. Roy I., Rao M.V., Gupta M.N. An integrated process for purification of lysozyme, ovalbumin and ovomucoid from hen egg white // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2003. – **111**, № 1. – P. 55-63.
12. Weber K., Osborn M.J. The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis // *J. Biol. Chem.* – 1969. – № 244. – P. 4406-4412.

ЕЛЕКТРОФОРЕЗ АЛЛЕРГЕНОВ БЕЛКА КУРИНОГО ЯЙЦА И ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ

И.И. Романовская, В.А. Топтиков

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

Резюме

Методом электрофореза в ПААГ определен состав белковых фракций коммерческих препаратов аллергенов: белка куриного яйца (АБКЯ) и домашней пыли (АДП) (ООО "Иммунолог", г. Винница).

Основными белковыми фракциями АБКЯ являются: лизоцим (2,5 %), α -ливетин (4,3 %), овомукоид (16,9 %), кональбумин (15,7 %), овальбумин (55,9 %). Препарат АДП характеризуется большей гетерогенностью и широким диапазоном молекулярных масс (4 зоны подвижности) с преобладанием белков (60 %) с низкой молекулярной массой (М.м.) (11,2 кДа), 10 % составляет фракция со средней М.м. белков (14,3 кДа), остальные белковые формы образуют минорные фракции. Наименее подвижные формы соответствуют белкам с М.м. 70-80 кДа. Фракции АДП № 3 и 5 идентифицированы как соответствующие антигены Der p2 и Der p1 микроклещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronissimus*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **аллергены, электрофорез, белковое фракционирование.**

ELECTROPHORESIS OF THE HEN EGG WHITE AND DOMESTIC DUST ALLERGENES

I.I. Romanovska, V.A. Toptikov

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

Summary

*By electrophoresis method in polyacrylamide gel the composition of protein fractions in commercial preparations of allergenes: hen egg white (HEWA) and the domestic dust (DDA) ("Immunolog Ltd.", Vinnytsia) was determined. The main protein HEWA fractions are: lysozyme (2,5 %), α -livetin (4,3 %), ovomucoid (16,9 %), conalbumin (15,7 %), ovalbumin (55,9 %). The DDA preparation is characterized by higher heterogeneity and wider molecular mass range: (4 zones of mobility) with prevailing of proteins (60 %) with low molecular mass (M.m.) (11,2 kDa), 10 % is the fraction with middle M.m. of proteins (14,3 kDa), the remaining protein belong to minor fractions. The least mobile forms correspond to proteins with M.m. 70-80 kDa. The DDA fractions № 3 and 5 were identified as corresponding to domestic dust micromites *Dermatophagoides pteronissimus* Der p2 and Der p1 antigens.*

KEY WORDS: **allergenes, electrophoresis, protein fractionation.**

Отримано 18.06.2007 р.

Адреса для листування: *I.I. Романовська, Фізико-хімічний інститут ім.О.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна.*

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

ІНФОРМАТИВНІСТЬ МЕТОДУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ДЛЯ ОЦІНКИ АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ДІЇ НИЗЬКИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ

О.В. Клес, М.Р. Гжегоцький, С.М. Ковальчук, Л.В. Паніна, В.А. Дукач
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Досліджували зміни варіабельності серцевого ритму (BCP) щурів при дії іонізуючого опромінення у дозі 0,5 Гр і загальній дозі 1,0 Гр. Встановлено збільшення ЧСС, стрес-індексу (SI), зниження варіаційного розкиду (MxDMn) внаслідок впливу обох доз радіації. Виявлено, що опромінення у дозі 0,5 Гр призводить до підвищення активності як симпатичного, так і парасимпатичного відділів автономної нервової системи. Вплив радіації у загальній дозі 1 Гр спричиняє вищий ступінь активації симпатичної нервової системи і зниження вагусного впливу, що є першою ознакою дезадаптації і несприятливим прогнозом. Інформативними параметрами BCP для оцінки адаптаційно-компенсаторних процесів при дії низьких доз радіації виявилися SI, MxDMn, SDNN, Cv, TP, а також скатерограми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, низькі дози, іонізуюче опромінення.

ВСТУП. Дія іонізуючого випромінювання, як і вплив будь-якого іншого екстремального чинника, призводить до розвитку комплексу неспецифічних та специфічних пристосувальних реакцій організму. Це універсально проявляється зміною активності регуляторних систем, функціонування кардіоваскулярної системи як однієї з найбільш чутливих до різної природи стресорних впливів [2,4]. При тривалій дії навіть малих доз радіації виникає напруження адаптаційно-компенсаторних процесів на всіх рівнях організму, що може призвести до їх виснаження [1, 7]. На сьогодні інформативним методом оцінки серцево-судинного гомеостазу та гомеостазу автономної нервової системи (АНС) є метод варіабельності серцевого ритму (BCP), оскільки ритм серцевих скорочень є результатом ієрархічної системи регуляції – від метаболічно-функціонального стану пейсмекерних клітин синусо-атріального вузла до активності автономного і центрального контурів регуляції серцевої діяльності [3, 4, 5, 8]. Досліджень для оцінки стану та спрямованості адаптаційно-компенсаторних реакцій на основі BCP при дії різних доз та потужності іонізуючого випромінювання практично не проводиться. Тому метою роботи було дослідження BCP в експериментальних тварин у відповідь на дію двофракційного іонізуючого випромінювання у сумарній дозі 1 Гр.

© О.В. Клес, М.Р. Гжегоцький, С.М. Ковальчук, Л.В. Паніна, В.А. Дукач, 2007.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконано на статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г. Усі маніпулювання проводили з дотриманням існуючих міжнародних вимог щодо гуманного ставлення до тварин [6]. Щурів піддавали тотальному опроміненню із застосуванням телегамматерапевтичного пристрою "Агат" (джерело ^{60}Co) у сумарній поглинутій дозі 1 Гр. BCP у тварин визначали до дії радіації (контроль), після першої (0,5 Гр) та другої фракції опромінення (сумарна доза 1 Гр). Запис серцевого ритму щурів здійснювали розробленим нами способом впродовж 5 хв з використанням фотоплетизмографічного датчика, який прикріплювали біля основи хвоста ненаркотизованих тварин [9]. BCP аналізували із застосуванням статистичного, спектрального методів, а також варіаційної пульсометрії і кореляційної ритмографії [3, 4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Після першої фракції опромінення (0,5 Гр) у щурів зростала ЧСС – до $482,6 \pm 17,3$ уд./хв, що на 18,7 % більше, ніж у контролі (табл.1). Це свідчило про активацію симпатичної нервової системи (СНС), тону якої у цих тварин був високим і в стані спокою. На підвищення рівня активності СНС за умов впливу радіації вказували також істотне зменшення варіаційного розкиду MxDMn (на 24 %) – максимальної різниці між R-R інтервалами, збільшення стрес-індексу (SI) на 41 %, зростання показника

симпатовагусного співвідношення (MF/HF). При цьому такі параметри варіаційної пульсометрії, як M_0 і AM_0 , проти очікуваних, не збільшувалися, що частково можна пояснити, аналізуючи скатерограми (рис. 1-3). Суть методу скатерографії або кореляційної ритмографії полягає в графічному відображенні послідовних пар кардіоінтервалів (попереднього і наступного) у двомірній координатній площині. При цьому по осі абсцис відкладається величина $R-R_n$, а по осі ординат – величина $R-R_{n+1}$ [3, 10]. Скатерограма щурів до опромінення характеризувалася наявністю на бісектрисі однієї овальної "хмарки", витягнутої вздовж лінії, форми з поодинокими точками поза бісектрисою, що відповідало нормі. На кореляційній ритмограмі дослідних тварин з'явилися чотири "хмарки", причому дві розміщені на бісектрисі, одна з яких – у вигляді еліпса, витягнутого вздовж лінії, друга – округлого широкого еліпса, перпендикулярного до бісектриси (рис. 2, 3). Це може свідчити про те, що, крім осередку основного модального класу величини R-R інтервалів, є ще один значний за відсотковою часткою клас кардіоінтервалів. Наявність ще двох "хмарок" поза бісектрисою вказувало на аритмічність серцевих скорочень різної природи у щурів після опромінення у дозі 0,5 Гр. Разом із тим, за досліджуваних умов опромінення спостерігалось збільшення показників, що характеризували парасимпатичний тонус. Серед статистичних (часових) показників BCP збільшувалися, зокрема, SDNN (на 31 %) і Cv (на 58 %). Як відомо, SDNN (стандартне середньоквадратичне відхилення R-R інтервалу) є математичним еквівалентом потужності спектра серцевого ритму і відображає, поряд з активністю вагусного впливу на серцевий ритм, сумарний ефект регуляції. Cv – коефіцієнт варіації $(SDNN/R-R_{\text{ср.}}) \times 100\%$, показник, аналогічний SDNN, нормований до частоти серця. Зростання цих параметрів коре-

лювало із підвищенням загальної потужності спектра (TP), що також пов'язували зі збільшенням парасимпатичного впливу. Підвищення TP зумовлене в основному збільшенням потужності спектра в діапазоні низькочастотних коливань (LF), меншою мірою – середньочастотних коливань (MF) при зниженні високочастотної компоненти спектра (HF). Це виявлялося як в абсолютних, так і в нормалізованих величинах.

Таким чином, після першої фракції опромінення у дозі 0,5 Гр у щурів спостерігалось одночасне посилення активності симпатичного і парасимпатичного відділів (ПНС) нервової системи. Такий стан оцінювали як перенапруження. Проте, враховуючи незначний ступінь активації регуляторних ланок різного рівня, варто розглядати це як стан мобілізаційної активації з участю респіраторного компонента.

Після другої фракції опромінення (сумарна поглинута доза 1 Гр) відмічено більш виражену активацію СНС порівняно з першою дозою, про що свідчили вищі значення стрес-індексу, збільшення AM_0 , чого не спостерігалось при дії радіації у дозі 0,5 Гр. Зокрема, SI зростав у 2,5 раза порівняно з вихідною величиною цього показника і в 1,7 раза проти ефекту першої фракції опромінення. Проте, на відміну від дії першої дози радіації, спостерігалися протилежні зміни показників, що характеризують тонус ПНС. Встановлено зменшення SDNN на 14 % щодо вихідного рівня і на 32 % стосовно першої фракції опромінення. Це корелювало з істотним зниженням TP (на 40 і 45 % відповідно) при всіх частотах, найбільш вираженим у діапазоні високохвильових коливань. Таким чином, двофракційне опромінення у загальній дозі 1 Гр зумовлює стан напруження, що характеризується зниженням вагусної активності й одночасним підвищенням вазомоторної активності.

Таблиця 1 – Зміни BCP при дії радіації у загальній дозі 1 Гр ($M \pm m$, $n=10$)

| Показники | Контроль (до опромінення) | Опромінення у дозі 0,5 Гр | Опромінення у дозі 1 Гр |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| ЧСС, уд./хв | 406,6±12,7 | 482,6±17,3* | 468,4±16,3* |
| MxDMn, с | 0,156±0,011 | 0,119±0,010* | 0,119±0,010* |
| SDNN, с | 0,029±0,002 | 0,038±0,003* | 0,026±0,003* |
| Cv, % | 18,8±1,7 | 29,8±2,3* | 20,8±2,3П |
| TP, с ² | 1,285±0,110 | 1,422±0,120* | 0,788±0,080* |
| MF/HF | 1,07±0,11 | 1,44±0,12* | 1,11±0,10* |
| LF, % | 27,0±2,4 | 38,3±3,7* | 35,5±3,4* |
| MF, % | 35,0±3,2 | 35,0±3,3 | 31,0±3,3 |
| HF, % | 37,5±2,9 | 26,6±2,1* | 33,3±3,0* |

Примітка. * – вірогідність ($p < 0,05$) відносно контролю; • – вірогідність ($p < 0,05$) відносно першої фракції опромінення.

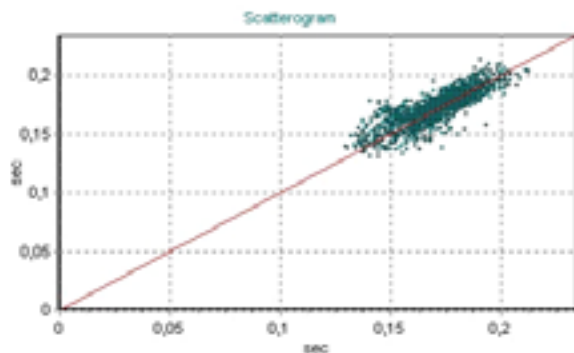


Рис. 1. Типові приклади реєстрації скатерограми перед опроміненням тварин.

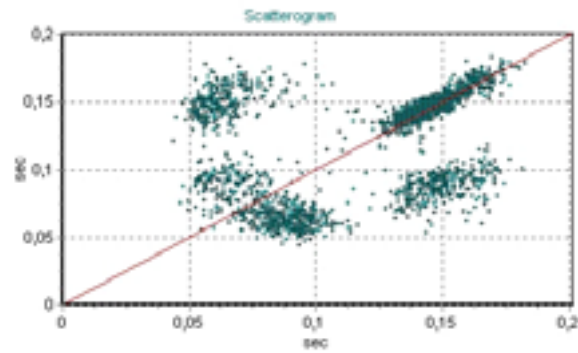


Рис. 2. Типові приклади реєстрації скатерограми тварин після опромінення в дозі 0,5 Гр.

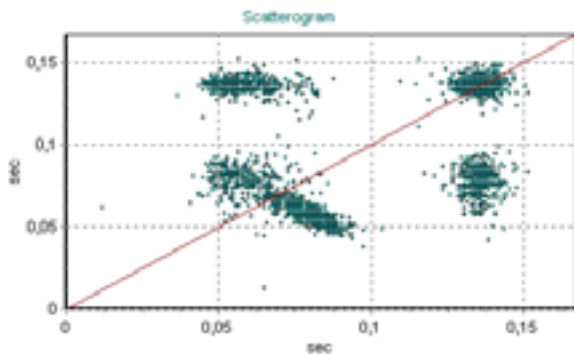


Рис. 3. Типові приклади реєстрації скатерограми тварин після опромінення в загальній дозі 1 Гр.

Узагальнюючи, можна говорити про високу чутливість і діагностичну значимість ВСР за дії різних рівнів малих доз іонізуючого випромінювання.

ВИСНОВКИ. 1. Опромінення щурів у дозі 0,5 Гр зумовлює активацію як симпатичного, так і парасимпатичного відділів АНС, що, із врахуванням ступеня посилення їх активності, є ознакою мобілізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму.

2. Ефект двофракційного опромінення у загальній дозі 1 Гр характеризується вищим, стосовно дози 0,5 Гр, ступенем активації СНС, одночасним зниженням тонусу ПСНС, що є ранніми ознаками дезадаптації організму і причинами аритмічних ускладнень із несприятливим прогнозом.

3. Аналіз ВСР щурів при дії радіації показав, що найбільш інформативними за цих умов виявилися такі показники, як SDNN, C_v, TP, стрес-індекс, а також скатерограми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамова Л.П., Бобильова О.О., Симонова Л.І. Стан про- та антиоксидантної ланок гомеостазу в ліквідаторів катастрофи на ЧАЕС у віддалений період // Укр. радіолог. журн. – 2005. – № 13. – С. 73-78.
2. Авдоніна О.В. Адаптаційний стан серцево-судинної системи пацієнтів з гострим одонтогенним болем // Галицький лікарський вісник. – 2004. – 11, № 3. – С. 10-12.
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.
4. Баевский Р.М., Сыркин А.Л., Ибатов А.Д. и др. Оценка адаптационных возможностей организма и проблемы восстановительной медицины // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 18-22.
5. Гжегоцький М.Р., Паніна Л.В., Клес О.В. Оцінка

варіабельності серцевого ритму до та після застосування гіпоксичного тренування у експериментальних тварин з різною резистентністю до гіпоксії // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2006. – 2, № 1-2. – С. 74-76.

6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142-143.

7. Кутузова А.Б., Лелюк В.Г., Гуськова А.К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Мед радиология и радиац. безопасность. – 2002. – № 3. – С. 66-77.

8. Паламарчук І.С., Коркушко О.О. Практичне значення аналізу варіабельності ритму серця при ішемії мозку // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 102-106.

9. Пат. № 80520, Україна, А61В5/024. Спосіб неінвазивного визначення тривалості серцевого циклу у ненаркотизованих щурів / М.Р. Гжегоцький, Є.В. Сторчун, Л.В. Паніна, О.І. Терлецька, С.М. Ко-

вальчук, Р.В. Кміть (UA). – № а200702659; Заявл. 13.03.2007; Опубл. відомостей про видачу патенту 25.09.2007. – Бюл. № 15. – 3 с.
10. Task Force of European Society of Cardiology

and North American Society of Pasing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. – 1996. – **93**. – P. 1043-1065.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЛЯ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИЗКИХ ДОЗ РАДИАЦИИ

О.В. Клес, М.Р. Гжегоцкий, С.Н. Ковальчук, Л.В. Панина, В.А. Дукач
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме

Исследовали изменения вариабельности сердечного ритма (BCP) крыс при действии ионизирующего облучения в дозе 0,5 Гр и общей дозе 1,0 Гр. Установлено увеличение ЧСС, стресс-индекса (SI), снижение вариационного размаха (MxDMn) вследствие влияния обеих доз радиации. Выявлено, что облучение в дозе 0,5 Гр приводит к повышению активности как симпатического, так и парасимпатического отделов автономной нервной системы. Влияние радиации в общей дозе 1,0 Гр вызывает более высокую степень активации симпатической нервной системы и снижение вагусного влияния, что является первым признаком дезадаптации и неблагоприятным прогнозом. Информативными параметрами BCP для оценки адаптационно-компенсаторных процессов при действии низких доз радиации оказались SI, MxDMn, SDNN, Cv, TP, а также скаттерограммы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность сердечного ритма, низкие дозы, ионизирующее облучение.

THE IMPORTANCE OF HEART RATE VARIABILITY METHOD FOR EVALUATION OF ADAPTATIVE-COMPENSATORY PROCESSES UNDER ACTION OF LOW-DOSE IONIZING RADIATION

O.V. Kles, M.R. Gzegotsky, S.M. Kovalchuk, L.V. Panina, V.A. Dukach
LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY BY DANYLO HALYTSKY

Summary

Heart rate variability (HRV) changes in rats under action of ionizing radiation in dose 0,5 Gr and total dose 1,0 Gr were investigated. It was established that effect of both studied radiation doses was manifested by increase in heart rate, stress-index (SI), decrease of variable dispersion (MxDMn). Influence of 0,5 Gr dose radiation resulted in increase of both sympathetic and parasympathetic nervous system activity. Ionizing radiation in total dose 1,0 Gr caused more considerable state of sympathetic nervous system activation and simultaneous decrease of vagus influence, which was the first sign of disadaptation and unfavourable prognosis. It was revealed that informative parameters of HRV in evaluation of adaptative-compensatory processes under action of low-dose ionizing radiation were SI, MxDMn, SDNN, Cv, TP and also scaterograms.

KEY WORDS: heart rate variability, low doses, ionizing radiation.

Отримано 15.10.2007 р.

Адреса для листування: О.В. Клес, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69а, Львів, 79001, Україна.

ВПЛИВ ГІДРОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ СОЇ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ, ВИКЛИКАНОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

О.М. Шаталова, Л.М. Малоштан, О.Ю. Яценко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

Проведено дослідження гепатопротекторної та антиоксидантної активності гідрофільного екстракту з трави і плодів сої. Встановлено виражену ефективність досліджуваного екстракту на моделі експериментального токсичного гепатиту в щурів, викликаного тетрахлорметаном. Гідрофільний екстракт з листя сої проявляє антиокиснювальну та мембраностабілізуювальну дію. Наведені результати свідчать про перспективність його використання як засобу з антиоксидантними властивостями у комплексному лікуванні токсичного гепатиту та інших патологічних станів, які супроводжуються ініціацією вільнорадикального окиснення ліпідів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: соя, флавоноїди, гепатит, антиоксидантна система.

ВСТУП. Процеси вільнорадикального окиснення ліпідів належать до універсальних механізмів пошкодження клітинних мембран [4]. Саме ці процеси спричиняють багато хронічних захворювань, канцерогенез, патологічні стани, пов'язані зі старінням організму (атеросклероз, ревматоїдні артрити, утворення катаракти, нейродегенеративні захворювання) [6, 10]. Сучасні тенденції вибору комплексної патогенетичної терапії майже кожного захворювання потребують засобів, що сприяють загальній нормалізації або стабілізації системи гомеостазу.

Головною у патогенезі гострих та хронічних захворювань печінки, викликаних різними агентами зовнішнього середовища, є ініціація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) плазматичних і внутрішньоклітинних мембран гепатоцитів. Ініціація вільнорадикального окиснення негативно впливає на метаболічні процеси, структуру та функції клітин. Цей процес викликає дезінтеграцію ферментних і неферментних біотрансформаційних процесів, супроводжується послабленням антитоксичної функції печінки, жовчо- та глікогенсинтезувальних систем гепатоцитів [1, 2].

Для оптимізації комплексної фармакотерапії багатьох захворювань застосовують препарати з політропними фармакологічними властивостями [1].

© О.М. Шаталова, Л.М. Малоштан, О.Ю. Яценко, 2007.

В останні роки підвищилось використання фітопрепаратів, які мають низьку токсичність, а також м'який та багатофільний вплив на організм [2]. У зв'язку з цим, не припиняється пошук високоефективних препаратів, отриманих з рослинної сировини.

На кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В.С. Кисличенко було отримано гідрофільні екстракти з трави (ГЕТС) та плодів сої (ГЕПС), які у попередніх дослідженнях проявили анаболічну активність.

Біофлавоноїди, які містяться у сої, є прямими антиоксидантами та при взаємодії з вільними радикалами ксенобіотиків утворюють малоактивні речовини, не здатні ініціювати ПОЛ, що сприяє нормалізації проникності та функцій мембран гепатоцитів [5, 9].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу ГЕТС та ГЕПС на стан печінки при експериментальному токсичному гепатиті, викликаному CCl_4 .

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Гостре токсичне ураження печінки викликали тетрахлорметаном [3]. Інтوکсикація тетрахлорметаном є класичною моделлю ураження субклітинних мембран гепатоцитів. При цьому в організмі в результаті метаболізму CCl_4 утворюються продукти вільнорадикальної природи, які є індукторами перекисного окиснення ліпідів, внаслідок чого порушуються структура клітин печінки та їх основні функції [8].

Таблиця 1 – **Вживаність щурів при гострому CCl₄-гепатиті**

| Умови досліджу | Вживаність, % |
|-------------------------------|---------------|
| Інтакт | 100 |
| Неліковані тварини (контроль) | 66,7 |
| ГЕТС (100 мг/кг) | 100 |
| ГЕПС (100 мг/кг) | 83,3 |
| Силібор (25 мг/кг) | 83,3 |

Тетрахлорметан вводили одноразово у вигляді 50 % масляного розчину по 1 мл/100 г маси тіла перорально.

Досліди проводили на 36 нелінійних білих щурах-самцях масою 200-230 г. Тварин поділили на 5 груп: 1-ша – інтактні тварини, 2-га – неліковані тварини (контроль), 3-тя – тварини, які отримували гідрофільний екстракт з трави сої у дозі 100 мг/кг, 4-та – тварини, які одержували гідрофільний екстракт з плодів сої у дозі 100 мг/кг, 5-та група – тварини, які отримували препарат порівняння "Силібор" у дозі 25 мг/кг.

Дослідні екстракти та препарат порівняння вводили за 1 год до і через 2 год після введення гепатотоксину.

Тварин виводили з експерименту через 24 год методом декапітації за умов ефтаназії під барбаміловим наркозом, після чого вивчали біохімічні та функціональні показники печінки.

Стан антиоксидантної системи тварин оцінювали за такими показниками інтенсивності ПОЛ, як аланін-амінотрансфераза (АлАТ), малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК). Для цього використовували методи І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі [7].

Статистичну обробку результатів проведено методом варіаційної статистики.

Таблиця 2 – **Вплив ГЕТС та силібору на основні біохімічні показники сироватки крові при CCl₄-гепатиті у щурів**

| Досліджуваний показник | Умови досліджу | | | | |
|------------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|----------------|
| | Інтакт | Неліковані тварини | ГЕПС (100 мг/кг) | ГЕТС (100 мг/кг) | Силібор |
| АлАТ, мкмоль/л | 0,56±0,029 | 0,82±0,05* | 0,64±0,04** | 0,61±0,04** | 0,74±0,035* |
| АсАТ, мкмоль/л | 0,65±0,025 | 1,03±0,047 | 0,91±0,05* | 0,89±0,068* | 0,99±0,065* |
| МДА, мкмоль/л | 0,45±0,035 | 1,0±0,045* | 0,69±0,051* ** | 0,58±0,05** | 0,74±0,043* ** |
| ДК, мкмоль/л | 0,054±0,006 | 0,132±0,009* | 0,08±0,008* ** | 0,078±0,009** | 0,11±0,016* |

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – p≤0,05 достовірно відносно інтакту; ** – p≤0,05 достовірно відносно нелікованих тварин.

Таблиця 3 – **Вплив ГЕТС та силібору на основні біохімічні показники гомогенату печінки при CCl₄-гепатиті у щурів**

| Досліджуваний показник | Умови досліджу | | | | |
|------------------------|----------------|--------------------|------------------|------------------|----------------|
| | Інтакт | Неліковані тварини | ГЕПС (100 мг/кг) | ГЕТС (100 мг/кг) | Силібор |
| МДА, мкмоль/л | 56,19±5,55 | 118,59±4,3* | 79,69±3,6* ** | 66,6±5,1** | 83,76± 6,9* ** |
| ДК, мкмоль/л | 3,49±0,34 | 7,96±0,55* | 4,96±0,42** | 4,13±0,35* | 5,1± 0,48* ** |

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ, Інтوكсикація CCl₄ призводила до різкого порушення функціонально-біохімічної структури печінки, на що вказувала насамперед висока летальність тварин контрольної групи (33,3 %) (табл. 1). У щурів, які вижили, підвищувалась активність цитолітичних процесів, про що свідчило зростання сироваткових ферментів: активність АлАТ збільшувалась в 1,5 раза порівняно з інтактними тваринами. Також у тварин контрольної групи спостерігалась інтенсифікація процесів ПОЛ в мембранах ліпідів печінки, на що вказувало збільшення кількості кінцевих та проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів: МДА – в 2,2 раза, ДК – в 2,4 раза (табл. 2-3).

Під впливом ГЕПС та силібору вживаність щурів становила 83,3 %, а ГЕТС сприяв 100 % вживаності тварин.

ГЕТС у дозі 100 мг/кг знижував рівень АлАТ в 1,34 раза, а ГЕПС в аналогічній дозі – в 1,28 раза, силібор – в 1,1 раза порівняно з нелікованими тваринами (див. табл. 2). За здатністю обмежувати цитолітичні процеси ГЕТС у дозі 100 мг/кг перевищував ГЕПС, а препарат порівняння "Силібор" в 1,2 раза.

При застосуванні дослідних екстрактів у дозі 100 мг/кг рівень МДА в печінці, порівняно з контролем, зменшився під впливом ГЕТС в 1,78 раза, під впливом ГЕПС – в 1,49 раза, при використанні силібору – в 1,42 раза; ДК – в 1,92, 1,6 і 1,56 раза відповідно (див. табл. 3).

Рівень МДА в сироватці крові на фоні приймання ГЕТС у дозі 100 мг/кг знизився в 1,72 раза, ГЕПС у дозі 100 мг/кг – в 1,45 раза, силібору – в 1,1 раза порівняно з контролем (див. табл. 2).

Описані зміни ми пов'язуємо з тим, що ГЕЛС, ГЕПС та силібор обмежують (на різних рівнях) процеси ПОЛ і тим самим не тільки лімітують процеси вільнорадикального окиснення, але й обмежують каскад цитолітичних процесів.

У гепатотоксичності CCl_4 провідну роль відіграє вплив його на мембрани гепатоцитів. Певне значення має вплив на ліпіди мембран продуктів метаболізму цієї отрути, особливо тих, що є вільними радикалами. У свою чергу, пошкодження мембран, індуковане CCl_4 і його продуктами метаболізму, як і продуктами ПОЛ, призводить до сольобілізації ферментів протоплазматичних, мікосомальних, мітохондріальних та інших мембран та їх пошкодження. Разом із тим спостерігаються порушення обміну речовин та енергії, порушення структури і функції гепатоцитів [6].

Механізм гепатопротекторної дії флавоно-

їдвмісного гідрофільного екстракту з трави сої пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран, на що вказує зменшення активності аміно-трансфераз.

Таким чином, результати досліджень вказують на гепатозахисну активність ГЕТС та ГЕПС у дозі 100 мг/кг, свідчать про перспективність використання їх при гострому токсичному гепатиті.

ВИСНОВКИ. 1. Гідрофільні екстракти з трави та плодів сої, що вивчалися на моделі тетра-хлорметанового ураження печінки, проявляють антиоксидантну активність на одному рівні.

2. ГЕТС та ГЕПС обмежують цитолітичні процеси і тим самим перешкоджають руйнуванню гепатоцитів.

3. ГЕТС та ГЕПС за сумою гепатозахисних ефектів не поступаються референт-препарату "Силібор".

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажунова Т.А. Повреждения печени и их фармакотерапия. – Улан-Уде: БНЦ СО АН СССР, 1991. – 99 с.

2. Горчакова Н.О., Олійник С.А., Чекман І.С. та ін. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7-13.

3. Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств (издание официальное). – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

4. Кленова Н.А. Биохимия патологических состояний: Учебное пособие Федеральное агентство по образованию. – Самара: Самарский университет, 2006. – 541 с.

5. Левицкий А.П. Биофлавоноиды как регуляторы метаболизма // Растительные адаптогены:

Сборник научных трудов Одесского отделения УБО. – Одесса: Астропринт, 2000. – С. 5.

6. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. – Тернополь, 1995. – 272 с.

7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 63-64, 66-68.

8. Ткачишин В.С. Профессиональные токсические гепатиты. Острые токсические гепатиты // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1 (15). – С. 84-88.

9. Туманов В.А., Барабой В.А., Стефанов А.В. та ін. Природні поліфеноли як лікарські засоби // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 1-2. – С. 7-11.

10. Hallwell B., Gutteridge J.M. Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Clarendon Press, 2000. – P. 37-39.

ВЛИЯНИЕ ГИДРОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА СОИ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА, ВЫЗВАННОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

О.М. Шаталова, Л.М. Малоштан, О.Ю. Яценко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

Проведены исследования гепатопротекторной и антиоксидантной активности гидрофильного экстракта из травы и плодов сои. Установлена выраженная эффективность исследуемого экстракта на

моделі експериментального токсичного гепатита у крыс, викликаного тетрахлорметаном. Гідрофільний екстракт із листків сої проявляє антиокислювальне і мембраностабілізуюче дієвство. Приведені результати свідчать про перспективність використання його як засобу з антиокислювальними властивостями в комплексному лікуванні токсичного гепатита і інших патологічних станів, які супроводжуються ініціацією вільнорадикального окислення ліпідів.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: **соя, флавоноїди, гепатит, антиокислювальна система.**

INFLUENCE OF HYDROPHILIC SOY EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION AT AN EXPERIMENTAL HEPATITIS MODEL CAUSED BY TETRACHLORMETHANE

O.M. Shatalova, L.M. Maloshtan, O.Yu. Yatsenko
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

The research of hepatoprotective and antioxidative activity of hydrophylic extract from soy leaves and beans has been carried out. The expressed efficacy of investigated extract at experimental toxic hepatitis model in rats caused by tetrachlormethane has been determined. The hydrophilic extract from soy leaves demonstrates antioxidative and membrane stabilizing activity. The above-mentioned results testify to the prospectiveness of its usage as an agent with antioxidative properties in complex treatment of toxic hepatitis and other pathological conditions, which are accompanied by free radical lipid oxidation initiation.

KEY WORDS: **soy, flavonoids, hepatitis, antioxidative system.**

Отримано 26.09.2007 р.

Адреса для листування: О.М. Шаталова, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

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

ВПЛИВ СТРУКТУРНИХ АНАЛОГІВ МЕЛАТОНІНУ НА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ В МИШЕЙ

А.І. Березнякова, О.В. Репетєва, Р.Г. Редькін, С.І. Крижна, В.І. Березняков
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

У роботі наведено результати досліджень антиоксидантних властивостей 22 сполук – структурних аналогів мелатоніну. Встановлено, що на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном, 13 з них проявляють антиоксидантну активність. Вони характеризуються позитивним впливом на загальний стан тварин (виживаність), стан антиоксидантної системи та процес перекисного окиснення ліпідів. Найактивнішими є речовини під шифрами "R-2", "R-28", "R-36", "R-00" та "R-68", оскільки вони не тільки знижують вміст реактивних форм азоту (ТБК) і підвищують рівень відновленого глутатіону відносно контрольної патології та препарату порівняння – мексидолу, але і позитивно впливають на показники масового коефіцієнта печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна активність, гепатит, тетрахлорметан, структурні аналоги мелатоніну.

ВСТУП. На сьогодні спостерігається нагромадження фактичного матеріалу щодо участі пінеальної залози та її гормону – мелатоніну як універсального адаптогену в патогенезі різних захворювань. Зокрема, показано, що при травматичному шоці мелатонін є активатором ферментів антиоксидантної системи (АОС), а однократне застосування його в експериментальних тварин (щурів) різко підвищує відсоток їх виживаності [13]. Чи зберігають властивості мелатоніну його структурні аналоги – відомостей немає.

Метою роботи стало вивчення впливу структурних аналогів мелатоніну (серія R) на процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за умов токсичного гепатиту в мишей.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом наших досліджень були 22 структурних аналогів мелатоніну під шифрами "R-68", "R-65", "R-11", "R-64", "R-5", "R-18", "R-25", "R-7", "R-447-66-P", "R-6", "R-00", "R-3", "R-28", "R-36", "R-10", "R-12", "R-27", "R-22", "R-16", "R-14", "R-2" та "R-15". Дослідження проведено на базі ЦНДЛ НФаУ.

Препаратом порівняння був обраний вже зареєстрований на ринку України відомий антиоксидант "Мексидол" виробництва Фармасофт (Росія). Речовини та препарат по-

© А.І. Березнякова, О.В. Репетєва, Р.Г. Редькін, С.І. Крижна, В.І. Березняков, 2007.

рівняння досліджували в дозі 100 мг/кг (ЕД₅₀ мексидолу при внутрішньошлунковому введенні).

Експерименти проведено на 192 статево-зрілих мишах різної статі масою 20-25 г, яких було поділено на групи по 5-7 тварин у кожній. Виконано 2 серії досліджень. У першій серії дослідів вивчали антиоксидантні властивості 10 синтезованих речовин під шифрами "R-2", "R-10", "R-12", "R-14", "R-15", "R-16", "R-22", "R-27", "R-28", "R-36" порівняно з препаратом "Мексидол". У другій серії досліджували активність інших 12 речовин, а саме: "R-00", "R-3", "R-5", "R-6", "R-7", "R-11", "R-18", "R-25", "R-64", "R-65", "R-447-66-P", "R-68". Мишей було отримано з розплідника лабораторних тварин СПДФО "О.Ю. Шаповалов" (м. Харків), вони проходили карантин протягом 14 днів і акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7 днів. Утримування тварин відповідало діючим правилам щодо пристроїв, обладнання та утримування віваріїв. Миші отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм [6]. З тваринами поводитись відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Основними принципами при виборі моделі та методів досліджень були їх відповідність

поставленим завданням, відтворюваність, достатня інформативність та вартість.

Антиоксидантні властивості речовин вивчали на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлорметаном [4, 5, 10], який в експериментальній фармакології використовують як класичний мембранотропний токсин, що посилює перекисне окиснення ліпідів і впливає на ліпідні мембрани як розчинник [3]. Активується на цитохромі Р-450, він утворює радикали $CCl_3 \cdot$ і $CCl_3O_2 \cdot$, які є ініціаторами реакцій вільнорадикального та перекисного окиснення і мають більш виражену прооксидантну дію, ніж сам тетрахлорметан [1, 2].

Перед моделюванням експериментальної патології миші голодували протягом 24 годин без обмеження приймання води. Після голодування їм внутрішньошлунково вводили досліджувані речовини та мексидол, тваринам групи інтактного контролю та контрольної патології – еквівалентну кількість води. Через 1 год тварини дослідних груп і групи контрольної патології одержували внутрішньошлунково 50 % масляний розчин чотиріхлористого

вуглецю з розрахунку 0,04 мл на 10 г маси. Групі тварин інтактного контролю розчин тетрахлорметану не вводили. Ще через 2 год мишам знову вводили досліджувані речовини, препарат порівняння та еквівалентну кількість води (групам інтактного контролю та контрольної патології).

Процедуру повторювали протягом 2 днів. На 3 день тварин наркотизували і виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців. Потім відділяли печінку і зважували її для розрахунку показника гемодинаміки органа – масового коефіцієнта печінки (МКП) [4].

Інтенсифікацію вільнорадикальних процесів у печінці при даній патології оцінювали за кількісним вмістом у гомогенаті органа кінцевого продукту ПОЛ – ТБК-реактанта з використанням загально визнаної методики [6, 14]. Ступінь антиоксидантного захисту функціонально важливих біомолекул клітин визначали за вмістом відновленого глутатіону (GSH), застосовуючи метод E.D. Beutler et al. [7, 8, 12].

По закінченні експериментів проводили статистичну обробку всіх отриманих резуль-

Таблиця 1 – Вплив структурних аналогів мелатоніну на процеси ПОЛ та стан АОС при токсичному гепатиті у мишей порівняно з мексидолом на 3 день експерименту ($\bar{X} \pm S_x$)

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | n_1 / n_2 | Вживаність, % | МКП, % | GSH, ум.од. | ТБК-активні продукти, мкмоль/г |
|----------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|------------------|--------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Перша серія дослідів | | | | | | |
| Інтактний контроль | - | 5 / 5 | 100 | 4,93±0,65 | 120,12±12,11 | 44,87±4,05 |
| Контрольна патологія | - | 7 / 6 | 85,71 | 6,81±0,27* | 80,77±10,67* | 101,71±18,18* |
| “R-2” | 100 | 7 / 7 | 100 | 6,32±0,14 | 116,59±14,00*** | 47,62±4,73**/** |
| “R-10” | 100 | 7 / 5 | 71,43 | 6,53±0,32* | 70,23±23,62 | 55,64±4,34**/** |
| “R-12” | 100 | 7 / 5 | 71,43 | 8,47±0,67*/** | 117,50±7,92**/** | 99,23±15,56* |
| “R-14” | 100 | 7 / 6 | 85,71 | 5,81±0,37 | 73,66±16,04 | 89,10±22,47 |
| “R-15” | 100 | 7 / 5 | 71,43 | 7,04±0,14* | 82,93±22,87 | 68,97±7,71* |
| “R-16” | 100 | 7 / 7 | 100 | 6,65±0,18* | 54,54±11,37* | 66,48±5,90*/** |
| “R-22” | 100 | 7 / 7 | 100 | 7,02±0,22* | 109,56±20,72 | 76,50±18,07* |
| “R-27” | 100 | 7 / 5 | 71,43 | 6,60±0,38 | 71,33±14,65* | 60,51±7,31*** |
| “R-28” | 100 | 7 / 6 | 85,71 | 6,39±0,14 | 109,22±20,15 | 48,72±3,26**/** |
| “R-36” | 100 | 7 / 7 | 100 | 6,48±0,39 | 101,27±11,48 | 42,86±4,64**/** |
| Мексидол | 100 | 7 / 7 | 100 | 6,69±0,21* | 74,70±15,26* | 104,21±15,65* |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----------------------|-----|--------|-------|----------------|----------------------|----------------------|
| Друга серія дослідів | | | | | | |
| Інтактний контроль | - | 5 5 | 100 | 5,03±0,06 | 162,35±15,72 | 33,85±5,48 |
| Контрольна патологія | - | 7 7 | 100 | 7,00±0,39 * | 115,18±7,94 * | 90,84±10,96 * |
| "R-00" | 100 | 7 6 | 85,71 | 5,52±0,33 | 124,53±8,96 | 50,85±9,96 ** |
| "R-3" | 100 | 7 4 | 57,14 | 6,47±0,38 | 103,66±5,22 */*** | 44,87±0,74 *** |
| "R-5" | 100 | 7 5 | 71,43 | 7,75±0,36 * | 96,05±13,78 * | 68,72±7,97 * |
| "R-6" | 100 | 7 5 | 71,43 | 7,58±0,23 * | 105,68±5,76 * | 27,95±4,82 **/*** |
| "R-7" | 100 | 7 5 | 71,43 | 7,82±0,33 * | 115,75±11,51 * | 45,90±7,32 **/*** |
| "R-11" | 100 | 7 6 | 85,71 | 6,71±0,62 * | 97,18±13,43 */*** | 36,97±4,05 **/*** |
| "R-18" | 100 | 7 6 | 85,71 | 7,21±0,36 * | 133,47±18,81 | 74,79±9,63 * |
| "R-25" | 100 | 7 5 | 71,43 | 7,58±0,38 * | 117,50±8,33 * | 45,90±8,98 **/*** |
| "R-64" | 100 | 7 5 | 71,43 | 7,36±0,34 * | 140,25±20,66 | 30,13±7,00 **/*** |
| "R-65" | 100 | 7 6 | 85,71 | 7,05±0,53 * | 124,90±7,70 | 36,32±4,02 **/*** |
| "R-447-66-P" | 100 | 7 7 | 100 | 7,11±0,42 * | 112,37±8,72 * | 53,85±10,07 ** |
| "R-68" | 100 | 7 6 | 85,71 | 6,72±0,47 | 131,10±16,45 | 31,41±4,73 **/*** |
| Мексидол | 100 | 7 7 | 100 | 7,07±0,60 * | 138,78±10,91 | 77,14±7,67 * |

Примітки:

- * – відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю ($p \leq 0,05$).
- ** – відхилення показника достовірне щодо групи контрольної патології ($p \leq 0,05$).
- *** – відхилення показника достовірне щодо мексидолу ($p \leq 0,05$).
- n_1 – кількість тварин у групі на початок дослідження.
- n_2 – кількість тварин у групі на кінець дослідження.

татів досліджень. При застосуванні методу математичної статистики було прийнято рівень значущості $p \leq 0,05$. Розрахунок статистичної значущості у випадку номінальних перемінних проводили, використовуючи метод Фішера [9, 10, 11, 12].

З метою отримання статистичних висновків при порівнюванні статистичних вибірок відносних перемінних, після того як однофакторний дисперсійний аналіз (або критерій Крускала-Уоліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілення) виявив відмінності між експериментальними групами, використовували критерії Ньюмана-Кейлса, критерій Стьюдента для множинних порівнювань або критерій Манна-Уїтні [9, 10, 12]. Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм "Statistica 6.0".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведених досліджень з вивчення можливої антиоксидантної активності 22 структурних аналогів мелатоніну серії R представлено в таблиці 1.

Як свідчать дані, наведені в таблиці, внаслідок тяжкої інтоксикації загинула частина тварин групи контрольної патології (16 % у першій серії досліду). На 3 добу дослідження у групі контрольної патології у гомогенаті печінки відмічали достовірне, щодо інтактного контролю, збільшення рівня ТБК-активних продуктів та зменшення рівня GSH.

Зміни цих показників свідчать про активацію процесів ПОЛ внаслідок прооксидантної дії гепатотоксину. Також реєстрували достовірне збільшення МКП порівняно з інтактним контролем, що підтверджувало тяжкість викликаної тетрахлорметаном патології.

На тлі лікування речовинами під шифрами "R-2", "R-16", "R-22", "R-36" та "R-447-66-P" протягом експерименту загибелі тварин не реєстрували. Під впливом останніх 17 субстанцій частина мишей (від 16 до 43 %) гинула на різних етапах дослідження внаслідок тяжкого ураження печінки.

Речовини під шифрами "R-2", "R-10", "R-28", "R-36", "R-6", "R-7", "R-11", "R-25", "R-64", "R-65", "R-447-66-P", "R-68" та "R-00" на тлі гепатотоксину достовірно зменшували вміст ТБК-реактивних продуктів. Зазначені зміни вмісту ТБК-активних продуктів вказують на здатність вищенаведених речовин інгібувати процеси ПОЛ, що свідчить про їх антиоксидантні властивості.

Сполуки під шифрами "R-5", "R-18", "R-15", "R-3", "R-12", "R-27", "R-22", "R-16" та "R-14" значного впливу на показник ТБК-активних продуктів не чинили, що свідчить про відсутність антиоксидантної активності у субстанцій у вивченій дозі.

Аналіз даних таблиці вказує на те, що в групах тварин, які отримували субстанції під шифрами "R-2-349" та "R-12-321", рівень GSH був значно вищим за аналогічний показник контрольної патології ($p=0,1$ та $p=0,04$ відповідно). Під впливом речовин під шифрами "R-22", "R-28", "R-36", "R-18", "R-00", "R-64", "R-65" та "R-68" значення GSH зростало та не мало достовірних відмінностей ні з показником контрольної патології, ні з показником інтактного контролю. У групах тварин, яким внутрішньо-шлунково вводили структурні аналоги мелатоніну під шифрами "R-10", "R-14", "R-15", "R-16", "R-27", "R-3", "R-5", "R-6", "R-7", "R-25" та "R-447-66-P", показник GSH залишався на рівні контрольної патології.

Таким чином, порівняльний аналіз ефективності досліджуваних об'єктів показав, що найбільш позитивно на стан АОС та процес

ПОЛ за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту в дозі 100 мг/кг впливають субстанції під шифрами "R-2", "R-28", "R-36", "R-00", "R-64", "R-65" та "R-68".

На тлі лікування майже всіма досліджуваними речовинами показник МКП був на рівні контрольної патології. Лише під впливом сполук під шифрами "R-68", "R-3", "R-00", "R-22", "R-27", "R-28", "R-36", "R-14" цей показник дещо знижувався та не мав достовірних відмінностей ні з показником контрольної патології, ні з показником інтактного контролю.

У групах тварин, які отримували мексидол, показники ТБК-активних продуктів, GSH та МКП були на рівні контрольної патології. Вміст ТБК-реактивних продуктів під впливом речовин під шифрами "R-2", "R-10", "R-16", "R-27", "R-28", "R-36", "R-3", "R-6", "R-7", "R-11", "R-25", "R-64", "R-65" та "R-68" – значно меншим, ніж вміст препарату порівняння. Рівень GSH на тлі застосування субстанцій під шифрами "R-2" та "R-12" був значно вищим за аналогічний показник мексидолу (перша серія дослідів), а у тварин, яким вводили речовини під шифрами "R-11" і "R-3", – значно нижчим (друга серія дослідів). Інших відмінностей між показниками препарату порівняння та досліджуваними субстанціями не реєстрували. Найактивнішими з вищенаведених сполук є речовини під шифрами "R-2", "R-28", "R-36", "R-00" та "R-68", оскільки вони не тільки знижують вміст ТБК-реактивних продуктів і підвищують рівень GSH відносно контрольної патології та препарату порівняння, але і позитивно впливають на показник МКП.

ВИСНОВКИ. 1. Структурні аналоги мелатоніну проявляють антиоксидантну активність.
2. Досліджуваний ряд речовин може бути базою для цілеспрямованого синтезу антиоксидантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Волошина Е.С., Бондаренко Л.Б., Коваленко В.Н. и др. Влияние α -токоферолацетата и его производного на перекисное окисление липидов и содержание некоторых компонентов мембран эндоплазматического ретикулаума клеток печени при экспериментальном токсическом гепатите // Современные проблемы токсикологии. – 1999. – № 2. – С. 42-44.
3. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – С. 156-160.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
5. Дроговоз С.М., Харченко Н.В., Бородіна Т.В. Порівняння ефективності вітчизняних гепатопротекторів за умов ураження печінки тетрацикліном // Ліки. – 1999. – № 5-6. – С. 79-82.
6. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. – К.: Высшая школа, 1983. – 382 с.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
8. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньши-

ков В.В. Биохимические исследования в клинике. – М.: Элиста "Джангар", 2001. – 216 с.

9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. – 2001. – 320 с.

10. Місюрьова С.В., Зупанець І.А., Ковальов В.М. та ін. Вивчення гепатопротекторної та антиоксидантної активності халконів на моделі токсичного ураження печінки // Вісник фармації. – 1999. – № 2. – С. 147-150.

11. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологи-

ческих веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-454.

12. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – С. 117-320.

13. Слепушкин В.Д., Михайлова Н.Н., Егоров И.В., Киселева А.В. Влияние мелатонина на активность антиоксидантной системы и процессы свободнорадикального окисления липидов при травматическом шоке // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – № 3. – С. 387-391.

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

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ МЕЛАТОНИНА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТА У МЫШЕЙ

А.И. Березнякова, Е.В. Репетева, Р.Г. Редькин, С.И. Крижная, В.И. Березняков
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

Резюме

В работе приведены результаты исследований антиоксидантных свойств 22 соединений – структурных аналогов мелатонина. Установлено, что на модели острого гепатита, вызванного тетрахлорметаном, 13 из них проявляют антиоксидантную активность. Они характеризуются положительным влиянием на общее состояние животных (выживаемость), состояние антиоксидантной системы (АОС) и процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее активными являются вещества под шифрами "R-2", "R-28", "R-36", "R-00" и "R-68", поскольку они не только снижают содержание реактантов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и повышают уровень восстановленного глутатиона (GSH) относительно контрольной патологии и препарата сравнения – мексидола, но и положительно влияют на показатели массового коэффициента печени (МКП).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, гепатит, тетрахлорметан, структурные аналоги мелатонина.

INFLUENCE OF MELATONIN STRUCTURAL ANALOGUES ON THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN MICE WITH TOXIC HEPATITIS

A.I. Bereznyakova, O.V. Repetyeva, R.H. Redkin, S.I. Kryzhna, V.I. Beresnyakov
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

Summary

The research results of the antioxidant properties of 22 compounds, which are melatonin structural analogues, have been adduced in this work. It has been determined that 13 of them act as antioxidants on the model of acute hepatitis caused by tetrachlormethane. They have positive effect upon the general condition of the animals (probability of survival), state of antioxidant system (AS) and the process of lipid peroxidation (LPO). The most active are the substances of "R-2", "R-28", "R-36", "R-00" and "R-68" codes, because they do not just decrease the reactants content of thiobarbituric acid (TBA), and increase the level of reduced glutathione (GSH) regarding to control pathology and substance of comparison – mexidol, but also affect positively on the indexes of liver mass coefficient (LMC).

KEY WORDS: lipid peroxidation, antioxidant activity, hepatitis, tetrachlormethane, melatonin structural analogues.

Отримано 26.09.2007 р.

Адреса для листування: А.І. Березнякова, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельникова, 12 (кафедра патологічної фізіології), Харків, 61002, Україна.