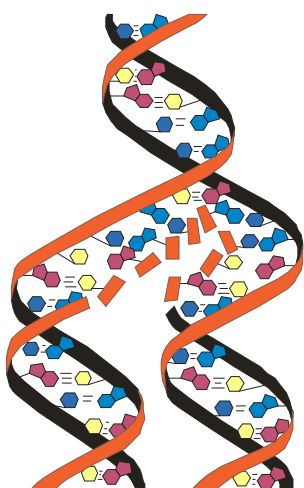


Всеукраїнська громадська наукова організація "Українська академія наук"
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського"

МЕДИЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*All-Ukrainian Public Scientific Organization
"Ukrainian Academy of Sciences"
SHEI "I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University"*

MEDICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

4(49) TOM 13
2011

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

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

МЕДИЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 1681-2557

Виходить щоквартально
Published 4 times per year

Заснований у грудні 1999 року
Founded in December 1999

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія KB № 3647 від 26.01.1999 р.
Certificate of state registration: series KB № 3647 from 26.01.1999

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.).

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського" (протокол № 5 від 25 жовтня 2011 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", 2011
© Scientific Journal "Medical Chemistry", 2011

Зміст

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Терещенко Л. О. (Одеса) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ОКСИДОВАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ТИМУСІ ТА СЕЛЕЗІНЦІ РАДІАЦІЙНО УРАЖЕНИХ ЩУРІВ 7
- Беленічев І. Ф., Пархоменко В. В. (Запоріжжя) РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПОРУШЕННІ ЕНЕРГОПРОДУКУЮЧИХ ФУНКЦІЙ МІТОХОНДРІЙ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ 10
- Беленічев І. Ф., Єгоров М. А., Соколик О. П. (Запоріжжя) ПОРУШЕННЯ ОКСИДАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЗУМОВЛЕНЕ ПРЕНАТАЛЬНОЮ АЛКОГОЛІЗАЦІЄЮ: ЕФЕКТИ ЦЕРЕБРОКУРИНУ І ТІОЦЕТАМУ 13
- Павлов С. В. (Запоріжжя) ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ НА СИСТЕМУ ГЛУТАТІОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ 16
- Хохла М. Р., Клевета Г. Я., Соліляк З. В., Чайка Я. П., Скибіцька М. І., Сибірна Н. О. (Львів) АНАЛІЗ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КИСЛОТНОГО ГЕМОЛІЗУ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ ГАЛЕГІ ЛІКАРСЬКОЇ (GALEGA OFFICINALIS L.) 19
- Победьонна Т. А. (Луганськ) СТАН ФАКТОРІВ МІСЦЕВОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ТЯЖКІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ 23
- Ференц І. В., Люта М. Я., Бродяк І. В., Бурда В. А., Федорович А. М., Сибірна Н. О. (Львів) ВПЛИВ АГМАТИНУ НА СИСТЕМУ L-АРГІНІН/NO В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 26
- Драган Л. П. (Київ) СТАН КАСПАЗНОГО КАСКАДУ В КЛІТИНАХ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ ЗА РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОГО АПОПТОЗУ 29
- Старанко У. В., Дацюк Л. О., Сибірна Н. О. (Львів) ЕФЕКТ СПОЖИВАННЯ ЧЕРВОНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ 33
- Білець М. В., Тарасенко Л. М. (Полтава) ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІЧНОГО МАТРИКСУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ У ЩУРІВ-САМЦІВ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ФОНІ НЕДОСТАТНОСТІ ГОНАД ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ 36
- Котлярова А. Б., Мерзін Х. А., Король Т. В., Манько В. В. (Львів) ВПЛИВ ТЕСТОСТЕРОНУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ НА ВМІСТ Ca^{2+} В АЦИНАРНИХ КЛІТИНАХ ЗОВНІШНЬООРБИТАЛЬНОЇ СЛІЗНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ 39
- Маслак Г. С., Костюк О. В., Кулінич Г. О., Паша Н. С., Бразалук О. З. (Дніпропетровськ) ЕКСПОНУВАННЯ ФІБРОНЕКТИНУ ТА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ НА ПОВЕРХНІ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ 42
- Загайко А. Л., Крasiльникова О. А., Панов В. В. (Харків, Москва) УЧАСТЬ JNK-КІНАЗИ В ГЕНЕРАЦІЇ НІТРОГЕН ОКСИДУ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ КАРБОНІЛЬНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ 45
- Черняшова В. В. (Тернопіль) ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОЇ СУПЕРОКСИД-ДИСМУТАЗИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ 49
- Медвідь І. І., Фіра Л. С., Острівка О. І., Бурмас Н. І. (Тернопіль) ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ ТЕТРАХЛОРИДОМ, ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ 54
- Бурмас Н. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. (Тернопіль) ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ СПОЛУК ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМУ ТА ТУБЕРКУЛОСТАТИКІВ 57
- Федорова Г. О. (Донецьк) РОЗВИТОК НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ОБПЕЧЕНИХ ЯК НАСЛІДОК ЦИРКУЛЯТОРНОЇ ГІПОКСІЇ 61
- Мельник А. В., Ольховський О. С., Заїчко Н. В., Колошко О. М. (Вінниця) РОЛЬ СТАТЕВИХ ЧИННИКІВ У ПРОДУКЦІЇ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ ЩУРІВ 64
- Фафула Р. В., Личковська Н. Е., Єфремова У. П., Воробець З. Д. (Львів) ЕНЗИМАТИЧНА АКТИВНІСТЬ Ca^{2+} -ТРАНСПОРТУВАЛЬНОЇ, Mg^{2+} -ЗАЛЕЖНОЇ АТФАЗИ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ 69
- Заремба Є. Х., Беседина А. С., Заремба-Федчишин О. В. (Львів) ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ДЛЯ ОЦІНКИ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ 73
- Бакурова О. М., Борзенко Б. Г. (Донецьк) АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ КАТАБОЛІЗМУ ПУРИНІВ У КАРЦИНОМАХ ШЛУНКА 76
- Гавриляк В. В. (Львів) АМІНОКИСЛОТНИЙ ТА МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД ЛЮДСЬКОГО ВОЛОСА ЗА НОРМИ І ПАТОЛОГІЇ 79

Contents

MATERIALS OF CONFERENCE

- Tereshchenko L. O. (Odessa) PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDIZING HOMEOSTASIS VIOLATIONS IN A THYMUS AND SPLEEN OF IRRADIATED RATS 7
- Bielenichev I. F., Parkhomenko V. V. (Zaporizhzhya) THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN DAMAGE OF ENERGY PRODUCTION FUNCTIONS OF MITOCHONDRIAS IN THE BRAIN AT ARTERIAL HYPERTENSION 10
- Bielenichev I. F., Yehorov M. A., Sokolyk O. P. (Zaporizhzhya) VIOLATION OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE BRAIN OF NEWBORNS DUE TO PRENATAL ALCOHOL ABUSE: EFFECTS OF CEREBROCURIN AND THIOCTAM 13
- Pavlov S. V. (Zaporizhzhya) INFLUENCE OF THE SELECTIVE MODULATORS OF THE ESTROGEN RECEPTORS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM AT EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA 16
- Khokhla M. R., Kleveta H. Ya., Solilyak Z. V., Chayka Ya. P., Skybitska M. I., Sybirna N. O. (Lviv) ANALYSIS OF ERYTHROCYTES ACID HEMOLYSIS CHANGES UNDER THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND ADMISSION OF GALEGA OFFICINALIS L. MEDICINE 19
- Pobedyonna T. A. (Luhansk) STATE OF FACTORS OF LOCAL INFLAMMATION AT SEVERE BRONCHIAL ASTHMA 23
- Ferents I. V., Lyuta M. Ya., Brodyak I. V., Burda V. A., Fedorovych A. M., Sybirna N. O. (Lviv) THE EFFECT OF AGMATINE ON L-ARGININE/NO SYSTEM IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS 26
- Drahan L. P. (Kyiv) STATE OF CASPASE CASCADE IN RAT SPLEEN CELLS AT RADIATION-INDUCED APOPTOSIS 29
- Staranko U. V., Datsyuk L. O., Sybirna N. O. (Lviv) EFFECT OF CONSUMPTION OF RED WINE ON BLOOD ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM UNDER IONIZING RADIATION 33
- Bilets M. V., Tarasenko L. M. (Poltava) CHARACTERISTIC OF ORGANIC MATRIX OF FEMORAL BONE IN MALE RATS UNDER CONDITIONS OF EMOTIONAL STRESS AGAINST THE BACKGROUND OF GONAD DEFICIENCY AND ITS CORRECTION BY SEX HORMONES 36
- Kotliarova A. B., Merzin H. A., Korol T. V., Manko V. V. (Lviv) TESTOSTERONE AND PROGESTERONE EFFECT ON Ca^{2+} CONTENT IN ACINAR EXORBITAL LACRIMAL GLAND CELLS OF RATS 39
- Maslak H. S., Kostyuk O. V., Kulinich H. O., Pasha N. S., Brazaluk O. Z. (Dnipropetrovsk) EXPONATION OF FIBRONECTIN AND ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN ON THE SURFACE OF LEUKOCYTES OF BLOOD IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA 42
- Zahayko A. L., Krasilnikova O. A., Panov V. V. (Kharkiv, Moscow) PARTICIPATION OF JNK-KINASE IN THE GENERATION OF NITROGEN OXIDE IN THE CONDITIONS OF MODELING OF CARBONYL STRESS IN RATS 45
- Chernyashova V. V. (Ternopil) INFLUENCE OF SUPEROXYDE DISMUTASE ON PATHOGENETIC LINKS LIVER AND KIDNEY LESION AT ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS 49
- Medvid I. I., Fira L. S., Ostrivka O. I., Burmas N. I. (Ternopil) INDICATORS OF THE RATS ANTIOXIDANT SYSTEM, AFFECTED BY CARBON TETRACHLORIDE, AFTER THE APPLICATION OF THE MULBERRY LEAVES EXTRACT 54
- Burmas N. I., Fira L. S., Medvid I. I. (Ternopil) COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICES OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS IN CONDITIONS OF COMBINED INFLUENCE BY THE COMPOUNDS OF HEXAVALENT CHROMIUM AND TUBERCULOSTATICS 57
- Fedorova H. O. (Donetsk) DEVELOPMENT OF NITROSATIVE STRESS IN PATIENTS WITH BURNS AS A RESULT OF CYRCULATIVE HYPOXIA 61
- Melnyk A. V., Olkhovskiy O. S., Zaichko N. V., Koloshko O. M. (Vinnytsia) ROLE OF SEX FACTORS IN HYDROGEN SULFIDE PRODUCTION IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RATS 64
- Fafula R. V., Lychkovska N. E., Yefremova U. P., Vorobets Z. D. (Lviv) ALTERATIONS OF Ca^{2+} -STIMULATED, Mg^{2+} -DEPENDENT ATPase ENZYME ACTIVITY IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS 69
- Zaremba Ye. H., Besedina A. S., Zaremba-Fedchishyn O. V. (Lviv) DETERMINATION OF ENDOTELINE-1 LEVEL FOR ESTIMATION OF ENDOTHELIC DYSFUNCTION CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE 73
- Bakurova O. M., Borzenko B. H. (Donetsk) THE PURINES CATABOLISM ENZYMES ACTIVITY IN STOMACH CANCER 76
- Havrylyak V. V. (Lviv) AMINO ACID AND MINERAL COMPOSITION OF HUMAN HAIR IN NORM AND AT ABNORMAL HAIR LOSS 79

Лимар Л. Є. (Тернопіль) КОМПЛЕКСНА ГЕМОСТАТИЧНА ТЕРАПІЯ РЕЦИДИВНИХ ДИСФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ	82	Lyamar L. Ye. (Ternopil) COMPLEX HAEMOSTATIC THERAPY OF RECURRENT DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AND CHRONIC VIRUS HEPATITIS	82
Маланчин І. М. (Тернопіль) ЗАСТОСУВАННЯ РЕОСОРБЛАКТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЗНІХ ГЕСТОЗІВ	85	Malanchyn I. M. (Ternopil) USING OF RHEOSORBILACTUM IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE PREECLAMPSIA	85
Волошчук Н. І., Таран І. В. (Вінниця) ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ДИКЛОФЕНАКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	88	Voloshchuk N. I., Taran I. V. (Vinnytsia) ACUTE TOXICITY OF HYDROGEN SULFIDE AND ITS INFLUENCE ON THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF DICLOPHENAC IN EXPERIMENT	88
Іванова Е. Г. (Вінниця) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВІНБОРОНУ НА ГОСТРУ ТОКСИЧНІСТЬ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЩУРІВ	91	Ivanova E. H. (Vinnytsia) THE RESEARCH OF THE INFLUENCE OF VINBORON ON THE ACUTE DOXORUBICIN TOXICITY IN RATS	91
Кучмак О. Б., Винничук М. О., Климнюк С. І., Дем'яненко В. В., Романюк Л. Б., Толокова Т. І. (Тернопіль) ЗАСТОСУВАННЯ ІОНІВ Ca ²⁺ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ФОТОДИНАМІЧНОГО ЕФЕКТУ В МІКРОБНИХ КЛІТИНАХ	94	Kuchmak O. B., Vynnychuk M. O., Klymnyuk S. I., Demyanenko V. V., Romanyuk L. B., Tolokova T. I. (Ternopil) APPLICATION OF IONS OF CA ²⁺ FOR CORRECTION OF PHOTODYNAMIC EFFECT IN MICROBAL CELLS	94
Хаврона О. П. (Львів) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ L-АРГІНІНУ НА ОКСИДАТИВНІ ПРОЦЕСИ, ВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ФАКТОРИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛІТУ	97	Khavrona O. P. (Lviv) THE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF L-ARGININE ON OXIDATIVE PROCESSES, NITRIC OXIDE CONTENT AND FACTORS OF IMMUNE DEFENSE IN BLOOD OF THE RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL COLITIS	97
Гонський Я. І., Дмухальська Є. Б., Куліцька М. І. (Тернопіль) ВПЛИВ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ФОСФОРОРГАНІЧНИХ ПЕСТИЦИДІВ НА ОБМІН БІЛКІВ В УРАЖЕНИХ БІЛИХ ЩУРІВ	100	Honskyi Ya. I., Dmukhalska Ye. B., Kulitska M. I. (Ternopil) EFFECT OF HEAVY METAL SALTS AND PHOSPHORORGANIC PESTICIDES ON THE PROTEINS METABOLISM IN AFFECTED WHITE RATS	100
Салига Ю. Т., Талоха Н. І., Стефанишин О. М., Сав'як З. І., Будзан Г. Р. (Львів) ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЕРИТРОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ ХЛОРПІРИФОСУ	103	Salyha Yu. T., Talokha N. I., Stefanyshyn O. M., Savyak Z. I., Budzan H. R. (Lviv) SOME PARAMETERS OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN ERYTHROCYTES OF RATS UNDER THE CHRONIC INFLUENCE OF CHLORPYRIFOS	103
Беленічев І. Ф., Однокоз О. В., Александрова К. В. (Запоріжжя) СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ ЛАНКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ: АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ БАГАТОРАЗОВИХ ІН'ЄКЦІЙ HSP70	107	Bielenichev I. F., Odnokoz O. V., Aleksandrova K. V. (Zaporizhzhya) THE STATE OF GLUTATHIONE LINK OF BRAIN THIOL-DISULFIDE SYSTEM OF RATS WITH ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA: ANTIOXIDANT EFFECTS OF REPEATED HSP70 INJECTIONS	107
Котик А. О. (Тернопіль) ХАРАКТЕРИСТИКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	110	Kotyka A. O. (Ternopil) CHARACTERISTIC OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE RESORPTION IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA	110
Якубцова І. В., Хилько Т. Д., Преображенська Т. Д., Остапченко Л. І. (Київ) ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЛІПІДНОГО СКЛАДУ ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН КЛІТИН СЛИЗОВИХ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ ВИРАЗКИ	113	Yakubtsova I. V., Khilko T. D., Preobrazhenska T. D., Ostapchenko L. I. (Kyiv) THE COMPARATIVE ANALYSIS OF PLASMA MEMBRANES LIPIDS OF GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA CELLS AT THE MODELING OF EXPERIMENTAL ULCERS	113
Панасюк Н. Б., Склярів О. Я. (Львів) ВПЛИВ ОЛІЇ АМАРАНТУ НА СТАН СИСТЕМИ L-АРГІНІН/НО-СИНТАЗИ/НО В ТОВСТІЙ КИШЦІ ПРИ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ	117	Panasjuk N. B., Sklyarov O. Ya. (Lviv) THE INFLUENCE OF AMARANTH OIL ON THE STATUS OF L-ARGININE/NO-SYNTASES/NO SYSTEM IN LARGE INTESTINE AT ULCERATIVE COLITIS	117
Панчишин О. Б., Склярів О. Я. (Львів) МОДЕЛЮВАННЯ АКТИВНОСТІ NO-СИНТАЗ ТА ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЗА УМОВ СТРЕПТОЗОТОЦИНІДУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	120	Panchyshyn O. B., Sklyarov O. Ya. (Lviv) MODELING OF NOS ACTIVITY AND OXIDATIVE PROCESSES IN THE PANCREATIC TISSUE UNDER CONDITIONS OF DIABETES MELLITUS	120
Берегова Т. В., Дворщенко К. О., Берник О. О., Гайда Л. М., Остапченко Л. І. (Київ) ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ГІПОАЦИДНОСТІ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЮ МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ "СИМБІТЕР®"	124	Berehova T. V., Dvorshchenko K. O., Beryuk O. O., Hayda L. M., Ostapchenko L. I. (Kyiv) EFFECT OF LONG-TERM HYPOACIDITY ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF HEPATOCYTES AND ITS CORRECTION BY MULTIPROBIOTIC "SYMBITER®"	124
Кисличенко О. А., Кошовий О. М., Комісаренко А. М., Осолодченко Т. П. (Харків) ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПЛУК ТРАВИ ДЕРЕВІЮ ЗВИЧАЙНОГО	129	Kyslychenko O. A., Koshovyi O. M., Komisarenko A. M., Osolodchenko T. P. (Kharkiv) STUDY OF ACHILLEA MILLEFOLIUM HERBS PHENOL COMPOUNDS	129
Штанова Л. Я., Говоруха Т. М., Бабан В. М., Вовкун Т. В., Весельський С. П., Макаrchuk М. Ю. (Київ) ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ ЕФЕКТІВ ВАЗОПРЕСИНУ НА БАЗАЛЬНУ І СТИМУЛЬОВАНУ ПІСТАМІНОМ КИСЛУ ШЛУНКОВУ СЕКРЕЦІЮ ТА РІВЕНЬ ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ	133	Shtanova L. Ya., Hovorukha T. M., Baban V. M., Vovkun T. V., Veselskyi S. P., Makarchuk M. Yu. (Kyiv) STUDY OF VASOPRESSIN PERIPHERAL EFFECTS ON BASAL AND STIMULATED BY HISTAMINE GASTRIC ACID SECRETION AND LEVEL OF LIPID PEROXIDATION IN RATS' GASTRIC MUCOSA	133
Шатова О. П., Хоменко А. В., Сєдаков І. Є., Хомутов Є. В., Зінкович І. І. (Донецьк) ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ПІСЛЯ РЕГІОНАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ	137	Shatova O. P., Khomenko A. V., Sedakov I. Ye., Khomutov Ye. V., Zinkovych I. I. (Donetsk) PECULIARITIES OF METABOLIC SHIFTS FOLLOWING THE REGIONAL POLYCHEMOTHERAPY	137
Антонов О. І., Студницький В. Б., Погудин Ю. А., Пелюх П. Ф., Медведєв М. А. (Томск) ЕФЕКТИ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДА НАТРІЯ НА ПАРАМЕТРИ ЕЛЕКТРИЧЕСКОЇ І СОКРАТИТЕЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГЛАДКИХ М'ЯШЦЬ ТА ENIA SOLI МОРСКОЇ СВИНКИ	142	Antonov O. I., Studnytskyi V. B., Pohudin Yu. A., Peluih P. F., Medvediev M. A. (Tomsk) EFFECTS OF SODIUM HYDROGEN SULPHIDE ON THE PARAMETERS OF ELECTRIC AND CONTRACT ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLES TAENIA COLI OF GUINEA-PIG	142
Русин В. І., Сірчак Є. С., Петричко О. І. (Ужгород) ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ	146	Rusyn V. I., Sirchak Ye. S., Petrychko O. I. (Uzhhorod) VIOLATION IN HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS	146
Дмитруха Н. М., Білько Т. О. (Київ) ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ В РОБІТНИКВ ХІМІЧНОГО ЗАВОДУ ТА ІХ КОРЕКЦІЯ ВІТАМІННИМ ПРЕПАРАТОМ "ТРИОВІТ"	149	Dmytrukha N. M., Bilko T. O. (Kyiv) IMMUNE STATE DESORDER IN WORKERS OF CHEMICAL PLANT AND THEIR CORRECTION BY VITAMIN DRUG "TRIOVIT"	149
Літога В. В. (Київ) ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО УЛЬТРАЗВУКУ НА ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ МЕДІАТОРІВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ (IL-6, IL-8, TNF-α) В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ НА ПІКУ РОЗВИТКУ КАРАГІНАНІДУВАННОГО ЗАПАЛЕННЯ	153	Lityuha V. V. (Kyiv) INVESTIGATION OF THE EFFECT OF LOW-INTENSITY ULTRASOUND ON THE CONTENT OF PROINFLAMMATORY MEDIATORS OF CYTOKINE PROFILE (IL-6, IL-8, TNF-α) IN THE BLOOD PLASMA OF RATS AT THE PEAK OF CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION	153
Бойцанюк С. І. (Тернопіль) ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ОПІКОВУ ХВОРОБУ	157	Boytanyuk S. I. (Ternopil) FEATURES OF BONE METABOLISM, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PERIODONTAL CONDITION IN PATIENTS WITH BURN DISEASE	157
Шеремета Л. М. (Івано-Франківськ) ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЛІПОФЛАВОНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ГЕПАТИТІВ	160	Sheremeta L. M. (Ivano-Frankivsk) COMPARATIVE EFFICACY OF HEPATOPROTECTIVE ACTION OF LIPOFLAVON ON EXPERIMENTAL DRUG-INDUCED HEPATITIS	160

	Поготова Г. А., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Небесна Т. Ю. (Київ) ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПТРАЛУ ТА ПОЛІЕНАСИЩЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ПРИ ОКСИДАТИВНОМУ СТРЕСУ ТВАРИН		
164	Величко Н. Ф., Карпенко Н. О., Смоленко Н. П., Чистякова Е. Є. (Харків) ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ СТРЕСУ НА СТАН СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ТА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОРΟΣЛИХ ЩУРІВ-САМЦІВ	164	Біленький А. С., Ледньова О. О., Марущенко П. П., Біленький С. А. (Приморськ, Запоріжжя) ВИКОРИСТАННЯ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ПРОТЕОЛІКАНІВ КІСТКОВОЇ ТА ХРЯЩОВОЇ ТКАНИН ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ ХРЕБТА
	Сухомлин Т. А., Нетохайло Л. Г. (Полтава) АКТИВНІСТЬ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ	165	164 Студинський В. Б., Пелюх П. Ф. (Томск, Київ) ІНТЕРСТИЦІАЛЬНІЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: ЧТО ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ ИХ РАБОТЫ?
	Непорада К. С., Манько А. М., Сухомлин А. А., Берегова Т. В., Янковський Д. С. (Запоріжжя) ПАТОГЕНЕТИКОМ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ОРГАНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ГІПОАЦИДИТЕТУ	165	165 Дікал М. В. (Чернівці) ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА СТУПІНЬ ОКИСНОМОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У НИРКАХ ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛУ
	Александрова К. В., Беленічев І. Ф., Юрченко Д. М., Шкода О. С., Дячков М. В. (Київ) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ОБҐРУНТУВАННЯ ПОШУКУ СПЛУК З НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДІ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ	166	165 Чумак Ю. Ю. (Луганськ) ДО ПИТАННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ ПРОХІДНОСТІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
	Богущька К. І. (Київ) АТФазна АКТИВНІСТЬ МІОЗИНУ ЯК ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ЗА УМОВ НОРМИ ТА ПАТОЛОГІЇ	166	166 Сирова Г. О., Бачинський Р. О., Грабовецька Е. Р., Савельєва О. В. (Харків) ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМПОЗИЦІЙ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ З КОФЕЇНОМ НА АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ
	Нетохайло Л. Г., Басараб Я. О. (Полтава) ПОКАЗНИКИ ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У НИРКАХ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ	167	166 Сташкевич М. А., Хомутов Є. В., Воробйова В. Ю. (Київ, Донецьк) ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ 5-ФТОРУРАЦІЛУ В ПУХЛИННІЙ ТКАНИНІ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ШЛУНКА
	Чекман І. С., Горчакова Н. О. (Київ) ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ УРАЖЕНЬ МІОКАРДА, ВИКЛИКАНИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	167	167 Гарас М. Н., Грицюк М. М., Яниш М. О. (Чернівці) ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІТІВ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ В КОНДЕНСАТІ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ У ПІДТВЕРДЖЕННІ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ШКОЛЯРІВ
	Ігрунова К. М., Ткач Т. А., Павлюк В. Д., Аніщук М. Г. (Київ) ВПЛИВ ЕНДОТОКСИКОЗУ НА СТАН НИРОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЩУРІВ	168	167 Бакурова О. М., Борзенко Б. Г., Дорошкевич В. С., Шендрік О. М. (Донецьк) ЗМІНИ ВМІСТУ МЕТАЛІВ ПЕРЕХІДНОЇ ГРУПИ В СЛИЗОВІЙ ШЛУНКА ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ ПУХЛИННОЇ АГРЕСІЇ
	Житіна І. О. (Луганськ) ВПЛИВ ПОТЕНЦІЙНОГО ПРОТИШЕМІЧНОГО ЗАСОБУ ОК-7 НА ДИНАМІКУ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІНСУЛЬТІ	168	168 Давидова Н. В. (Чернівці) ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ
	Загородний М. І. (Київ) КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ З КАРВЕДИЛОЛОМ	169	169 Хлус К. М. (Чернівці) ОКСАЛАТЗАЛЕЖНА РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ В ТВАРИННОМУ ОРГАНІЗМІ
	Іншина Н. М. (Суми) РОЛЬ ПРООКСИДАНА-ВІЛЬНОГО ГЕМУ В МЕХАНІЗМАХ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХЛОРИДІВ КАДМІЮ ТА МЕРКУРІЮ	169	169 Яремій І. М., Паламар А. О., Чорноус В. О. (Чернівці) ВПЛИВ [(1-ФЕНІЛ-5-ФОРМІЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]АЦЕТАТУ МОРФОЛІНІЮ НА АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ
	Микалюк Л. В., Білоус В. В., Вороняк Т. М., Гомма Н. В. (Чернівці) ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕОЛІЗУ ЗА РІЗНОГО АЦЕТИЛЯТОРНОГО ФЕНОТИПУ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	170	170 Єфремова У. П., Фафула Р. В., Личковська Н. Е., Воробець З. Д. (Львів) NO-СИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗІВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ
	Чуменко О. Г., Вагіна Ю. І. (Луганськ) ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АТОКСИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ	171	170 Будовська Л. О. (Луганськ) СТАН ВМІСТУ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ
	Федорова В. С. (Луганськ) ВПЛИВ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА ДИНАМІКУ КОМПОНЕНТІВ АДЕНІЛНУКЛЕОТИДНОЇ СИСТЕМИ НА МОДЕЛІ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	171	171 Піда В. П., Фіра Л. С., Пінкевич О. Я. (Тернопіль) ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЧОЛОВІЧИХ БРУНЬКО ОБЛІПИХИ
	Торгалю Є. О., Довбинчук Т. В., Берегова Т. В., Остапченко Л. І. (Київ) ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА "СІМБІТЕР® АЦІДОФІЛЬНИЙ" НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ	172	172 Кратенко Г. С., Киричок Л. Т., Севаст'янова Т. В. (Харків) СТРЕСОВІ ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ ТРИПТОФАНОУ В ЦНС ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМ L-ТРИПТОФАНОМ
	Вітохіна Н. В. (Луганськ) ВПЛИВ МІГУ-2 НА ХАРАКТЕР ФОРМУВАННЯ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ТЛІ ГІПЕРТЕРМІЇ	172	172 Коноваленко О. В. (Одеса) СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ПОКРАЩЕННІ ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВОЇ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ
	Победьонна Т. А. (Луганськ) СТАН МІСЦЕВИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	173	172 Бурміч К. С., Дронов О. І., Уваров В. Ю., Фалалєєва Т. М. (Київ) КОРЕКЦІЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ
	Туманов В. А., Горчакова Н. О., Войтенко Г. М., Тимченко О. Г., Чекман І. С., Тимченко І. М., Юсько Н. О., Яковлева І. Ю., Дульцева О. В. (Київ) НОВІ АСПЕКТИ ФАРМАКОДИНАМІКИ НУКЛЕОЦІМФ ФОРТЕ	173	173 Стоєва Т. В., Кравченко Л. Г., Папінко Р. М., Федін М. В. (Одеса) ВИВЧЕННЯ ТОПІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕДАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ
	Гринчишин Н. М., Мазур О. Є. (Львів) ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІОННОГО ОБМІНУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЦЕЛЕКОСИБОМ ТА ІНДОМЕТАЦИНОМ	174	174 Колодницька Г. Б., Корда М. М. (Тернопіль) МЕТАБОЛІЧНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ДИНАМІЦІ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА
	Ніженковська І. В., Ніженковський О. І., Вельчинська О. В., Філіпова К. Ю. (Київ) ПОХІДНІ КРАУН-ЕФІРІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ В МІОКАРДІ	175	174 Нечипорук В. М., Корда М. М. (Вінниця, Тернопіль) МОЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ІЦЕНКА-КУШІНГА
	Волох Д. С., Бутко Л. А., Бутко А. Ю., Крамарьов О. С. (Київ) ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ	176	176 Посохова К. А., Шевчук О. О., Олещук О. М. (Тернопіль) ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ЗА УМОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ
	Тарасенко Л. М., Омельченко О. Є. (Полтава) РОЛЬ ВАЗОАКТИВНОГО ЦИТОКІНУ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У МЕХАНІЗМІ ПОРУШЕНЬ КРОВОТОКУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ	177	177 Гудивок Я. С., Голубєва М. Г., Шеремета Л. М., Кукурудз Н. І. (Івано-Франківськ) ВПЛИВ АМІОНОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТАХ
	Біленький А. С., Марущенко П. П., Ледньова О. О. (Приморськ) ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ХРЕБТА	178	178 Олещук О. М., Посохова К. А., Мудра А. Є. (Тернопіль) БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦИРОЗІ
		179	179 Посохова К. А., Вольська А. С. (Тернопіль) ПОПЕРЕДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТІОТРИАЗОЛІНОМ
			179 Швед М. І., Чернухіна О. О., Посохова К. А. (Тернопіль) ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ І ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-α ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ

Антоненко П. Б. (Одеса) ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНОТИПУ ЦИТОХРОМУ-450 2С9 В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ	Савченкова Л. В., Горобинська С. М., Рибалко Н. В. (Луганськ) ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИН ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	198	214
Гнатюк М. С., Татарчук Л. В., Слабий О. Б. (Тернопіль) БІОХІМІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЛЕГЕНЕВОМУ СЕРЦІ	Савченкова Л. В., Фоменко С. І. (Луганськ) ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВИХ МЕХАНІЗМІВ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ ВО-60	199	215
Кресон В. Й., Шемонаєва Ф. К., Відавська А. Г. (Одеса) ФАРМАКО-КІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІОУ З БУРШТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ	Савченкова Л. В., Акімова М. С. (Луганськ) ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КРІОАКТИВОВАНОГО ПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ НА СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ТВАРИН ПРИ ГІПОКІНЕТИЧНОМУ СТРЕСІ	200	216
Шевченко А., Ковальова В., Шелест Д., Вишневіська А., Остапченко Л. (Київ) ЕФЕКТИ ДІЇ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ У КЛІТИНАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УЛЬЦЕРОГЕНЕЗУ	Марущак М. І., Габор Г. Г., Куліцька М. І. (Тернопіль) ВМІСТ ІМУНОГЛОБУЛІНУ А В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ	201	216
Гжегоцький М. Р., Фурдичко Л. О., Ковальчук С. М., Терлецька О. І., Паніна Л. В. (Львів) ОЦІНКА АДАПТАЦІЙНОГО РЕЗЕРВУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ЗА ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ПОПЕРЕДНЬОМУ ЗАСТОСУВАННІ АДРЕНОБЛОКАТОРА	Савченкова Л. В., Рокотянська В. В. (Луганськ) АРОНІЯ ЧОРНОПЛІДНА ЯК ДЖЕРЕЛО СТВОРЕННЯ БЕЗПЕЧНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ	201	217
Терлецький І. Р., Матвійчук В. М., Чупашко О. І. (Львів) ВПЛИВ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПАРАМЕТРИ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ	Криницька І. Я., Куліцька М. І., Липка П. І. (Тернопіль) ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ	202	218
Погоріла І. В. (Одеса) ВПЛИВ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ НА ФОРМУВАННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ	Лісничук Н. Є., Демків І. Я., Куліцька М. І. (Тернопіль) ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	203	219
Шитко О. С., Третяков О. М. (Одеса) БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАЛОЕНТЕРОПАТІЇ	Козак Д. В. (Тернопіль) ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ І ЛЕГЕНЬ В ДИНАМІЦІ ПОЛІТРАВМИ	203	219
Ніженковська І. В., Стеченко О. В. (Київ) ВПЛИВ L-ТИРОКСИНУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД НИРОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ	Дем'яненко В. В., Покришко О. В., Климчук О. М., Куліцька М. І., Кучмак О. Б. (Тернопіль) СПЕКТРАЛЬНИЙ СКЛАД ПОЛЯРИЗОВАНОЇ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ ПРОБІОТИКІВ ЯК ВИРАЖЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ	204	220
Самохіна Н. А., Третякова О. В. (Одеса) ПРОКСИМАЛЬНІ КАНАЛЬЦІ ЯК МІШЕНЬ У ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАЛОНЕФРОПАТІЇ	Яворська І. М., Лісничук Н. Є., Яворська С. І. (Тернопіль) РОЗВИТОК ІМУНОКОМПЛЕКСНИХ ПОРУШЕНЬ У ГОСТРУ ФАЗУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ	204	221
Леонова Д. І. (Одеса) ДИСКООРДИНАЦІЯ ОБМІНУ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИКОПАТІЯХ	Посохова К. А., Яремчук О. З., Коваль М. І., Підручна С. Р., Острівка О. І., Шершун Г. Г., Бронєцька Н. І. (Тернопіль) РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	205	222
Антонів О. І., Плінякко О. Р., Ковальчук С. М. (Львів) ВПЛИВ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ НА ПАРАМЕТРИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН	Бойцянук С. І. (Тернопіль) КЛІНІКО-БІОХІМІЧНЕ ТА ІМУНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА ОПІКОВУ ХВОРОБУ	207	223
Трегуб Т. В., Відавська А. Г. (Одеса) ІНТЕГРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МІНЕРАЛЬНИХ ЗАСОБІВ	Волотовська Н. В. (Тернопіль) ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ	207	224
Хогта Н. С. (Івано-Франківськ) ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ НА СТАН КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ЗА УМОВ ДІЇ НІТРИТІВ	Привроцька І. Б., Покотило О. С. (Тернопіль) ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ БАД "АЛЬФА+ОМЕГА"	208	224
Лотоцька О. В., Кондратюк В. А., Голка Н. В., Сопель О. М., Флекей Н. В. (Тернопіль) ВПЛИВ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ	Андрейчин С. М., Лотоцька С. В. (Тернопіль) МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ПЕРВИННІЙ ПОДАГРІ	209	225
Маланчин І. М., Токарчук О. А., Романчук Л. І. (Тернопіль) ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ КАЛЬЦІУ У ВАГТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ	Флекей Н. В., Кондратюк В. А., Лотоцька О. В., Сопель О. М., Флекей П. П. (Тернопіль) КОМБІНОВАНА ДІЯ ІОНІВ НАТРІЮ І КАДМІЮ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН	209	225
Нечитайло Л. Я., Хогта Н. С. (Івано-Франківськ) ВПЛИВ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА БІОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ТКАНИН І ОРГАНІВ ДОСЛІДНИХ ТВАРИН	Полякова В. В., Кондро М. М., Савчук О. В., Гладун Д. В. (Київ, Львів) РОЗВИТОК ПЕРЕДДІАБЕТИЧНОГО СТАНУ НА ФОНІ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ	210	226
Короленко Т. К. (Київ) ЗАСТОСУВАННЯ ПЕКТИНІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ СВИНЦЮ В УМОВАХ ВИРОБНИЦТВА	Кашуба М. О., Федорів О. Є. (Тернопіль) НОВІ МЕТОДИ ВІДБОРУ ТОКСИЧНИХ НАНОЧАСТИНОК ІЗ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ ПОДАЛЬШОГО ВИВЧЕННЯ ЇХ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ	211	227
Бондаренко О. Г. (Кіровоград) ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ ДЛЯ ОЦІНКИ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ВАГТНИХ ЖІНОК	Пацкань Л. О. (Тернопіль) СТАН ФЕРМЕНТНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОГО ВВЕДЕННЯ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ НАТРІЮ НІТРИТУ	212	227
Хара М. Р., Сатурська Г. С., Лепаєво А. А., Пелих В. Є. (Тернопіль) ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В СЕРЦІ	Кузьмак І. П., Кліщ І. М., Рубіна Л. М., Саюк Н. П., Палиця Л. М., Матвій Н. Я. (Тернопіль) ОСОБЛИВОСТІ БІЛКОВОГО СКЛАДУ ПЛАЗМИ КРОВІ У СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ УРАЖЕННІ ТОКСИНАМИ БІЛДІЇ ПОАНКІ	213	228
Романюк Л. Б., Климнюк С. І., Кучмак О. Б., Дронова О. Й., Борак В. П. (Тернопіль) МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ГРВІ У ДІТЕЙ			

Матеріали
науково-практичної конференції
“БІОХІМІЧНІ ОСНОВИ ПАТОГЕНЕЗУ УРАЖЕННЯ
ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА СПОСОБИ
ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ”

3–4 листопада 2011 року
м. Тернопіль

УДК 577.115:577.121.7:591.144.4:591.147.3:599.323.4:615.849.114

Л. О. Терещенко
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗУ В ТИМУСІ ТА СЕЛЕЗІНЦІ РАДІАЦІЙНО УРАЖЕНИХ ЩУРІВ**

У результаті проведених досліджень встановлено, що хронічне γ -опромінення у сумарній дозі 1 Гр призводить до суттєвого збільшення вмісту початкових та кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тимусі та селезінці піддослідних тварин. Курсове введення гептралу після γ -опромінення викликає значне зменшення кількості малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів протягом експерименту. Зроблено висновок, що курсове введення гептралу після хронічного γ -опромінення в сумарній дозі 1 Гр сприяє стабілізації процесів ПОЛ і зниженню його продуктів у тимусі та селезінці, це дозволяє розглядати можливість для рекомендації його використання у комплексному лікуванні променевих уражень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гамма-опромінення, перекисне окиснення ліпідів, селезінка, тимус.

ВСТУП. Однією з актуальних проблем сучасної медичної науки є організація надання профілактичної допомоги та проведення фармакотерапії на територіях, забруднених радіонуклідами. Специфіка ситуації, зумовленої життям та тривалою працею в умовах хронічної дії малих доз іонізуючого опромінення, відзначається поступовим розвитком дезадаптації та широкого спектра найрізноманітніших соматичних захворювань. У разі фармакологічної корекції порушень окиснювального гомеостазу радіаційно ураженого організму патогенетично виправдане використання препаратів, які сприяють нормалізації вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1, 3]. Таким препаратом, на наш погляд, є гептрал, діюча речовина якого – S-аденозил-L-метіонін 1,4-бутандисульфат.

Метою цієї роботи було дослідження впливу гептралу на процеси перекисного окиснен-

© Л. О. Терещенко, 2011.

ня ліпідів у селезінці та тимусі щурів за умов тривалої дії γ -опромінення у низьких дозах і низької інтенсивності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проведено на 60 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин піддавали хронічному γ -опроміненню в сумарній дозі 1 Гр: 0,1 Гр кожні 24 год, потужність дози – 0,39 Гр/хв. Після завершення сумарної дози опромінення першу групу тварин брали в експеримент через 24 год, 3, 7, 15 діб, а щурам із другої групи вводили гептрал внутрішньочеревно через 15 хв, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156 год після радіаційного впливу з розрахунку 10 мг/кг маси. Після завершення введення гептралу тварин брали в експеримент через 24 год, 3, 7, 15 діб. У гомогенатах селезінки й тимуса декапітованих щурів визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) [2] та дієнових кон'югатів (ДК) [2].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать результати досліджень, позитивний вплив гептралу проявляється вже через 24 год після його введення по завершенні сумарної дози опромінення. У селезінці кількість МДА зменшується на 102 %, а ДК – на 72,1 % відносно тварин, яким препарат не вводили. В тимусі також ці показники вірогідно нижчі, ніж у нелікованих щурів. На 3 добу експерименту у тварин, яким вводили гептрал, інтенсивність утворення МДА та ДК у селезінці й тимусі є вірогідно нижчою, ніж у попередній термін.

На 7 добу після тотального γ -опромінення в сумарній дозі 1 Гр та курсового введення гептралу спостерігається вірогідне підвищення вмісту МДА та ДК у селезінці стосовно попереднього терміну. При цьому слід зазначити, що інтенсивність утворення продуктів ПОЛ у даному випадку не перевищує аналогічні показники, отримані на 24 год, і, за деякими незначними розходженнями, майже відповідає їм. Ці дані різко відрізняються від аналогічних в опромінених тварин, які не отримували препарат, показники в них на 7 добу є вірогідно вищими від чинників першої доби. В тимусі в цей час відзначається вірогідне зниження вмісту МДА та ДК порівняно зі щурами, які не отримували лікування (на 126,1 і 103,3 % відповідно). Але, порівняно з попереднім терміном, він вірогідно вищий і відносно рівня контролю складає 131,3 та 122,4 %.

У кінцевий термін спостереження накопичення МДА та ДК у селезінці перебуває на рівні

інтактних тварин, а ті відхилення, які існують, знаходяться в допустимих межах.

В тимусі кількість МДА є вірогідно нижчою, ніж у попередній термін, на 16,1 %, а ДК – на 10,8 %. Якщо порівняти отримані результати даної групи тварин з аналогічними у тих, які не отримували лікування, то кількість МДА менша на 75,4 %, а ДК – на 68,4 %. Таким чином, курсове введення гептралу сприяє зниженню інтенсивності процесів ПОЛ у селезінці й тимусі тварин, опромінених у сумарній дозі 1 Гр. Але при цьому необхідно зазначити, що більш ефективно гептрал впливає на ці процеси у селезінці, викликаючи їх нормалізацію на 15 день, тоді як у тимусі на даному етапі вони є ще вірогідно вищими за рівень контролю.

Отже, гептрал є досить ефективним у разі використання після хронічного γ -опромінення в сумарній дозі 1 Гр, що, на наш погляд, свідчить про його виражену антиоксидантну направленість, яка зумовлена підвищенням функціональної спроможності глутатіонової ланки антиоксидантної системи внаслідок посиленого синтезу та відновлення ендогенного пулу глутатіону і цистеїну [4].

ВИСНОВОК. Курсове введення гептралу після хронічного тотального γ -опромінення в сумарній дозі 1 Гр сприяє зменшенню вмісту як початкових, так і кінцевих продуктів ПОЛ в тимусі та селезінці піддослідних тварин, що дозволяє рекомендувати його для використання в комплексній терапії променевої уражень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анненков Б. Н. Радиационные катастрофы: последствия и контрмеры в сельском хозяйстве / Б. Н. Анненков. – М. : Санэпидмедиа, 2008. – 327 с.
2. Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – 292 с.
3. Эффективность антиоксидантных препаратов, используемых для коррекции нарушений окислительного гомеостаза у ликвидаторов аварии на

ЧАЭС / Л. М. Овсянникова, С. М. Алехина, О. В. Дробинская, Г. И. Квита // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – 39, № 2–3. – С. 318–321.

4. Chawla R. K. Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-L-methionine and rationale for its use in liver disease / R. K. Chawla, H. L. Bonkovsky, J. T. Galambos // Drugs. – 1990. – 40 (3). – P. 98–110.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В ТИМУСЕ И СЕЛЕЗЕНКЕ РАДИАЦИОННО ПОРАЖЕННЫХ КРЫС

Резюме

В результате проведенных исследований установлено, что хроническое γ -облучение в суммарной дозе 1 Гр приводит к существенному увеличению содержания начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тимусе и селезенке подопытных животных. Курсовое введение гептрала после γ -облучения вызывает значительное уменьшение количества малонового диальдегида и диеновых конъюгатов во все сроки эксперимента. Сделан вывод о том, что курсовое введение гептрала после хронического γ -облучения в суммарной дозе 1 Гр способствует стабилизации процессов ПОЛ и снижению его продуктов в тимусе и селезенке, это позволяет рассматривать возможность для рекомендации его использования в комплексном лечении лучевых поражений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **гамма-облучение, перекисное окисление липидов, селезенка, тимус.**

L. O. Tereshchenko
ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDIZING HOMEOSTASIS VIOLATIONS IN A THYMUS AND SPLEEN OF IRRADIATED RATS

Summary

As a result of the conducted researches it was established that the chronic γ -irradiation in a cooperative dose 1 G leads to essential increase of primary and after products of lipid peroxidation contents in a thymus and spleen of experimental animal. The course injection of heptral after γ -irradiation causes considerable decrease of MDA and DC amount in all period of experiment. The output is made, that the course injection of heptral after a chronic γ -irradiation in a cooperative dose 1 G favours stabilization of processes of LP and lowering of its products in a thymus and spleen, that allows to consider possibility of its usage at complex treatment of radiation injuries.

KEY WORDS: **gamma-irradiation, lipid peroxidation, spleen, thymus.**

Отримано 03.10.11

Адреса для листування: Л. О. Терещенко, вул. І. Рабіна, 35, кв. 68, Одеса, Україна.

**РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПОРУШЕННІ ЕНЕРГОПРОДУКУЮЧИХ
ФУНКЦІЙ МІТОХОНДРІЙ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ
ГІПЕРТЕНЗІЇ**

У статті описано патобіохімічні, метаболічні зміни, що відбуваються в тканинах головного мозку спонтанно-гіпертензивних щурів лінії SHR. Виявлено, що ступінь окисної модифікації білків (ОМБ) зростає з підвищенням рівня артеріального тиску, а активність ферментів антиоксидантного захисту істотно знижена порівняно з активністю ферментів нормотензивних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксидативний стрес, артеріальна гіпертензія, антиоксидантний захист, мітохондрії.

ВСТУП. В останні десятиліття минулого століття смертність від серцево-судинних захворювань в Україні істотно перевищила аналогічний показник у країнах Заходу і призвела до скорочення тривалості життя населення. Артеріальна гіпертензія (АГ) на даний час є одним з найбільш поширених захворювань. У 30–40 % дорослого населення України артеріальний тиск (АТ) перевищує 140/90 мм рт. ст. Проблема неефективного лікування артеріальної гіпертензії в популяції залишається актуальною на сьогодні. Для поліпшення результатів необхідно вивчати й інші можливі фундаментальні підходи [6]. В цьому відношенні два положення є визначальними. По-перше, більшість хворих на АГ має численні фактори ризику, що підсилюють дію один одного. Необхідно зрозуміти, як вони взаємодіють, та ідентифікувати загальні шляхи в їх патогенезі. По-друге, судинна патологія зазвичай проявляється пізно розвитком хвороби, коли процес пошкодження органів-мішеней (нирки, серце, мозок) вже йде протягом 10–20 років [2]. Тому розпізнавання ознак і розуміння патогенезу більш ранніх стадій є актуальним та доцільним для розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до лікування і профілактики АГ та її ускладнень.

Метою даного дослідження було встановити патогенетичне значення оксидативного стресу у формуванні нейродеструкції при АГ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Усі дослідження виконано на спонтанно-гіпертензивних білих щурах-самцях лінії SHR і нормотензивних білих

щурах-самцях лінії Вістар масою 170–200 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію при природній зміні дня і ночі. Всі процедури й операційні втручання проводили згідно з Положенням про використання лабораторних тварин для біомедичних досліджень [7]. Тварин поділили на 4 групи по 10 щурів: 1-ша група – тварини з АТ 160, 2-га – з АТ 155, 3-тя – з АТ 150, 4-та – нормотензивні тварини з АТ 126. Як матеріал для досліджень ми використовували головний мозок, забір якого проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) після декапітації тварин. У гомогенаті тканин головного мозку визначали ступінь окисної модифікації білків (ОМБ) [3], вміст вільних тіолів, активність каталази і глутатіонредуктази як в цитозольній фракції, так і в мітохондріях головного мозку [5, 6].

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм “Біостатистика для Windows, версія 4.03” і “Microsoft Excel 2002”. Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартну помилку середнього арифметичного (m). За умови відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей зіставляваних величин оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірність відмінностей відносних величин оцінювали із застосуванням критерію χ^2 . Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як відомо з літературних джерел, білки головного мозку

© І. Ф. Беленічев, В. В. Пархоменко, 2011.

одними з перших реагують на окисне пошкодження тканини. Зважаючи на те, що антиоксидантна система головного мозку значно поступається такій в інших тканинах, нейрональні білки більш схильні до окисного руйнування. В наших дослідженнях ми використовували здатність недоокиснених продуктів ОМБ реагувати з 2,4-динітрофенілгідразином, утворюючи альдегідфенілгідразони (АФГ) і кетонфенілгідразони (КФГ) [4].

В наших дослідженнях (табл. 1) експериментально доведено, що ступінь ОМБ як в цитозольній, так і в мітохондріальній фракціях зростає з підвищенням рівня артеріального тиску. Найістотніше цей показник збільшився в групі SHR 1. Так, в цитозольній фракції вміст АФГ і КФГ був більшим, ніж в цитозольній фракції нормотензивних щурів, у 3,4 і 2,8 рази відповідно. Така тенденція характерна і для мітохондріальної фракції, де рівень АФГ і КФГ в 5,2 і 7,7 рази, відповідно, перевищував рівень нормотензивних тварин. Про це свідчать також і показники дефрагментації білкових молекул. Отже, мітохондріальні білки більш

схильні до окисного пошкодження, ніж цитозольні, та потребують додаткового захисту.

Дослідження активності ферментів антиоксидантного захисту показало, що активність каталази, глутатіонредуктази, вміст загальних тіолів у тканинах головного мозку щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією істотно знижені порівняно з нормотензивними тваринами. Результати наведено в таблиці 2.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що при виборі нейропротекторного захисту необхідно перш за все досліджувати вплив препаратів, що вивчаються, на мітохондрії головного мозку, оскільки вони більше піддаються агресивним впливам і мають досить незначний антиоксидантний потенціал.

ВИСНОВКИ. 1. Встановлено провідне патогенетичне значення оксидативного стресу для становлення і розвитку нейродеструкції при АГ.

2. Виявлено виражений оксидативний стрес за рахунок підвищення окисної модифікації білків, депривації антиоксидантної сис-

Таблиця 1 – Ступінь окисного пошкодження білків головного мозку

Група тварин	АТ	Молекули середньої маси			ОМБ	
		254 нм, у.о.о.г.	272 нм, у.о.о.г.	280 нм, у.о.о.г.	АФГ, о.о.г/г білка	КФГ, о.о.г/г білка
Цитозольна фракція						
SHR (n=10)	160	0,568±0,026*	0,163±0,006*	0,092±0,004	13,27±0,52*	8,39±0,29*
SHR (n=10)	155	0,553±0,005*	0,26±0,003*	0,14±0,002*	14,75±0,56*	9,05±0,53*
SHR (n=10)	150	0,413±0,012*	0,192±0,012*	0,101±0,008*	10,898±0,622*	7,158±0,529*
Нормотензивні (n=10)	126	0,291±0,021	0,123±0,01	0,063±0,008	3,859±0,498	3,05±0,383
Мітохондріальна фракція						
SHR (n=10)	160	0,404±0,072*	0,28±0,06*	0,244±0,052*	14,15±0,848*	9,897±0,55*
SHR (n=10)	155	0,404±0,016*	0,277±0,017*	0,183±0,005*	8,122±1,048*	5,101±0,733*
SHR (n=10)	150	0,350±0,014*	0,191±0,018*	0,150±0,012*	3,431±0,23	2,642±0,194*
Нормотензивні (n=10)	126	0,258±0,014	0,144±0,014	0,118±0,012	2,733±0,278	1,288±0,121

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – зміни достовірні відносно групи нормотензивних тварин (p<0,05).

Таблиця 2 – Активність ферментів антиоксидантної системи в тканинах головного мозку

Група тварин	АТ	Активність каталази, мккат/мг білка	Активність глутатіонредуктази, мкмоль/хв/г білка	Вільні тіоли, ммоль/г білка
Цитозольна фракція				
SHR (n=10)	160	4,92±0,24	4,37±0,14*	129,74±12,77*
SHR (n=10)	155	4,45±0,19*	2,86±0,26*	128,06±9,88*
SHR (n=10)	150	5,204±0,303	5,317±0,288*	117,175±4,853*
Нормотензивні (n=10)	126	5,99±0,88	7,653±0,68	326,749±16,995
Мітохондріальна фракція				
SHR (n=10)	160	0,912±0,063	1,515±0,273*	122,133±9,05*
SHR (n=10)	155	1,211±0,104	1,719±0,199*	177,805±5,492*
SHR (n=10)	150	0,903±0,107	2,043±0,145*	128,95±7,404*
Нормотензивні (n=10)	126	1,573±0,1	3,288±0,36	304,766±17,006

теми мозку щурів лінії SHR порівняно з нормотензивними тваринами.

3. Відзначено залежність зв'язку показників оксидативного стресу від ступеня тяж-

кості артеріальної гіпертензії, що свідчить про збільшення ролі процесів окисної модифікації макромолекул при прогресуванні артеріальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський // Совр. пробл. токсикол. – 2003. – № 2. – С. 32–38.

2. Верещагин Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин. – М. : Медицина, 1997. – 134 с.

3. Дубкіна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкіна // Мед. хімія. – 2001. – 3, № 2. – С. 43–45.

4. Королюк М. А. Способ определения актив-

ности каталазы / М. А. Королюк // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

5. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

6. Сорокина И. Б. Антиоксидантная терапия при сосудистых заболеваниях головного мозга / И. Б. Сорокина // Медицинский совет. – 2009. – № 1.

7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2002. – 527 с.

И. Ф. Беленичев, В. В. Пархоменко

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В НАРУШЕНИИ ЭНЕРГОПРОДУЦИРУЮЩИХ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме

В статье описаны патобиохимические, метаболические изменения, происходящие в тканях головного мозга спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR. Установлено, что степень окислительной модификации белков (ОМБ) возрастает с повышением уровня артериального давления, а активность ферментов антиоксидантной защиты существенно снижена по сравнению с активностью ферментов нормотензивных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксидативный стресс, артериальная гипертензия, антиоксидантная защита, митохондрии.

I. F. Bielenichev, V. V. Parkhomenko

ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN DAMAGE OF ENERGY PRODUCTION FUNCTIONS OF MITOCHONDRIAS IN THE BRAIN AT ARTERIAL HYPERTENSION

Summary

The article describes pathobiochemical, metabolic changes that occur in the tissues of the brain of spontaneously hypertensive rats line SHR. It is established, that the degree of oxidative modification of the proteins increased with increasing of the level of arterial pressure, and the activity of antioxidant enzymes significantly reduced, compared with reared of normotensive animals.

KEY WORDS: oxidative stress, hypertension, antioxidant protection, mitochondria.

Отримано 03.10.11

Адреса для листування: І. Ф. Беленічев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.

**ПОРУШЕННЯ ОКСИДАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ
НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЗУМОВЛЕНЕ ПРЕНАТАЛЬНОЮ АЛКОГОЛІЗАЦІЮ:
ЕФЕКТИ ЦЕРЕБРОКУРИНУ І ТІОЦЕТАМУ**

В останні роки чітко виявляється зростання поширеності захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю серед жінок. Мета даного дослідження – експериментальне обґрунтування доцільності застосування нейропротекторів – цереброкуруину і тіоцетаму для фармакокорекції оксидативного стресу в головному мозку тварин, які перенесли пренатальну алкоголізацію. Для моделювання пренатальної алкоголізації (ПА) з 5-го по 20-й день вагітності щури внутрішньошлунково отримували етанол в дозі 8 г/кг/день, контрольні тварини – ізокалоричний розчин сахарози. ПА призводила до утворення цитотоксичних дериватів NO в мозку щурят, про що свідчило накопичення нітритирозину. Профілактична терапія цереброкуруином і тіоцетамом знижувала цей маркер. Цереброкуруин справляв переважну дію на активність СОД і зниження нітритирозину, а тіоцетам – на активність ГПР і зниження маркерів окисної модифікації білків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пренатальна алкоголізація, цереброкуруин, тіоцетам, оксидативний стрес.

ВСТУП. В останні роки чітко виявляється зростання поширеності захворювань, пов'язаних з вживанням алкоголю серед жінок [3, 9]. Актуальність проблеми жіночого алкоголізму зумовлена тим, що перш за все завдається шкода здоров'ю дітей, народжених від даного контингенту жінок. Народженим від алкогольозалежних матерів дітям властиві різні клініко-метаболічні, імунологічні, гормональні розлади адаптації до позаутробного життя, висока частота інфекційних захворювань, психоневрологічні порушення та істотні відхилення розвитку в наступні роки життя [4, 5]. На даний час простежується тенденція до застосування ноотропів, нейропротекторів, антигіпоксантів з метою зменшення негативного внутрішньоутробного впливу алкоголю на плід і постнатальний розвиток дитини [2, 6].

Метою даного дослідження стало експериментальне обґрунтування доцільності застосування нейропротекторів – цереброкуруину і тіоцетаму для фармакокорекції оксидативного стресу в головному мозку тварин, які перенесли пренатальну алкоголізацію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Усі дослідження виконано на вагітних щурах лінії Вістар масою © І. Ф. Беленічев, М. А. Єгоров, О. П. Соколик, 2011.

180–200 г. При догляді за тваринами, годуванні та проведенні експериментів керувалися основними нормативними документами: рекомендаціями комітету з біоетики МОЗ України щодо експериментальної роботи з використанням тварин, рекомендаціями ВООЗ, рекомендаціями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Для моделювання пренатальної алкоголізації (ПА) з 5-го по 20-й день вагітності щури внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда отримували етанол в дозі 8 г/кг/день, контрольні тварини – ізокалоричний розчин сахарози. Цереброкуруин, тіоцетам і пірацетам (референс-препарат) вводили ПА-потомству внутрішньочеревно – 0,001, 125 і 250 мг/кг відповідно протягом 25 днів. Після закінчення експерименту тварин забивали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), витягували головний мозок для біохімічних досліджень. Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в тканинах головного мозку визначали маркери окисної модифікації білків (ОМБ) – альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ) [7], а також рівень нітритирозину. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), ката-

лази і глутатіонпероксидази (ГПР) [1]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичних програм "Statistica 4.0" (Statistica Inc. USA). Достовірність відмінностей у групах визначали за допомогою статистичного t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В мозку тварин, які перенесли пренатальну алкоголізацію, спостерігався розвиток оксидативного

стресу на тлі антиоксидантної недостатності. Так, було зареєстровано збільшення маркерів ОМБ – АФГ і КФГ, зниження активності СОД, ГПР і каталази. Профілактичне введення цереброкуруину і тіоцетаму під час вагітності достовірно знижувало концентрацію маркерів ОМБ і підвищувало активність таких ключових ферментів антиоксидантного захисту, як СОД, каталаза і ГПР, у головному мозку новонароджених (табл. 1, 2).

Таблиця 1 – Вплив досліджуваних препаратів на показники окисної модифікації білків у мозку тварин з ПА (n=20)

Група тварин	Продукти ОМБ, у.о./г	
	АФГ (270 нм)	КФГ (363 нм)
Інтактна	0,44±0,02	1,02±0,7
Контрольна (ПА)	2,88±0,3	4,22±0,21
ПА+тіоцетам	1,11±0,03*#	2,56±0,20*#
ПА+пірацетам	2,62±0,07	4,00±0,21
ПА+цереброкуруин	1,34±0,03*#	2,83±0,11*#

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – p<0,05 відносно контролю; # – p<0,05 відносно групи тварин, що отримували пірацетам; 1 – p<0,05 відносно групи тварин, що отримували тіоцетам.

Таблиця 2 – Вплив досліджуваних препаратів на показники антиоксидантної системи в мозку тварин з ПА (n=20)

Група тварин	СОД, у.о./мг білка/хв	Каталаза, мкат/мг білка/хв	ГПР, мкмоль/мг білка/хв	Нітротирозин, нмоль/г білка
Інтактна	388,1±14,0	15,2±0,9	67,4±5,1	12,1±1,00
Контрольна (ПА)	162,2±5,3	7,8±0,4	41,7±3,1	44,3±2,15
ПА+тіоцетам	287,1±4,1*#	11,2±0,5*	71,6±1,1*#	27,2±1,34*#
ПА+пірацетам	171,1±12,0	7,2±0,3	42,0±2,1	41,1±2,77
ПА+цереброкуруин	371,1±7,8*#1	12,8±0,3*#	55,0±4,0*	14,1±1,15*#1

ВИСНОВКИ. ПА призводила до утворення цитотоксичних дериватів NO в мозку щурят, про що свідчило накопичення нітротирозину. Профілактична терапія цереброкуруином і тіоцетамом знижувала цей маркер. Варто відзначити, що ефективність досліджуваних препаратів перевищувала дію пірацетаму. Цереброкуруин справляв переважну дію на активність СОД і зниження нітротирозину, а тіоцетам – на активність ГПР і зниження маркерів ОМБ. Модифікація білкових молекул в умовах ок-

сидативного і нітрозуючого стресу призводить до зниження функції білків у ланцюзі переносників електронів, активності АТФ-ази, вибіркової дії транспортних білків та іонних каналів і, в остаточному підсумку, до порушення секреторної, інкреторної, транспортної функцій нейрона та до розвитку когнітивного дефіциту при ПА [8]. Антиоксидантний механізм нейропротекторної дії цереброкуруину і тіоцетаму є дуже важливим і обґрунтовує доцільність їх профілактичного застосування при ПА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова. – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.
2. Пальчик А. Б. Фетальный алкогольный синдром : методические рекомендации / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, С. В. Легонькова. – СПб., 2006.
3. Abel E. L. Fetal alcohol syndrome in families / E. L. Abel // *Neurotoxicology and Teratology*, 1988.
4. Astley Susan J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations

- with brain dysfunction / J. Astley Susan, K. Clarren Sterling // *Alcohol and Alcoholism*. – **36**(2) – P. 147–159.
5. Boss J. J. First trimester prenatal diagnosis: earlier is not necessarily better / J. J. Boss // *Med. Ethics*. – 1994. – **20**. № 3. – P. 146–151.
6. Epidemiology of fetal alcohol syndrome in A South African community in the Western Cape Province / P. May, L. Brooke, J. Gossage [et al.] // *Am. J. Public Health*. – 2000. – **90**. – P. 1905–1912.

7. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M. C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1999. – 320 p.

8. Preventing FAS/ARND in Russian Children: An International Collaboration in Research, Xth ISPCAN / Tatiana Balachova, Barbara L. Bonner, Jacquelyn

Bertrand [et al.] European Regional Conference on Child Abuse and Neglect, September 12, 2005, Berlin, Germany.

9. Streigssguth A. P. Fetal Alcohol Syndrome: A Guide for Families and Communities A. P. Streigssguth / Baltimore: Paul Brookes Publishing Co. : 1997.

И. Ф. Беленичев, Н. А. Егоров, Е. П. Соколик
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАРУШЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ: ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА И ТИОЦЕТАМА

Резюме

В последние годы отчетливо выявляется рост распространенности заболеваний, связанных с употреблением алкоголя среди женщин. Цель данного исследования – экспериментальное обоснование целесообразности применения нейропротекторов – цереброкурина и тиоцетама для фармакокоррекции оксидативного стресса в головном мозге животных, перенесших пренатальную алкоголизацию. Для моделирования пренатальной алкоголизации (ПА) с 5-го по 20-й день беременности крысы внутрижелудочно получали этанол в дозе 8 г/кг/день, контрольные животные – изокалорический раствор сахарозы. ПА приводила к образованию цитотоксических дериватов NO в мозге крысят, о чем свидетельствовало накопление нитротирозина. Профилактическая терапия цереброкурином и тиоцетамом снижало этот маркер. Цереброкурин оказывал преимущественное действие на активность СОД и снижение нитротирозина, а тиоцетам – на активность ГПР и снижение маркеров окислительной модификации белков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пренатальная алкоголизация, цереброкурин, тиоцетам, оксидативный стресс.

I. F. Bielenichev, M. A. Yehorov, O. P. Sokolyk
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

VIOLATION OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE BRAIN OF NEWBORNS DUE TO PRENATAL ALCOHOL ABUSE: EFFECTS OF CEREBROCURIN AND TIOCETAM

Summary

In recent years, there is a clearly detectable increase in the incidence of diseases related to alcohol consumption among women. The objective of our research – experimental substantiation of expediency of application of neuroprotectors – cerebrocurin and tiocetam in pharmacocorrection of oxidative stress in the brain of animals who had prenatal alcoholisation. For the simulation of prenatal alcohol (PA) from 5-th to 20-th day of pregnancy rats orally received ethanol in the dose of 8 g/kg/day, control rats – isocaloric sucrose solution. The PA led to the formation of cytotoxic NO derivatives in the brain of rats, evidenced by the accumulation of nitrotyrosine. Preventive therapy by cerebrocurin and tiocetam reduced the marker. Cerebrocurin has the preemptive action on the activity of SOD and reduction of nitrotyrosine, and tiocetam in respect of the activity of the GPR and the reduction in markers of the oxidative modification of the brain.

KEY WORDS: prenatal alcoholism, cerebrocurin, tiocetam, oxidative stress.

Отримано 03.10.11

Адреса для листування: І. Ф. Беленічев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.

ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНИХ МОДУЛЯТОРІВ ЕСТРОГЕНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ НА СИСТЕМУ ГЛУТАТІОНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

У статті наведено експериментальні дані щодо здатності селективних модуляторів естрогенових рецепторів (SERM) впливати на систему глутатіону в умовах експериментальної ішемії головного мозку. Курсове призначення тамоксифену та лівіалу в дозі 1 мг/кг призводило до підвищення вмісту глутатіону, зниження концентрації нітротирозину, нормалізації активності глутатіонредуктази та глутатіон-S-трансферази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: селективні модулятори естрогенових рецепторів, система глутатіону, нейропротекція, ішемія головного мозку.

ВСТУП. Відомо, що нейродеструкція ішемічного генезу супроводжується розвитком патобіохімічних каскадів у нейроні, а саме інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), дисбалансу тіол-дисульфідної системи, розвитком енергетичного дефіциту. За деякими даними, співвідношення тіол-дисульфідної рівноваги в умовах ішемії головного мозку є визначальним фактором у розвитку мітохондріальної дисфункції. На сьогодні продемонстровано значущу роль глутатіону – головного інтермедіата тіол-дисульфідної системи у фізіологічних процесах нейрональної клітини (транспітерна, антиоксидантна, детоксикаційна, антіапоптична) [2, 7].

Вищесказане зумовлює перспективність розгляду системи глутатіону як перспективної мішені фармакокорекції при патології ЦНС.

Останнім часом інтерес у фармакологів викликають так звані селективні модулятори β-естрогенових рецепторів (SERM), які впливають на функціонування вищих мозкових функцій та регулюють глобальні фактори транскрипції, рівень нейроантиоксидантів (мелатонін, карнозин) [5]. У зв'язку з цим, актуальним та перспективним напрямком нейрофармакології є пошук нейропротекторів серед SERM.

Метою даного дослідження було вивчити вплив дії SERM (тамоксифену цитрат; лівіал) на систему глутатіону в головному мозку та оцінити їх нейропротекторну дію в умовах моделювання ішемічного інсульту.

© С. В. Павлов, 2011.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Порушення мозкового кровообігу моделювали шляхом односторонньої оклюзії сонної артерії у монгольських пісчанок-самців (*Meriones unculatus*) масою 65–70 г [4]. Тамоксифену цитрат (1-[пара-[2-(діаметиламіно)-етоксі]-феніл]-транс-1,2-дифеніл-1-бутен) та лівіал ((17α,17α)-17-Оксі-7-метил-19-норпрегн-5(10)-ен-20-ін-3-он) призначали щоденно протягом 4 діб у дозі 1 мг/кг (доза, в якій ці SERM проявляють агоністичну активність відносно β-естрогенових рецепторів) внутрішньочеревно [1]. На 4 добу тварин виводили з експерименту під наркозом (етамінал натрію 40 мг/кг). Головний мозок швидко витягали та гомогенізували в рідкому азоті.

Стан системи глутатіону вивчали за флуориметричним визначенням концентрації у гомогенаті головного мозку глутатіону окисного (глут. окис.), глутатіону відновленого (глут. відн.) та за рівнем активності ферментів тіол-дисульфідної системи – глутатіон-S-трансферази (GST) та глутатіонредуктази (GR) [4].

Інтенсивність оксидативного стресу досліджували за рівнем нітротирозину в гомогенаті головного мозку, який визначали за допомогою імуноферментного аналізу [4].

Результати дослідження оброблено із застосуванням пакета статистичних програм "SPSS 16", "Microsoft Excel 2003", "STATISTICA® for Windows 7.0" (StatSoft Inc.), для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Моделювання ішемії головного мозку супроводжувалось суттєвим порушенням функціонування системи глутатіону в тканинах головного мозку. Так, як видно з таблиці 1, на 4 добу експерименту спостерігались зменшення концентрації відновленої форми глутатіону (на 59 %), підвищення концентрації його окисної форми (на 75,5 %), зниження рівня активності GST та GR. Як відомо, глутатіон відіграє важливу роль в забезпеченні антиоксидантного захисту нейрона, бере участь у захисті клітин, що дегенерують, та інактивації цитотоксичних карбонільних дериватів [3, 6]. Таким чином, зниження концентрації глутатіону на 4 добу ішемії свідчить, на нашу думку, про “зрив” клітинних компенсаторних реакцій. Напруженість цих процесів досить велика, оскільки на 4 добу експерименту реєстрували накопичення цито- та геномотоксичного маркера оксидативного стресу – нітротирозину більш ніж на 82 % відносно інтакту.

Курсове призначення тамоксифену (1 мг/кг) та лівіалу (1 мг/кг) призводило до покращення функціонування системи глутатіону, а саме до підвищення рівня активності GR – на 40,8 та 16,8 %; GSP – на 43,6 та 33,3 % відповідно. Паралельно з підвищенням активності ен-

зимів спостерігалось збільшення концентрації глутатіону – в середньому на 47 % на тлі зменшення вмісту окисної форми, в середньому на 51 %. Такий вплив досліджуваних препаратів на систему глутатіону є, на нашу думку, їх ключовим механізмом дії. Відомо, що з патобіохімічних позицій збільшення функціонування системи глутатіону протидіє оксидативному стресу, який відіграє вирішальну роль у перебігу інсульту. Зареєстрована нами здатність SERM підвищувати активність GST та GR сприяє захисту клітини від активних форм кисню та продуктів пероксидації, дозволяє певною мірою встановити рівновагу та покращити редокс-регуляцію. На користь такої інтерпретації свідчать отримані нами дані щодо здатності SERM зменшувати накопичення нітротирозину в головному мозку монгольських пісчанок (табл. 1).

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що дія тамоксифену та лівіалу на систему глутатіону була односпрямованою, але, як видно з таблиці 1, тамоксифен статистично вірогідно перевищував за всіма досліджуваними показниками лівіал. На нашу думку, це пояснюється більш вираженим агоністичним ефектом тамоксифену щодо β -естрогенових рецепторів [1, 5].

Таблиця 1 – Вплив SERM на показники системи глутатіону в головному мозку на 4 добу ішемії

Група тварин (n=10)	Глут. окис., ммоль/г ткан.	Глут. відн., ммоль/г ткан.	GST, у.о./мг білка	GR, у.о./мг білка	Нітротирозин, у.о./мг білка
Інтакт	1,2±0,12	4,2±0,34	12,1±0,33	16,2±0,3	1,5±0,15
Контроль, ішемія, 4 доба	4,9±0,14	1,7±0,22	5,8±0,11	8,4±0,24	8,5±0,13
Тамоксифен, 1 мг/кг	2,0±0,14*§	3,6±0,28*§	10,3±0,39*§	14,2±0,21*§	3,4±0,11*§
Лівіал, 1 мг/кг	2,9±0,18*	2,8±0,2*	8,7±0,25*	10,1±0,17*	4,5±0,13*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно контролю; § – $p \leq 0,05$ відносно лівіалу.

ВИСНОВКИ. 1. Моделювання ішемії головного мозку супроводжувалось значним порушенням системи глутатіону в тканинах головного мозку.

2. Призначення SERM – тамоксифену та лівіалу призводило до підвищення активності ключових ферментів системи глутатіону – GST та GR, концентрації відновленого глутатіону та

зменшення вмісту його окисної форми. Статистичний аналіз показав перевагу тамоксифену над лівіалом.

3. Механізм дії SERM пояснюється їх прямою антиоксидантною активністю та здатністю впливати на глобальні фактори транскрипції, тим самим підвищуючи експресію генів, що кодують антиоксидантні ферменти.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленичев И. Ф. Нейропротективная активность модуляторов эстрогеновых рецепторов при депривации системы глутатиона in vitro / И. Ф. Бе-

леничев, С. В. Павлов // Нейронауки. – 2010. – 6, № 1. – С. 12–17.

2. Калинина Е. В. Участие тио-, перокси- и глу-

таредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, А. Н. Сап-рин // Успехи биологич. химии. – 2008. – **48**. – С. 319–358.

3. Окисленный глутатион вызывает активацию рецептора эпидермального фактора роста и MAP-киназ ERK 1, 2 / К. П. Василенко, Е. Б. Бурова, В. Г. Антонов, Н. Н. Никольский // Цитология. – 2006. – **48**, № 6. – С. 800–807.

4. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. – К. : ДФЦ МОЗ Украины, 2010. – 81 с.

5. Dykens Mitochondria Play a Central Role in Estrogen-Induced Neuroprotection / James W. Simpkins, Jian Wang, Xiaofei Wang [et al.] // Current Drug Targets – CNS & Neurological Disorders. – 2005. – № 4. – P. 69–83.

6. Filomeni G. Cell signaling and the glutathione redox system / G. Filomeni, G. Rotilio, M. R. Ciriolo // Biochem. Pharmacol. – 2002. – № 64. – P. 1057–1064.

7. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease / Leonore A. Herzenberg, Stephen C. De Rosa, J. G. Regson Dubs [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – **94**. – P. 1967–1972.

С. В. Павлов

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СИСТЕМУ ГЛУТАТИОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме

В статье приведены экспериментальные данные о способности селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (*SERM*) в условиях экспериментальной ишемии головного мозга влиять на систему глутатиона. Курсовое назначение тамоксифена и ливиаля в дозе 1 мг/кг приводило к повышению содержания глутатиона, снижению концентрации нитротирозина, нормализации активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, система глутатиона, нейропротекция, ишемия головного мозга.

S. V. Pavlov

ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF THE SELECTIVE MODULATORS OF THE ESTROGEN RECEPTORS ON THE GLUTATHIONE SYSTEM AT EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA

Summary

There are presented experimental data on ability of the estrogen receptors to influence on the glutathione system in experimental brain ischemia. Prescription of the tamoxifen and livial in the dose of 1 mg/kg leads to the increasement of the glutathione level, decrease of the nitritirosin concentration, normalization of the glutathionreductase and glutathione-S-reductase activity.

KEY WORDS: selective modulators of the estrogene receptors, glutathione system, neuroprotection, brain ischemia.

Отримано 03.10.11

Адреса для листування: С. В. Павлов, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.

М. Р. Хохла, Г. Я. Клевета, З. В. Соліляк,
Я. П. Чайка, М. І. Скибіцька, Н. О. Сибірна
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

АНАЛІЗ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КИСЛОТНОГО ГЕМОЛІЗУ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ ГАЛЕГИ ЛІКАРСЬКОЇ (GALEGA OFFICINALIS L.)

У статті наведено дані щодо впливу препарату, отриманого з екстракту галеги лікарської, на стійкість еритроцитів щурів до кислотного гемолізу за умов експериментального цукрового діабету. На підставі одержаних нами даних можна зробити висновок, що препарат галеги лікарської впливає на функціональний стан еритроциту, що викликає підвищення кислотної резистентності мембран еритроцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, галега лікарська, еритроцити, кислотна резистентність.

ВСТУП. Розвиток цукрового діабету 1-го типу супроводжується вираженими порушеннями у функціонуванні системи еритроциту. Метаболічні порушення, що перебігають в еритроцитах при патологічних станах, є інтегральним відображенням реакції клітин на рівні всього організму [4]. Сукупність фізико-хімічних властивостей мембран еритроцитів зумовлює їх стійкість до дії несприятливих чинників. Тому показники стійкості еритроцитів широко використовують в експериментальній медицині з метою характеристики їх функціонального стану.

З метою пошуку нових препаратів для лікування цукрового діабету нами було досліджено галегу лікарську (*Galega officinalis* L.). Біологічну дію цієї рослини на даний час недостатньо вивчено, тому виникає потреба детально її дослідити на рівні змін морфофункціонального стану органів та систем, які найбільше пошкоджуються при діабеті, а саме системи периферичної крові.

Метою даної роботи було дослідити вплив препарату галеги лікарської на резистентність мембран еритроцитів до кислотного гемолізу за умов експериментального цукрового діабету 1-го типу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведені на білих безпородних щурах масою 100–150 г, яких утримували в стандартних умовах

віварію. Експериментальний цукровий діабет 1-го типу індукували внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину ("Sigma", США) з розрахунку 5,5 мг на 100 г маси тіла. Для експерименту використовували тварин з рівнем глюкози ($14,09 \pm 1,44$) ммоль/л. Щурам із цукровим діабетом *per os* вводили препарат, отриманий з екстракту галеги лікарської, у концентрації 0,6 г/кг маси тіла впродовж 14 дб.

З надземної частини галеги лікарської виготовляли спиртовий екстракт шляхом настоювання у 96 % етиловому спирті (підкисленому 0,1н хлоридною кислотою до рН 2) впродовж 12 год у співвідношенні 1:5 при кімнатній температурі. Екстракт упарювали у вакуумі за допомогою роторного випарювача LABOROTA 400 (Heidolph, Німеччина) при температурі 40–45 °С. До максимально упареного вихідного спиртового екстракту масою 6 г додавали 15 мл H₂O (до отримання однорідної маси) та рівний об'єм хлороформу. Після струшування зразки центрифугували впродовж 10 хв при 1500 об./хв. Отриманий залишок розділяли на алкалоїдовмісну (водну) та безалкалоїдну (хлороформну) фракції. Наявність алкалоїдів у водній фракції та їх відсутність у хлороформній фракції підтверджували якісними реакціями (реактив Драгендорфа, реактив Бушарда, 1 % пікрінова кислота) [6]. Для досліджень використовували безалкалоїдну фракцію, яку назвали препарат галеги лікарської.

Стійкість еритроцитів до кислотного гемолітика визначали за методом Терскова і Гітель-зона [2].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Клітинна мембрана є критичною мішенню у механізмах рН-індукованого гемолізу. В зовнішньому шарі мембрани відбуваються зміни конформації мембранних білків, що призводить до порушення бар'єрної функції мембран і гемолізу. Закислення цитозолу супроводжується генерацією вільних радикалів, які пошкоджують клітинні мембрани. Лізис еритроцитів у кислотному середовищі відбувається за трьома стадіями: проникнення іонів водню крізь плазматичну мембрану, протонування гемоглобіну та осмотичне руйнування еритроцитів. Тому показники стійкості еритроцитів широко використовують в експериментальній медицині з метою характеристики їх функціонального стану [3].

За умов цукрового діабету нами показано зниження стійкості еритроцитів до кислотного

гемолітика. Це проявлялося зменшенням часу появи максимуму і тривалості гемолізу та збільшенням максимальної частки гемолізованих еритроцитів. У еритроцитах діабетичних щурів мали місце дуже швидке зростання основного піку на еритрограмі (на 2,1 хв), зміщення його вліво та швидкий гемоліз еритроцитів периферичної крові, який завершувався на 7,4 хв, тоді як у контрольних тварин основний пік гемолізу простежувався на 3,7 хв, тривалість гемолізу становила 9,8 хв. Аналіз типових кислотних еритрограм еритроцитів свідчить про чітко виражене зміщення їх вліво, що зумовлено поєднанням дії двох чинників: скороченням тривалості сферуляції та часу досягнення максимуму гемолізу (рис. 1).

Зниження стійкості еритроцитів до кислотного гемолітика, з одного боку, може бути по-

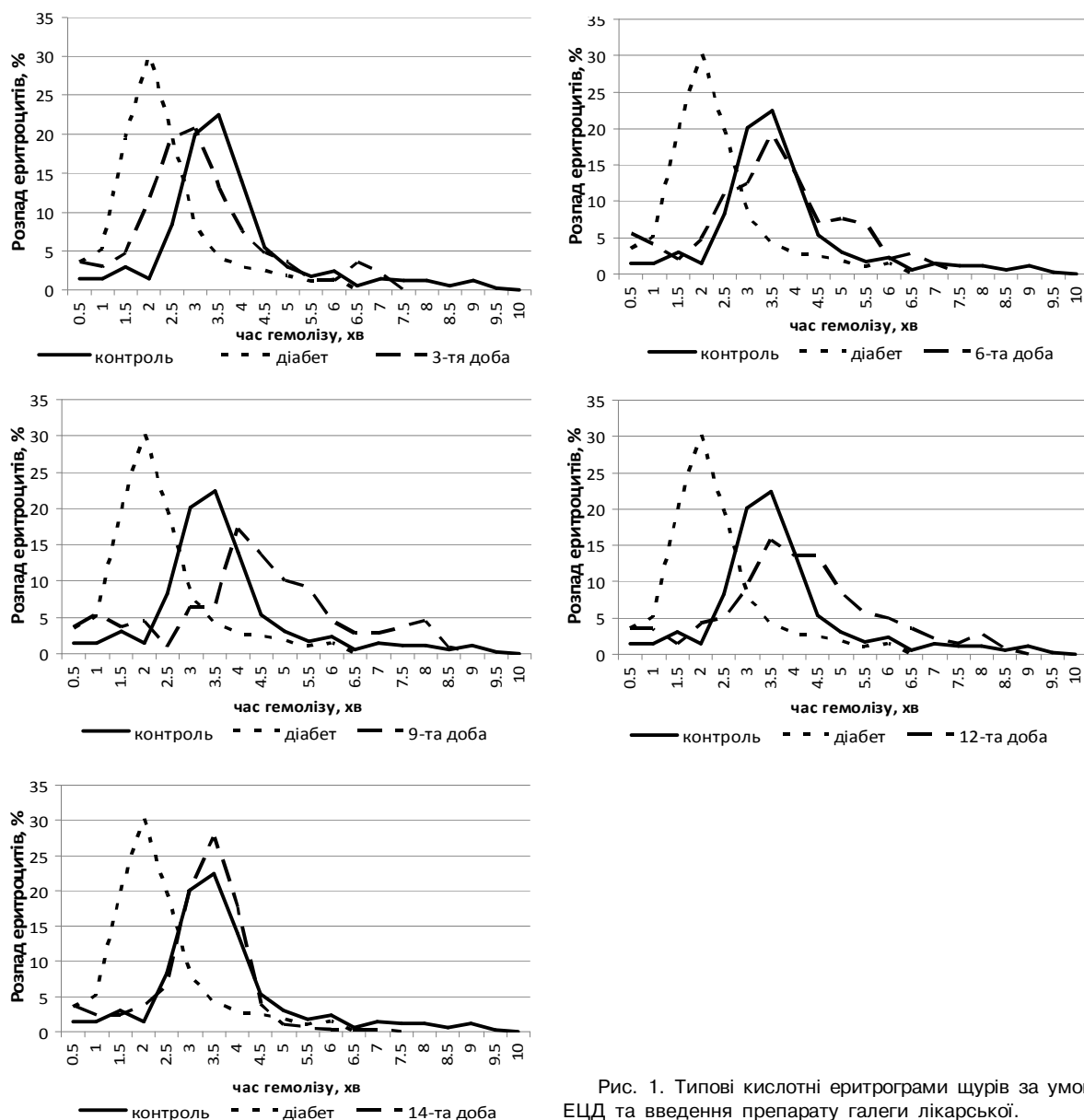


Рис. 1. Типові кислотні еритрограми щурів за умов ЕЦД та введення препарату галегі лікарської.

в'язане з накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів, що спричиняє порушення структури еритроцитів, а з іншого – із зростанням популяції “фізіологічно старих” еритроцитів зі зниженою стійкістю до дії кислоти [5, 7].

Введення препарату галеги лікарської спричиняло підвищення стійкості мембран еритроцитів до дії кислотного гемолітика у тварин з ЕЦД. Показано зростання тривалості гемолізу еритроцитів (від 8,7 до 9,3 хв проти 7,4 за умов діабету) на фоні збільшення часу досягнення максимуму гемолізу (від 3 до 4 хв проти 2,1 хв при діабеті) та зниження максимальної частки гемолізованих еритроцитів (16,3 % порівняно з 26,3 % за умов діабету). Криві гемолізу зсунуті вправо (рис. 1). Підви-

щення стійкості мембран еритроцитів до гемолізу за умов введення досліджуваного препарату може бути пов'язане з антиоксидантними властивостями галеги лікарської. Зокрема, показано, що екстракт галеги лікарської перешкоджає накопиченню продуктів ПОЛ в еритроцитах периферичної крові щурів [1, 8].

ВИСНОВКИ. Розвиток цукрового діабету супроводжується порушенням структурно-функціональної організації еритроцитів, що проявляється зниженням їх стійкості до дії кислотного гемолітика. Оцінка показників кислотного гемолізу еритроцитів за введення тваринам з ЕЦД препарату галеги лікарської свідчить про його нормалізуючий вплив і підтверджує коригувальний мембранопротекторний ефект.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ажунова Т. А. Антидиабетическая активность Галеги лекарственной (*Galega officinalis* L.) / Т. А. Ажунова, П. В. Маркизов // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – **28**, № 6. – С. 35–36.
2. Гительзон М. И. Эритрограммы как метод клинического исследования крови / М. И. Гительзон, И. А. Терсков. – Красноярск, 1954.
3. Иванов И. Т. Сравнение механизмов кислотного и щелочного гемолиза эритроцитов человека / И. Т. Иванов // Биофизика. – 2001. – **46**, вып. 2. – С. 281–290.
4. Структурно-метаболический статус и функциональные особенности эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей / В. В. Новицкий, М. В. Колосова, Е. Б. Кравец [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – **128**, № 9. – С. 347–351.
5. Фейзуллаев М. М. Инсулинотерапия и состояние естественной гемопоэтической активности крови у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / М. М. Фейзуллаев // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 62–64.
6. Шелудько В. М. Практичний посібник з фармакогнозії / В. М. Шелудько, Ю. І. Колесниченко. – К. : Здоров'я, 1965. – 305 с.
7. Baynes J. W. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm / J. W. Baynes, S. R. Thorpe // Diabetes. – 1999. – **48**. – P. 1–9.
8. Polyphenol content and in vitro antioxidant activity of aqueous-alcoholic extracts from bulgarian herbs / Y. Kiselova, D. Ivanova, V. Galunska [et al.] // Bulletin of the medical institute after Mehrabyan. – 2006. – № 1. – P. 78–83.

М. Р. Хохла, Г. Я. Клевета, З. В. Солиляк, Я. П. Чайка, М. И. Скибицкая, Н. А. Сибирная
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНОГО ГЕМОЛИЗА ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*GALEGA OFFICINALIS* L.)

Резюме

В статье приведены данные о влиянии препарата, полученного из экстракта галеги лекарственной, на устойчивость эритроцитов крыс к кислотному гемолизу в условиях экспериментального сахарного диабета.

На основании полученных нами данных можно заключить, что препарат галеги лекарственной влияет на функциональное состояние эритронов, что вызывает повышение кислотной резистентности мембран эритроцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **сахарный диабет, галега лекарственная, эритроциты, кислотная резистентность.**

M. R. Khokhla, H. Ya. Kleveta, Z. V. Solilyak, Ya. P. Chayka, M. I. Skybitska, N. O. Sybirna
IVAN FRANKO LVIV NATIONAL UNIVERSITY

ANALYSIS OF ERYTHROCYTES ACID HEMOLYSIS CHANGES UNDER THE EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND ADMISSION OF GALEGA OFFICINALIS L. MEDICINE

Summary

The article contains data on the influence of the medicine, derived from Galega officinalis L. extract, on rats' erythrocytes resistance to acid hemolysis under the experimental diabetes mellitus. On the basis of the obtained data we can conclude that the Galega officinalis medicine affects the functional state of erythrocytes, causing increase of erythrocyte membranes acid resistance.

KEY WORDS: **diabetes mellitus, Galega officinalis, erythrocytes, acid resistance.**

Отримано 04.10.11

Адреса для листування: Н. О. Сибірна, вул. Дорошенка, 50, кв. 4, Львів, 79000, Україна.

**СТАН ФАКТОРІВ МІСЦЕВОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ТЯЖКІЙ
БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ**

У статті розглянуто стан факторів місцевого запалення при тяжкій бронхіальній астмі за умов загострення захворювання і після лікування. Зроблено висновок про недостатній вплив базисного лікування на нормалізацію цих факторів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, місцеве запалення, медіатори.

ВСТУП. Бронхіальна астма (БА) дотепер залишається одним із найпоширеніших захворювань органів дихання в Україні й світі, розповсюдженість якого продовжує зростати [6]. На даний час БА розглядають як хронічний запальний процес у трахеобронхіальному дереві (ТБД) з участю багатьох клітин та медіаторів запалення. Це еозинофіли, нейтрофіли, епітеліальні клітини бронхів, макрофаги, імунокомпетентні клітини тощо [11, 12]. Активність даних клітин призводить до збільшення продукції про- та протизапальних цитокінів, метаболітів оксиду азоту (NO_x), молекул середньої молекулярної маси (СМ), посилення пероксидації ліпідів. Незважаючи на поглиблення знань про БА та широке впровадження сучасних технологій її лікування, рівень досягнення контролю над БА продовжує залишатись низьким [10], зростає питома вага тяжких форм хвороби [8]. Це формує необхідність ретельного вивчення стану місцевих факторів запалення у ТБД для більш ефективного спрямування терапевтичних заходів.

Метою даного дослідження було вивчити стан місцевих факторів запалення при тяжкій БА на тлі лікування загострення хвороби.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконували відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету, воно є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини з основами пульмонології "Клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, їх лікування та прогнозу-

© Т. А. Победьонна, 2011.

вання перебігу" (№ державної реєстрації 0109U002725).

Досліджували 41 хворого на БА тяжкого персистуючого перебігу, їх середній вік становив ($37,5 \pm 2,9$) року, серед них жінок було 22 (53,7%), чоловіків – 19 (46,3%). Діагноз БА та варіант терапії встановлювали згідно з рекомендаціями наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. У конденсаті вологи видихнутого повітря (КВВП) хворих досліджували загальну оксидантну (ЗОО) та загальну антиоксидантну активність (ЗАО) [4], визначали ІЛ-8 методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів, розроблених ТОВ "Цитокін" (м. Санкт-Петербург, Росія). КВВП збирали за допомогою "Устройства для сбора КВВП" [2]. Є повідомлення, що КВВП, який утворюється диспергаційним шляхом, адекватно відображає біохімічний склад БАС [1]. рН ТБД досліджували за допомогою методики селективної пристінної ендобронхіальної рН-метрії [5]. Для вимірювання, аналізу й обробки результатів дослідження застосовували сучасний апаратно-програмний комплекс комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії, розроблений В. М. Чорнобровим і співавт. (1999) [7]. Для розробки референтної норми було досліджено 30 практично здорових осіб.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Загострення БА у досліджених хворих із тяжким перебігом найчастіше було зумовлене фізичним навантаженням, зміною погоди, перенесеними напередодні гострими респіраторними вірусними інфекціями.

Кількість загострень захворювання у пацієнтів із тяжким перебігом БА складала ($4,2 \pm 0,7$) випадку на рік. У них щорічно мали місце додаткові епізоди посилення об'єму терапії при передбачуваних ними загостреннях захворювання у кількості ($4,1 \pm 0,7$) випадку тривалістю 7–10 днів щорічно. При фібробронхоскопічному обстеженні 26 хворих із тяжким перебігом БА катарально-гнійний ендобронхіт зустрічався у більшості випадків – у 18 пацієнтів (69,2 %).

У хворих із тяжким перебігом захворювання ЗОА у КВВП при надходженні до стаціонару була вищою за показник у здорових осіб у середньому в 160,0 разів, а ЗАА – в 1,6 раза. Після лікування ЗОА та ЗАА незначно зменшилися, залишаючись значно вищими за референтну норму. Переважання процесів пероксидації ліпідів у КВВП над активністю антиоксидантного захисту (АОЗ) на тлі лікування свідчило про збереження оксидативного стресу в ТБД хворих на БА та необхідність підбору додаткових лікувальних засобів.

У КВВП пацієнтів із тяжким перебігом захворювання був підвищеним рівень ІЛ-8, який становив ($21,8 \pm 2,6$) пг/мл. Це може свідчити про високу місцеву концентрацію медіаторів запалення, зокрема лейкотриєнів, які є стимуляторами секреції ІЛ-8 нейтрофілами, моноцитами, еозинофілами, лімфоцитами тощо. Після лікування рівень ІЛ-8 знизився, але залишився вищим за показник здорових осіб, що, очевидно, сприяло збереженню інфільтрації бронхіальної стінки нейтрофілами та запалення у ТБД і створювало підстави для персистування запального процесу [3, 9, 11].

У КВВП хворих на тяжку БА в період загострення захворювання концентрація СМ була більшою за таку в здорових осіб і становила ($0,68 \pm 0,07$) г/л, а після лікування загострення знижувалася до ($0,63 \pm 0,06$) г/л, також перевищуючи значення референтної норми ($p < 0,05$).

У період загострення хвороби в осіб із дифузним катарально-гнійним ендобронхітом найвищі показники пристінного рН також

відзначалися у проксимальних відділах ТБД, причому найбільшим значення рН було теж на рівні кіля трахеї. Всі інші показники рН на симетричних ділянках ТБД були достовірно вищими за належні в середньому на 2,84–4,34 % і також знижувалися у напрямку до дистальних відділів. У ряді випадків у хворих виявляли різницю у величинах рН в одній або декількох ділянках ТБД на правому та лівому боках, що пояснювалось локальними особливостями проявів запалення. Слід відзначити, що градієнт “кіля трахеї–уста субсегментарних бронхів” у хворих на дифузний катарально-гнійний ендобронхіт також суттєво не змінювався порівняно з належними величинами та його значеннями у хворих на дифузний катаральний ендобронхіт. Це можна пояснити існуванням хронічного імунного запалення з деякими особливостями місцевої продукції його медіаторів (гістаміну, серотоніну, ейкозаноїдів тощо), що, очевидно, мають слабкокисло реакцію. Після лікування з використанням препаратів базисної терапії вірогідне зниження показників пристінного рН порівняно з початковими значеннями відбувалося тільки на рівні устя сегментарного бронха праворуч та ліворуч, але вони все-таки не набували референтної норми. Всі інші значення пристінного рН знижувалися несуттєво, і слабкокисло середовище продовжувало зберігатись у всіх доступних вимірюванню ділянках ТБД хворих.

ВИСНОВКИ. У хворих на БА тяжкого перебігу в КВВП усі медіатори запальної реакції були підвищеними на тлі загострення і зберігались значно вищими за референтну норму після лікування загострення захворювання. Це, з одного боку, сприяє нестабільності клінічної ремісії хвороби, а з іншого – потребує пошуку способів підвищення ефективності її лікування.

Подальші дослідження будуть присвячені більш ретельній характеристиці стану місцевого запалення при БА з вивченням вмісту інших медіаторів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анаев Э. Х. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии [Текст] / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 57–66.
2. Державний патент України на винахід. Пристрій для збору конденсату вологи видихнутого повітря [Текст] / В. Г. Путінцев, Р. В. Розумний. –

№ 48672 А. – 2002, Бюл. № 8.

3. Заболотнов В. А. Функциональная активность нейтрофилов и содержание лейкотриена B_4 в динамике беременности на фоне хронических obstructивных заболеваний легких [Текст] / В. А. Заболотнов // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2. – С. 48–49.

4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике [Текст] / В. С. Камышников. – М. : Мед-пресс-информ, 2004. – 911 с.
5. Разумный Р. В. Методика эндобронхиальной пристеночной компьютерной рН-метрии [Текст] / Р. В. Разумный // Укр. мед. альманах. – 2000. – **3**, № 4. – С. 177–178.
6. Фещенко Ю. И. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – № 2 (червень). – С. 18–20.
7. Чорнобровий В. М. Техніка та методики комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки [Текст] / В. М. Чорнобровий, О. В. Павлова // Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту. – Вінниця, 1999. – С. 6–26.
8. Шапорова Н. Л. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения [Текст] / Н. Л. Шапорова, М. А. Петрова, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 108–113.
9. Швыдченко И. Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. Н. Швыдченко, И. В. Нестерова, Е. Ю. Синельникова // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 31–34.
10. Яшина Л. А. Астма-контроль – пути достижения [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 13–18.
11. Baggiolini. Interleukin 8 and related chemotactic cytokines: C-X-C and C-C chemokines [Text] / Baggiolini, B. Dewald, B. Moser // Adv. Immunol. – 1994. – **55**. – P. 97–179.
12. Epithelial cells as immunoregulators of airway inflammation [Text] / R. Takisawa, R. Pawankar, S. Yamagishi, T. Yagi // Allergy Clin. Immunol. Int. – J. World Allergy Org. – 2005. – **17**, № 5. – P. 203–207.

Т. А. Победенная
ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Резюме

В статье рассмотрено состояние факторов местного воспаления при тяжелой бронхиальной астме в условиях обострения заболевания и после лечения. Сделан вывод о недостаточном влиянии базисного лечения на нормализацию этих факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **бронхиальная астма, местное воспаление, медиаторы.**

T. A. Pobedyonna
LUHANSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

STATE OF FACTORS OF LOCAL INFLAMMATION AT SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Summary

The concentration of main local inflammatory factors of severe bronchial asthma during exacerbation and after treatment are considered in the article. The conclusion about non complete effectiveness of usual basic therapy was made.

KEY WORDS: **bronchial asthma, neutrophilic phenotype.**

Отримано 04.10.11

Адреса для листування: Т. А. Победьонна, Луганський державний медичний університет, вул. 50-річчя Оборони Луганська, 1, Луганськ, 91045, Україна.

І. В. Ференц, М. Я. Люта, І. В. Бродяк, В. А. Бурда,
А. М. Федорович, Н. О. Сибірна
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

ВПЛИВ АГМАТИНУ НА СИСТЕМУ L-АРГІНІН/NO В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Досліджено вплив агматину на NO-синтазний та аргіназний шляхи метаболізму L-аргініну в лейкоцитах за умов експериментального цукрового діабету. Встановлено, що агматин як селективний інгібітор індукційної NO-синтази викликає пригнічення окисного й активацію неокисного перетворення L-аргініну. Знижуючи надпродукцію оксиду азоту, агматин попереджує розвиток оксидативно-нітративного стресу в клітинах периферичної крові за умов даної патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний цукровий діабет, агматин, лейкоцити, NO-синтаза, нітрити, аргіназа, орнітин.

ВСТУП. Основною причиною виникнення та прогресування хронічних ускладнень при цукровому діабеті (ЦД) є множинні патологічні зміни у функціонуванні сигнальних та метаболічних шляхів, які відбуваються в організмі на фоні тривалої гіперглікемії [4]. Нагромадження в крові кінцевих продуктів неензиматичного глікозилювання стимулює утворення великої кількості прозапальних цитокінів (ТНФ α , ІЛ-2, ІЛ-6 та ін.) [6]. Внаслідок цього у багатьох типах клітин, зокрема у лейкоцитах, відбуваються експресія гена індукційної ізоформи NO-синтази (iNOS) та надмірне утворення оксиду азоту (NO). Кінцеві продукти метаболізму NO посилюють цитотоксичну дію лейкоцитів периферичної крові та поглиблюють ускладнення, які супроводжують ЦД 1-го типу [3].

Субстратом для ензиматичного утворення NO в клітинах є L-аргінін, біодоступність якого виступає основним механізмом регуляції синтезу NO, оскільки більшість типів клітин не здатні синтезувати цю амінокислоту і потребують надходження її ззовні [2].

Продукція NO в клітині регулюється також з участю ферменту аргінази (КФ 3.5.3.1.), який конкурує з NOS за спільний субстрат – L-аргінін, перетворюючи його на орнітин та сечовину. Орнітин є попередником для синтезу різних продуктів, включаючи поліаміни та пролін, що визначає його важливу роль у процесах проліферації лейкоцитів [13].

© І. В. Ференц, М. Я. Люта, І. В. Бродяк, В. А. Бурда, А. М. Федорович, Н. О. Сибірна, 2011.

Метою даної роботи було дослідити вплив селективного конкурентного інгібітора iNOS – агматину на активність ферментів і вміст продуктів окисного та неокисного метаболізму L-аргініну в лейкоцитах у нормі та за умов експериментального цукрового діабету (ЕЦД).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 160–200 г. ЕЦД викликали шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотозину ("Sigma", США) в дозі 6 мг на 100 г маси тіла. Розвиток діабету контролювали за вмістом глюкози в крові, який визначали глюкозооксидазним методом з використанням набору реактивів "Фелісит-Діагностика" (Україна). В експерименті використовували тварин із рівнем глюкози понад 14 мМ. Через 72 год з моменту індукції діабету тваринам внутрішньом'язово починали вводити агматин ("Sigma", США) у розрахунку 20 мг/кг протягом 14 днів.

Щурів декапітували під ефірним наркозом. Лейкоцити виділяли з гепаринізованої крові у градієнті густини фікол-тріомбрас та двічі відмивали забуференим фізіологічним розчином (рН 7,4). Життєздатність клітин у тесті з трипановим синім була не меншою ніж 98 %.

Лізис лейкоцитів проводили протягом 60 хв на льодяній бані буфером, який містив набір інгібіторів протеїназ (рН 7,4) [3]. У лізатах лейкоцитів визначали активність NOS [10] та аргінази [12]; вміст нітрит-аніона (NO $_2^-$) – в аліквотах безбілкової фракції лізатів клітин у колориметричному аналізі.

метричній реакції за допомогою реактиву Гріса [5]; вміст орнітину – в аліквотах безбілкової фракції лізатів клітин в реакції з нінгідриновим реактивом [12]. Всі дослідження проводили в 96-лункових плоскодонних планшетах на мікропланшетному спектрофотометрі Epoch (BioTek, США). Вміст загального білка в пробах визначали за загальноприйнятим методом Лоурі.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Дані представляли у вигляді $M \pm m$. Статистично значущими вважали дані при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що за умов ЕЦД в лейкоцитах периферичної крові щурів відбувається надмірна активація окисного шляху перетворення L-аргініну (табл. 1). Зростання сумарної активності NOS більш ніж у 2 рази за умов діабету, що зумовлене активацією індукцибельної ізоформи ферменту [3], супроводжувалось збільшенням продукції оксиду азоту.

При надлишковій продукції NO втрачає свої захисні функції і проявляє вазодепресивну та цитотоксичну дії [3], що визначається його здатністю при взаємодії із супероксидним радикалом утворювати пероксинітрит. Останній призводить до інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів, оксидації сульфгідрильних груп білків та пошкодження ДНК. Основним механізмом зниження токсичної дії NO є перетворення його в менш активні сполуки – іони нітритів та нітратів [7]. Як показали наші дослідження, за умов ЕЦД у лейкоцитах крові щурів вміст нітрит-аніона збільшується лише на 14 %. Отримані експериментальні дані можуть вказувати на те, що в умовах розвитку оксидативного стресу при діабеті більша частина NO в лейкоцитах перетворюється на цитотоксичний пероксинітрит.

При дослідженні неокисного шляху метаболізму L-аргініну нами встановлено зниження активності аргінази на 74 % та продукту аргіназної реакції – орнітину на 54 % порівняно з групою контрольних тварин (табл. 1). У разі активації iNOS проявляє регулюючу дію на аргіназу через продукцію N° -гідрокси-L-ар-

гініну. Цей проміжний продукт NO-синтазної реакції має високу спорідненість до аргінази і є сильним ендogenous конкурентним інгібітором даного ферменту [9].

З метою пригнічення надмірної активації окисного перетворення L-аргініну та зниження надпродукції NO в роботі було використано агматин (4-амінобутил-гуанідин) – продукт декарбоксилування L-аргініну. Оскільки агматин є аналогом L-аргініну за рахунок наявності гуанідинової групи, він відіграє роль селективного конкурентного інгібітора iNOS ($K_i=220$ мкМ) [11].

При введенні агматину активність NOS знижувалась на 44 % у контрольних тварин та на 47 % у тварин з ЕЦД (табл. 1), що супроводжувалось зменшенням вмісту нітрит-аніона в обох дослідних групах. Таким чином, в лейкоцитах периферичної крові агматин пригнічує утилізацію L-аргініну окисним шляхом.

Необхідно відзначити, що в контрольній групі у випадку дії агматину достовірно знижується активність аргінази, тоді як вміст орнітину підвищується на 39 % порівняно з вихідним рівнем у контролі. Оскільки агматин пригнічує реакцію перетворення орнітину до поліамінів з участю орнітиндекарбоксилази, то нагромадження значної кількості продуктів аргіназної реакції в контролі викликає пригнічення активності ферменту за принципом негативного зворотного зв'язку [8].

На фоні введення агматину в лейкоцитах тварин з ЕЦД виявлено зростання активності аргінази та вмісту орнітину, що є результатом збільшення біодоступності L-аргініну для аргінази внаслідок інгібування NOS.

ВИСНОВКИ. В лейкоцитах периферичної крові тварин з ЕЦД відбуваються надмірна активація окисного метаболізму L-аргініну та пригнічення перетворення цієї амінокислоти неокисним шляхом. При введенні агматину інгібується активність NO-синтази та знижується вміст кінцевого стабільного метаболіту NO – нітрит-аніона, що призводить до підвищення активності аргінази та відновлення фізіологічного співвідношення між двома альтернативними шляхами обміну L-аргініну.

Таблиця 1 – Вплив агматину на активність ферментів і вміст продуктів окисного та неокисного метаболізму L-аргініну в лейкоцитах периферичної крові ($M \pm m$, $n=10-14$)

Показник	Група			
	контроль	контроль+Агм	ЕЦД	ЕЦД+Агм
NOS, нмоль/хв на 1 мг білка	0,41±0,07	0,23±0,04	0,87±0,10*	0,46±0,05**
NO ₂ ⁻ , нмоль/мг білка	1,74±0,19	1,61±0,08	1,99±0,19	1,39±0,08**
Аргіназа, нмоль/хв на 1 мг білка	1,35±0,17	0,48±0,09*	0,35±0,05*	1,01±0,15**
Орнітин, нмоль/мг білка	3,57±0,49	4,98±0,59*	1,65±0,41*	2,06±0,35

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барська М. Л. Дослідження окремих ланок окисного та неокисного шляхів обміну L-аргініну в лейкоцитах при цукровому діабеті 1-го типу / М. Л. Барська, І. В. Бродяк, Н. О. Сибірна // Мед. хімія. – 2006. – **8**, № 3. – С. 67–69.
2. Бондарь Т. Н. Система L-аргінін/оксид азота и иммунитет / Т. Н. Бондарь // Эксперим. і кліні. медицина : науково-практичний журнал. – 2009. – № 3. – С. 4–8.
3. Бродяк І. В. Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І. В. Бродяк, Н. О. Сибірна // Фізіол. журн. – 2008. – **54**, № 1. – С. 63–68.
4. Дрель В. Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу / В. Р. Дрель // Біологічні Студії / Studia Biologica. – 2010. – **4**, № 2. – С. 141–158.
5. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клині. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
6. Науменко В. Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В. Г. Науменко // Міжнар. ендокрин. журн. – 2006. – № 1. – С. 55–60.
7. Оксид азота как активная форма кислорода / Т. В. Звягина, И. Е. Белик, А. А. Кривошей, В. К. Гринь // Укр. мед. альманах. – 2001. – **4**, № 6. – С. 203–206.
8. Agmatine Suppresses Proliferation by Frameshift Induction of Antizyme and Attenuation of Cellular Polyamine Levels / J. Satriano, S. Matsufujii, Y. Murakamii [et al.] // The Journal of Biological Chemistry – 1998. – **273**, № 25. – P. 15313–15316.
9. Ash D. E. Structure and Function of Arginases / D. E. Ash // J. Nutr. – 2004. – **134**, № 10 – P. 2760–2764.
10. Dawson J. Microtiter-Plate Assay of Nitric Oxide Synthase Activity / J. Dawson, R. G. A. Knowles // Molecular Biotechnology. – 1999. – **12**, № 3 – P. 275–279.
11. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine / E. Galea, S. Regunathan, V. Eliopoulos [et al.] // Biochem. J. – 1996. – **316**. – P. 247–249.
12. Iyamu E. W. A colorimetric microplate assay method for high-throughput analysis of arginase activity in vitro / E. W. Iyamu, T. Asakura, G. M. Woods // Analytical Biochemistry. – 2008. – **382**, № 2. – P. 332–334.
13. Morris S. M. Enzymes of Arginine Metabolism / S. M. Morris // J. Nutr. – 2004. – **134**. – P. 2743–2747.

И. В. Ференц, М. Я. Лютая, И. В. Бродяк, В. А. Бурда, А. Н. Федорович, Н. А. Сибирная
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО

ВЛИЯНИЕ АГМАТИНА НА СИСТЕМУ L-АРГИНИН/NO В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резюме

Исследовано влияние агматина на NO-синтазный и аргиназный пути метаболизма L-аргинина в лейкоцитах при экспериментальном сахарном диабете. Установлено, что агматин как селективный ингибитор индуцибельной NO-синтазы вызывает угнетение окислительного и активацию неокислительного превращения L-аргинина. Снижая сверхпродукцию оксида азота, агматин предупреждает развитие оксидативно-нитративного стресса в клетках периферической крови в условиях данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный сахарный диабет, агматин, лейкоциты, NO-синтаза, нитриты, аргиназа, орнитин.

I. V. Ferents, M. Ya. Lyuta, I. V. Brodyak, V. A. Burda, A. M. Fedorovych, N. O. Sybirna
IVAN FRANKO LVIV NATIONAL UNIVERSITY

THE EFFECT OF AGMATINE ON L-ARGININE/NO SYSTEM IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Summary

The effects of agmatine on NO synthase and arginase metabolic pathways of L-arginine were investigated in peripheral blood leukocytes under experimental diabetes mellitus. It was indicated, that agmatine as selective inhibitor of inducible NO synthase causes depression of oxidative conversion of L-arginine and activation of non-oxidative one. By reducing the overproduction of nitric oxide, agmatine prevents the development of oxidative-nitrosative stress in peripheral blood cells under mentioned pathology.

KEY WORDS: experimental diabetes mellitus, agmatine, leukocytes, NO synthase, nitrite, arginase, ornitine.

Отримано 04.10.11

Адреса для листування: Н. О. Сибірна, вул. Дорошенка, 50, кв. 4, Львів, 79000, Україна.

**СТАН КАСПАЗНОГО КАСКАДУ В КЛІТИНАХ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ
ЗА РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОГО АПОПТОЗУ**

Показано, що за радіаційно-індукованого апоптозу відбуваються характерні порушення в лімфоїдних клітинах селезінки, які призводять до запуску каспазного каскаду і залежать як від часу після тотального опромінення організму, так і від дози променевого ураження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лімфоцити селезінки, каспази, рентгенівське опромінення.

ВСТУП. Значного успіху в з'ясуванні біохімічних закономірностей програмованої клітинної загибелі було досягнуто завдяки встановленню того факту, що радіаційна загибель лімфоцитів, одних з найбільш чутливих клітин організму, є різновидністю апоптозу.

Ключовою ланкою у механізмі розвитку апоптозу вважають активацію каскаду цистеїнових протеїназ (каспаз), що призводить до протеолітичного розщеплення їх субстратів і, в кінцевому результаті, до активації ендонуклеаз та фрагментації ДНК.

З огляду на те, що основними шляхами запуску апоптозу є мембранні (рецепторно-опосередковані) та ядерні, центрально-інтегруючу роль у такому процесі складних взаємовідносин відводять мітохондріям [2]. Це пов'язано з тим, що саме ці органели клітини перш за все приймають, координують та виробляють адекватні відповіді, які спричиняють каскад реакцій запуску механізмів загибелі клітини. За умов апоптозу насамперед відбуваються деполяризація мембран, дискоординація електротранспортної системи та блокування синтезу АТФ, продукування активних форм кисню, утворення гігантських мітохондріальних пор, що призводить до набряку матриксу, порушення цілісності зовнішньої мембрани та вивільнення з міжмембранного простору в цитоплазму деяких апоптогенних білків мітохондрій [1, 2, 5]. Окрім того, внаслідок розривів ДНК та фізичної реструктуризації хроматину з ядра до мітохондрій може переміщуватись ядерна каспаза-2, яка також може

індукувати зміну неспецифічної проникності мітохондріальної мембрани та вихід із мембранного простору мітохондрій апоптичних факторів [10]. Результатом вивільнення з мембранного простору мітохондрій проапоптичних білків, таких, як цитохром c, AIF (апоптозіндукуючий фактор), інгібітори антиапоптичних регуляторних білків SMAC/Diablo та Omi/HtrA2, які потрапляють в цитоплазму, є запуск програми апоптозу клітин [1, 6].

Оскільки каспази відіграють вирішальну роль у розвитку радіаційно-індукованої програмованої клітинної загибелі такої високочутливої до опромінення популяції, якою є лімфоцити, метою роботи було дослідити активність ключових цистеїнових протеаз родини каспаз у спленоцитах щурів за дії іонізуючої радіації.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У досліджах використовували білих нелінійних щурів-самців масою 150–170 г. Опромінення здійснювали на рентгенівській установці РУМ-17 при дозах 1,0 та 7,78 Гр за умов: фільтри 0,5 мм Cu та 1 мм Al, шкірно-фокусна відстань – 50 см, напруга – 200 кВ, сила струму – 5 мА для 1,0 Гр та 10 мА для 7,78 Гр, потужність дози – 0,17 та 0,34 Гр/хв відповідно. Тварин декапітували через 30 хв та 3 год після дії іонізуючої радіації. Лімфоцити селезінки отримували за методом [7] в градієнті щільності Ficoll-Paque (густина – 1,077 г/см³). Активність цистеїнових протеїназ – каспаз 2, 3, 6, 8, 9 визначали за допомогою набору “Caspase Colorimetric Protease Assay Sampler Kit” (BioSource, USA). Екстинкцію проб визначали на спектрофотометричному рідері

фірми "Termo Labsystems MR" (США) із програмним забезпеченням Dynex Revelation Quieklinc. Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали з використанням програми "Microsoft Excel". Про вірогідність результатів судили за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Експериментальним шляхом було встановлено, що через 30 хв після тотального одноразового опромінення тварин за доз 1,0 та 7,78 Гр підвищується активність індукторних каспаз 2, 8, 9 та ефекторних каспаз 3, 6 в клітинах селезінки, причому ця активація різна за величиною і залежить від дози ураження (рис. 1). Так, через 30 хв після опромінення тварин за дози 1,0 Гр активність ініціюючих каспаз 2, 8, 9 зростає на 20, 12 та 10 % відповідно порівняно з контрольними величинами. При опроміненні тварин за дози 7,78 Гр відбувається аналогічне збільшення активності зазначених каспаз, але з контрольними величинами цей рівень порівняно менш виражений.

Необхідно зазначити, що серед численних ендопептидаз найважливіше значення в апоптичному процесі має каспаза 3. Під час запуску каскадного механізму каспаза 3 активується іншими ініціюючими каспазами, латентними формами ефекторних каспаз та деякими некаспазними білками. Крім того, на важливість каспази 3 у протеолізі життєво важливих білків (ядерних та цитоплазматичних) вказує той факт, що після її активації клітина необоротно втрачає шляхи до виживання. Дійсно, нами показано, що у лімфоцитах селезінки

через 30 хв після дії радіації за дози 1,0 Гр спостерігається підвищення активності каспази 3 на 29 % порівняно з контрольним значенням, а при опроміненні піддослідних тварин за дози 7,78 Гр каспазна активність спленоцитів зростає на 18 % відносно контрольного показника.

Оскільки каспазам властива здатність в певній послідовності активувати одна одну, утворюючи своєрідний каскад, до того ж розгалужений, важливо, що, незалежно від сигналу запуску цього каскаду, його вузловою ланкою є саме каспаза 3. Вона активується каспазами 8 та 9 (ініціюючі ферменти) і, в свою чергу, активує каспазу 2 (зазначено вище) та каспазу 6 – на 24 % (1,0 Гр) і 9 % (7,78 Гр) порівняно з контрольним значенням.

Встановлене нами підвищення каспазної активності в спленоцитах щурів свідчить про те, що через 30 хв після опромінення тварин відбувається запуск каскадного механізму проапоптичної активності каспаз у клітинах лімфоцитів, що узгоджується з даними інших дослідників [11].

На відміну від загальної картини підвищення активності ініціюючих каспаз 2, 8, 9 та ефекторних каспаз 3, 6 у спленоцитах через 30 хв після опромінення тварин має місце їх значне пригнічення через 3 год (рис. 2). Так, через 3 год після дії променевого чинника за дози 1,0 Гр в спленоцитах активність ініціюючих каспаз 2, 8, 9 знижувалась на 51, 52 та 58 %, ефекторних каспаз 3, 6 – на 42 та 52 % відповідно порівняно з контролем. При підвищенні дози опромінення до 7,78 Гр у лімфоцитах се-

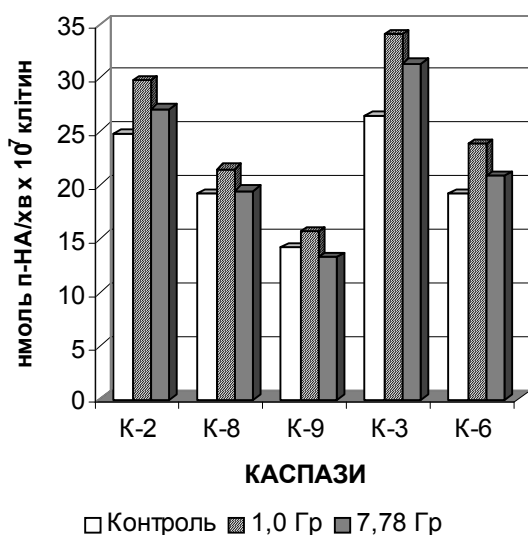


Рис. 1. Активність каспаз у спленоцитах щурів за дії іонізуючої радіації через 30 хв після опромінення. Достовірно відносно контролю: $p \leq 0,05$.

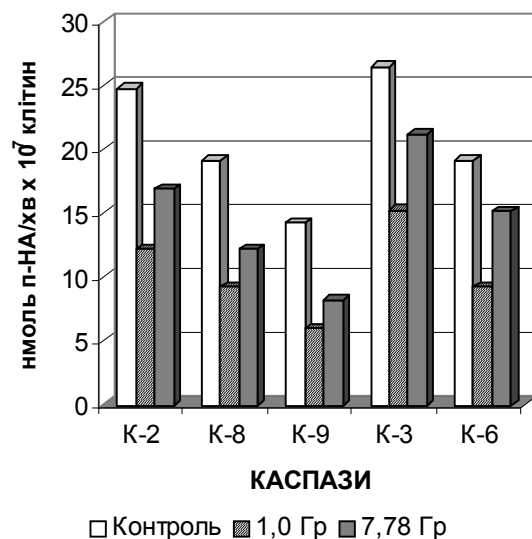


Рис. 2. Активність каспаз у спленоцитах щурів за дії іонізуючої радіації через 3 год після опромінення. Достовірно відносно контролю: $p \leq 0,05$.

лезінки виявлено аналогічне пригнічення активності ініціюючих каспаз 2, 8, 9 на 32, 36 та 42 %, ефекторних каспаз 3, 6 – на 20 та 21 % відповідно порівняно з контрольними показниками.

Така особливість в активності каспаз у селезінці за радіаційного ураження призводить, імовірно, до утворення широкого спектра структурно пошкоджених протеїнів (ензимів), що істотно впливають на перебіг каскадного механізму дії каспаз в спленоцитах, порушуючи динаміку та послідовність проходження окремих ферментативних етапів [12].

Отримані результати є підтвердженням того, що за високої радіаційної чутливості зрілих популяцій лімфоцитів селезінки та їх інтерфазної загибелі після впливу іонізуючого випромінювання відбувається швидкий розвиток лімфопенії [9]. Зокрема, дія іонізуючої радіації сприяє розвитку лімфоцитозу в

спленоцитах та пригніченню антигенозалежного лімфопоезу в них, про що свідчить інволюція білої пульпи селезінки. Руйнування лімфоцитів після опромінення відбувається як у лімфі та периферичній крові, так і в лімфоїдних органах – тимусі, лімфатичних вузлах, селезінці, глибина пошкоджень яких залежить як від дози опромінення, так і від часу дії променевого чинника [3, 4, 8, 9].

ВИСНОВОК. Тотальне одноразове опромінення тварин за доз 1,0 та 7,78 Гр через 30 хв і 3 год після рентгенівського випромінювання призводить до запуску каспазного каскаду, кінцевим ефектом якого є включення певних механізмів захисту або загибель імунокомпетентних клітин, і залежить як від часу після опромінення, так і від дози променевого ураження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барышников А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. – М. : Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
2. Бра М. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели / М. Бра, Б. Квинан, С. А. Сузин // Биохимия. – 2005. – **70**, вып. 2. – С. 284–293.
3. Драган Л. П. Радіаційно-індуковані особливості каспазного каскаду в тимоцитах та спленоцитах щурів / Л. П. Драган // Зб. наук. праць “Сучасні інформаційні технології управління екологічною безпекою, природокористуванням, заходами в надзвичайних ситуаціях”. – Київ–Харків–АР Крим, 2011. – С. 375–385.
4. Драган Л. П. Участь протеїназ та системи полі-АДФ-рибозилування за радіаційно-індукованого апоптозу клітин тимуса та селезінки щурів: дис. ... канд. мед. наук / Л. П. Драган. – К., 2007. – 220 с.
5. Копнин Б. П. Механизмы действия онкогенов и опухолевых супрессоров / Б. П. Копнин. – М. : РОО “Мир науки и культуры”, 2002. – 366 с.
6. Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2003. – **75**, № 6. – С. 10–24.
7. Boyum A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boyum // Scand. J.Clin. Lab. Invest. – 1968. – **21**. – P. 28–30.
8. Dragan L. Structural biochemical assessment of the status of the nuclear apparatus of the rat spleen lymphoid cells under radiation treatment / L. Dragan, T. Andriichuk, L. Ostapchenko // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Lublin-Polonia. – 2010. – **XXIII**, № 2. – P. 203–206.
9. Focan C. Chronobiological Concepts Underlying the Chronotherapy of Human Lung Cancer / C. Focan // Chronobiol. Intern. – 2002. – **19**, № 1. – P. 253–274.
10. Gillespie D. A. The secret life of Histones / D. A. Gillespie, K. H. Vousden // Cell. – 2003. – **114**. – P. 655–661.
11. Involvement of ICE (Caspase) Family in γ -Radiation-Induced Apoptosis of Normal B Lymphocytes / E. Hallan, H. K. Blomhoff, E. B. Smeland, J. Lomo // J. Immunol. – 1997. – **46**. – P. 601–608.
12. Sendo F. Modulation of neutrophil apoptosis by psychological stress and glucocorticoid / F. Sendo // Int. J. Immunopharmacol. – 1997. – Sep., Abstract available.

СОСТОЯНИЕ КАСПАЗНОГО КАСКАДА В КЛЕТКАХ СЕЛЕЗЁНКИ КРЫС ПРИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОМ АПОПТОЗЕ

Резюме

Показано, что при радиационно-индуцированном апоптозе происходят характерные нарушения в лимфоидных клетках селезёнки, которые приводят к запуску каспазного каскада и зависят как от времени после тотального облучения организма, так и от дозы лучевого поражения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфоциты селезёнки, каспазы, рентгеновское облучение.

L. P. Drahan
TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY

STATE OF CASPASE CASCADE IN RAT SPLEEN CELLS AT RADIATION-INDUCED APOPTOSIS

Summary

It is shown that the radiation-induced apoptosis causes characteristic irregularities in the lymphoid spleen cells, which lead to the launch of caspase cascades and depend on the time after total body radiation and the dose of radiation injury.

KEY WORDS: spleen lymphocytes, caspase, X-radiation.

Отримано 05.10.11

Адреса для листування: Л. П. Драган, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна.

ЕФЕКТ СПОЖИВАННЯ ЧЕРВОНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Досліджено вплив споживання червоного виноградного вина на активність ферментів антиоксидантного захисту та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у периферичній крові щурів за дії іонізуючого випромінювання. Виявлено радіопротекторні властивості натурального поліфенольного комплексу виноградного вина на систему антиоксидантного захисту периферичної крові щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рентгенівське опромінення, поліфенольні сполуки виноградного вина, система антиоксидантного захисту крові.

ВСТУП. Поліфенольні сполуки виноградних вин характеризуються широким спектром біологічних дій [6], серед яких вагомими є антиоксидантні властивості та здатність підвищувати функціональну активність систем детоксикації. В основі виникнення радіоіндукованих структурно-функціональних змін системи крові в широкому діапазоні доз лежать процеси інтенсифікації вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів та білків, зумовлені оксидативно-нітрозативним стресом [1].

Метою даної роботи було дослідити вплив споживання червоного виноградного вина на функціонування ферментативної складової системи антиоксидантного захисту та вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів периферичної крові щурів за дії рентгенівського опромінення.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти проводили відповідно до Конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, які використовуються у наукових дослідженнях.

В дослідженнях використано 24 самки білих безпородних щурів масою 150–200 г. Забір крові проводили з хвостової вени. Як антикоагулянт застосовували гепарин (0,5 мг/мл). Перед початком експерименту визначали вихідні показники кожної тварини і використовували як контроль. У процесі досліджень щурів було поділено на групи: 1-ша – тварини, які за 10 днів

до початку та впродовж експерименту споживали з питною водою збагачене поліфенольними сполуками червоне виноградне вино “Бастардо”, надане Національним інститутом винограду і вина “Магарач” (Крим), з розрахунку щодобової дози 300 мл/70 кг маси; 2-га – тварини, які отримували з питною водою вино за 10 днів до рентгенівського опромінення в дозі 30 сГр на установці РУМ-17 (шкірно-фокусна відстань – 95 см, напруга – 130 кВ, сила струму – 10 мА, фільтри Cu 0,5 мм та Al 1,0 мм, потужність дози – 8,3 мГр·с⁻¹) та впродовж 3 днів експерименту; 3-тя – тварини, які зазнавали лише опромінення. Дозу опромінення контролювали клінічним дозиметром типу 27012 (Otto Shon, Німеччина).

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом С. Чеварі та ін. [5], каталази – М. А. Королюка та ін. [2], глутатіонпероксидази (ГПО) – В. М. Моїн [3], глутатіонредуктази (ГР) – D. M. Goldberg, R. J. Spooner [7], вміст ТБК-позитивних продуктів – Р. А. Тімірбулатова, Є. І. Селезньова [4], білок – за загальноприйнятим методом Лоурі.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням програми “Origin Pro”. Відмінність досліджуваних показників вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У 1-й групі щурів, які споживали виноградне вино, впродовж експерименту достовірних змін актив-

ності досліджуваних ферментів та вмісту ТБК-позитивних продуктів, порівняно з контролем, не виявлено. За споживання червоного вина та дії рентгенівського опромінення (2-га група) активність СОД (рис. 1, А) впродовж експерименту залишалася на рівні контролю, тоді як активність каталази та ГР (рис. 1, Б, Г) зростала в 1,2 й 1,6 раза відповідно на 72 годину експерименту, а активність ГПО (рис. 1, В) була вищою в 1,4 та 1,8 раза на 24 і 72 години порівняно з вихідними даними.

У 3-й групі піддослідних тварин виявлено достовірне зростання активності СОД в 1,4 раза на 48 годину експерименту та зниження активності каталази в 1,3 раза на 24 годину порівняно з контролем. Встановлено різке підвищення активності ГПО (у 2,4 раза) та ГР (в 4,8 раза) на 24 годину досліду. Активність ГПО впродовж наступних термінів експерименту перевищувала рівень контролю в 1,5 раза, тоді як активність ГР поступово знижувалася до вихідних значень.

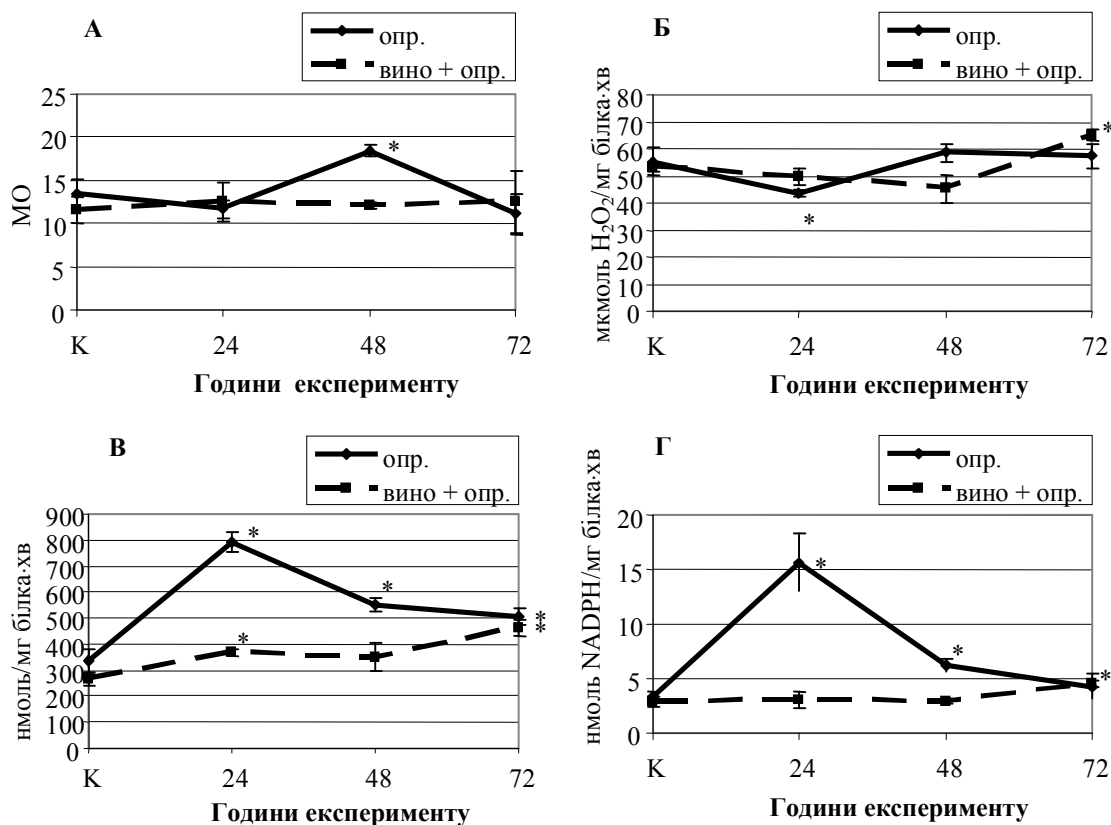


Рис. 1. Активність супероксиддисмутази (А), каталази (Б), глутатіонпероксидази (В) та глутатіонредуктази (Г) у периферичній крові щурів за споживання вина та рентгенівського опромінення (n=8). Примітка. * – відмінність достовірна порівняно з контролем (p<0,05).

Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (рис. 2) за умов споживання вина та дії рентгенівського опромінення не зазнавав достовірних змін впродовж експерименту, тоді як за радіаційного впливу відмічено достовірне зростання ТБК-позитивних продуктів на 24 годину досліду.

ВИСНОВОК. Натуральний поліфенольний комплекс червоного виноградного вина володіє радіопротекторними властивостями, сприяє посиленню антиоксидантного статусу периферичної крові, запобігаючи виникненню та поглибленню оксидативного стресу, спричиненого дією низької дози іонізуючого випромінювання.

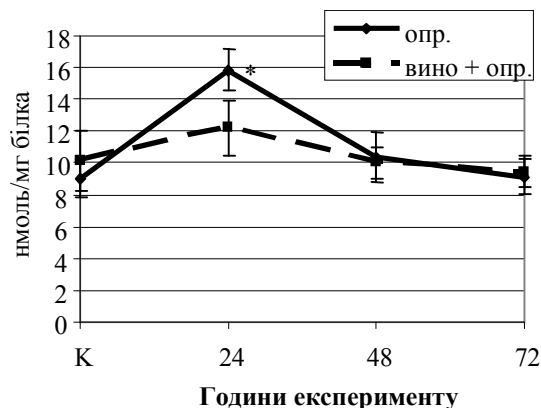


Рис. 2. Вміст ТБК-позитивних продуктів у периферичній крові щурів за умов опромінення та на фоні споживання вина (n=8). Примітка. * – відмінність достовірна порівняно з контролем (p<0,05).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В. А. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой. – СПб. : Наука, 1994. – 148 с.
2. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, И. Г. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
3. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 124–126.
4. Тимирбулатов Р. А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.
5. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в преклонном возрасте / С. Чевари, Т. Д. Андял, Д. Штиренгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
6. Flavonoids in Health and Disease / Ed. by Catherine A Rice-Evans, Lester Packer. – New York : Marcel Dekker Inc., 2003. – 458 p.
7. Goldberg D. M. Glutathione reductase / D. M. Goldberg, R. J. Spooner, H. U. Bergmeyer // Methods of Enzymatic Analysis, 3rd ed. – Weinheim : Verlag Chemie, 1983. – III. – P. 258–265.

У. В. Старанко, Л. О. Дацюк, Н. О. Сибирная
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО

ЭФФЕКТ УПОТРЕБЛЕНИЯ КРАСНОГО ВИНОГРАДНОГО ВИНА НА СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Резюме

Исследовано влияние употребления красного виноградного вина на активность ферментов антиоксидантной защиты и содержание продуктов перекисного окисления липидов в периферической крови крыс при действии ионизирующего излучения. Выявлены радиопротекторные свойства натурального полифенольного комплекса виноградного вина на систему антиоксидантной защиты периферической крови крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рентгеновское облучение, полифенольные соединения виноградного вина, система антиоксидантной защиты крови.

U. V. Staranko, L. O. Datsyuk, N. O. Sybirna
IVAN FRANKO LVIV NATIONAL UNIVERSITY

EFFECT OF CONSUMPTION OF RED WINE ON BLOOD ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM UNDER IONIZING RADIATION

Summary

It was studied the effect of red wine consumption by rats on enzymes activity of blood antioxidant defence system and content of products of lipid peroxidation under the condition of the influence ionizing radiation. It was found the radioprotective properties of natural polyphenolic complex of wine on the blood antioxidant defence system of rats.

KEY WORDS: X-radiation, red wine polyphenol compounds, antioxidant defence system of blood.

Отримано 05.10.11

Адреса для листування: Н. О. Сибирна, вул. Дорошенка, 50, кв. 4, Львів, 79000, Україна.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНІЧНОГО МАТРИКСУ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ
У ЩУРІВ-САМЦІВ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ФОНІ
НЕДОСТАТНОСТІ ГОНАД ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ**

На 75 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар досліджено структурні зміни в кістковій тканині стегна за умов парціального та поєднаного впливу емоційного стресу і тестектомії. Встановлено, що найбільш виражені зміни в кістковій тканині мають місце при поєднаному впливі емоційного стресу та недостатності гонад порівняно з їх парціальним впливом. Корекція структурних змін у кістковій тканині андрогенами призвела до пригнічення резорбції тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: андрогени, емоційний стрес, тестектомія.

ВСТУП. Стан органічного матриксу кісткової тканини (КТ) контролюється статевими гормонами, глюкокортикоїдами, соматотропіном, тиреоїдними гормонами та ін. [4, 6, 8]. Відомо, що статеві гормони відіграють провідну роль у регуляції метаболізму кісткової тканини. Вплив андрогенів на кісткову тканину, порівняно з естрогенами, вивчено значно менше, хоча відомо, що андрогени стимулюють проліферацію остеобластів та активують у них синтез лужної фосфатази, колагену [3, 9], а також стимулюють продукування соматотропіну та інсуліноподібних факторів росту [5–7]. Нерозкритим залишається питання про вплив андрогенів у поєднанні з іншими гормонами, зокрема глюкокортикоїдами, рівень яких підвищений при хронічних стресорних впливах на організм, на стан органічного матриксу кісткової тканини.

Метою даної роботи було дослідити зміни в структурі органічного матриксу стегнової кістки щурів-самців за умов емоційного стресу на фоні недостатності гонад (НГ) та її корекції статевими гормонами.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 75 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. При їх проведенні дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень. Емоційний стрес (ЕС) моделювали за методом Є. А. Юматова та співавт. (1988), тестектомію – за методом Я. Д. Кіршенблата (1969) під ефірним наркозом за 20 днів до

© М. В. Білець, Л. М. Тарасенко, 2011.

початку відтворення ЕС. Евтаназію тварин проводили під гексеналовим наркозом (50 мг/кг маси) на 4 день моделювання ЕС. Корекцію структурно-метаболічних змін у КТ проводили напередодні моделювання ЕС шляхом введення per os чоловічих статевих гормонів, використавши препарат “Андріол” (10 мкг/кг) (Schering, Німеччина). Дозу препарату розраховували, виходячи з мінімальної терапевтичної дози для тварин, а також з урахуванням вмісту гормону в препараті (В. В. Поворознюк та ін., 2004). Стан неколагенових білків (протеогліканів та глікопротеїнів) КТ оцінювали шляхом визначення в КТ стегна специфічних мономерів – складових протеогліканів та глікопротеїнів (А. М. Герасімова, 1986; П. Н. Шаряєв, 1987; В. С. Камишніков, 2000; J. Dische, 1956; A. Bitter et al., 1968).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Про ступінь деструкції глікопротеїнів у КТ стегна тварин за умов емоційного стресу свідчить підвищення в 1,3 раза концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA). Фукопротеїди кісткової тканини виявились більш стійкими до дії ЕС, оскільки рівень фукози в КТ достовірно не змінився за цих умов (табл. 1).

Ступінь катаболізму протеогліканів оцінювали за концентрацією сумарних гексуранових кислот і таких глікозаміногліканів, як гіалуронова кислота й хондроїтин-сульфати. За умов ЕС концентрація гексуранових кислот достовірно зросла в 1,4 раза, рівень глікоза-

міногліканів достовірно не змінився. Тестектомія не призвела до достовірних змін у структурі неколагенових білків стегнової кістки. Група щурів, яких піддавали поєднаній дії емоційного стресу та недостатності гонад, характеризувалась достовірним підвищенням в 1,5 раза рівня NANA та гексуронової кислоти, в 1,4 раза – рівня гіалуринової кислоти та в 1,3 раза – рівня хондроїтин-сульфатів. Усе це свідчить про взаємопосилюючий катаболічний вплив на неколагенові білки ЕС та НГ порівняно з парціальною дією (табл. 1). Дані результати підкреслюють виражений катаболічний вплив глюкокортикоїдів на кісткову тканину, що підсилюється дефіцитом андрогенів, яким притаманний протилежний ефект – анаболічний [1, 2, 6].

Корекція андрогенами структурно-метаболических змін у кістковій тканині стегна за умов

недостатності гонад та поєднаної дії ЕС і НГ призводила до зниження NANA, гексуронової кислоти, гіалуринової кислоти порівняно з групою тварин з емоційним стресом та недостатністю гонад, що свідчить про гальмування статевими гормонами катаболізму глікопротеїнів та протеогліканів (табл. 1).

ВИСНОВКИ. 1. Органічний матрикс кісткової тканини стегнової кістки найбільш чутливий до поєднаного впливу емоційного стресу та недостатності гонад.

2. Корекція андрогенами структурно-метаболических змін у кістковій тканині стегна за умов недостатності гонад та поєднаної дії з емоційним стресом гальмує процеси катаболізму протеогліканів і глікопротеїнів.

Таблиця 1 – Показники органічних компонентів стегнової кістки за умов емоційного стресу, тестектомії та корекції андрогенами в щурів (M±m)

Характер досліджень	Гексуронова кислота, мкмоль/г	Гіалуринова кислота, мкмоль/г	Хондроїтин-сульфати, мкмоль/г	N-ацетилнейрамінова кислота, мкмоль/г	Фукоза, мкмоль/г
Інтактні (n=12)	1,74±0,15	0,252±0,007	0,144±0,009	1,66±0,08	1,40±0,11
Емоційний стрес (n=12)	2,41±0,14*	0,290±0,001	0,170±0,009	2,30±0,21*	1,40±0,13
Несправжня кастрація (n=8)	1,85±0,08	0,260±0,006	0,140±0,008	1,72±0,14	1,36±0,09
Тестектомія (n=9)	1,96±0,10	0,283±0,001	0,171±0,019	1,98±0,05	1,37±0,07
Емоційний стрес+тестектомія (n=9)	2,66±0,18**	0,340±0,020**	0,190±0,005**	2,45±0,15*	1,41±0,11
Тестектомія+корекція андрогенами (n=13)	1,84±0,04	0,268±0,006	0,150±0,007	1,87±0,04	1,38±0,08
Емоційний стрес+тестектомія+корекція андрогенами (n=12)	1,86±0,10	0,279±0,009	0,168±0,009	1,94±0,06	1,37±0,10

Примітка. * – $p_{1,2} < 0,05$; ** – $p_{1,5} < 0,05$; * – $p_{1,5} < 0,01$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу / Л. И. Беневоленская. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 378 с.
2. Вулдер П. А. Стрессорные реакции и роль пола в их осуществлении / П. А. Вулдер, Е. В. Андронов, Т. А. Андропова // Успехи соврем. биологии. – 1999. – № 4. – С. 335–344.
3. Некрасова Н. И. Гипогонадизм у мужчин / Н. И. Некрасова // Клиническая геронтология. – 2006. – № 5. – С. 49–55.
4. Поворознюк В. В. Заболевания костно-мышечной системы / В. В. Поворознюк // Пробл. старения и долголетия. – 2008. – № 4. – С. 399–412.
5. Поворознюк В. В. Остеопороз та біохімічні

6. маркери метаболізму кісткової тканини / В. В. Поворознюк // Лаб. діагн. – 2002. – № 1. – С. 53–61.
6. Риггз Лоренс Б. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Риггз Лоренс Б., Мелтон III Джозеф Л. – СПб. : ЗАО "Изд-во БИНОМ", 2000. – 560 с.
7. Рожинская Л. Я. Остеопороз: диагностика нарушенного метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена / Л. Я. Рожинская // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 5. – С. 11–17.
8. Kanis J. A. Osteoporosis / J. A. Kanis / Oxford:Blackwell Science, 1994. – 254 p.
9. Vanderscheueren D. Androgens and bone / D. Vanderscheueren, R. Bouillon // Calcif. Tissue Int. – 1995. – № 56. – P. 341–346.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНИЧЕСКОГО МАТРИКСА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У КРЫС-САМЦОВ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ФОНЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОНАД И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПОЛОВЫМИ ГОРМОНАМИ

Резюме

На 75 половозрелых крысах-самцах линии Вистар исследованы структурные изменения в костной ткани бедра в условиях парциального и сочетанного воздействия эмоционального стресса и тестэктомии. Установлено, что наиболее выраженные изменения в костной ткани имеют место при сочетанном воздействии эмоционального стресса и недостаточности гонад по сравнению с их парциальным воздействием. Коррекция структурных изменений в костной ткани андрогенами привела к угнетению резорбции ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогены, эмоциональный стресс, тестэктомия.

M. V. Bilets, L. M. Tarasenko
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA

CHARACTERISTIC OF ORGANIC MATRIX OF FEMORAL BONE IN MALE RATS UNDER CONDITIONS OF EMOTIONAL STRESS AGAINST THE BACKGROUND OF GONAD DEFICIENCY AND ITS CORRECTION BY SEX HORMONES

Summary

Structural changes in the bone tissue of the femur were investigated in 75 adult male rats Wistar under conditions of separate and combine influence of emotional stress and testectomy. It was found, that the most expression changes in the bone tissue of the femur are under conditions of emotional stress influence and gonade deficiency in comparing of its separate action. Correction on the structural changes in the bone tissue by androgens was led to decrease of tissues resorption.

KEY WORDS: androgens, emotional stress, testectomy.

Отримано 05.10.11

Адреса для листування: М. В. Билець, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36024, Україна.

А. Б. Котлярова, Х. А. Мерзін, Т. В. Король, В. В. Манько
Львівський національний університет імені Івана Франка

ВПЛИВ ТЕСТОСТЕРОНУ ТА ПРОГЕСТЕРОНУ НА ВМІСТ Ca^{2+} В АЦИНАРНИХ КЛІТИНАХ ЗОВНІШНЬООРБІТАЛЬНОЇ СЛІЗНОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ

*Тестостерон та прогестерон дозозалежно зменшують за дії *in vitro* вміст Ca^{2+} у секреторних клітинах зовнішньoorбітальної слізної залози щурів обох статей. Цей вплив відбувається, очевидно, неспецифічним шляхом через рецептори, розташовані на плазматичній мембрані клітин. Дослідження активності транспортних систем і вмісту Ca^{2+} у цих клітинах за дії статевих гормонів може бути основою для розробки засобів фармакологічної корекції синдрому сухого ока і синдрому Шегрена.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Ca^{2+} , зовнішньoorбітальна слізна залоза щура, тестостерон, прогестерон.

ВСТУП. Андрогени та естрогени (як і пролактин) забезпечують нормальне функціонування слізної залози [6]. Відомо також, що поверхня ацинусів слізних залоз самців багатьох видів (щури, кролі, морські свинки, кролі, людина) є значно більшою, ніж у самок цього самого виду [1]. Причиною цього є те, очевидно, що андрогени, 17- β естрадіол і прогестерон мають відношення до статевих гормонів, що викликають статеві гормони, реалізується класичним прямим механізмом. Проте дослідження останніх років показали, що стероїдні гормони можуть викликати швидкі й зворотні зміни електричної активності

Статеві гормони можуть діяти, згідно з класичними уявленнями, прямо на транскрипцію генів, зв'язуючись із внутрішньоклітинними рецептор-шапероновими комплексами, або опосередковано через рецептори плазматичної мембрани із залученням певної системи внутрішньоклітинних месенджерів [7]. Більшість ефектів, які викликають статеві гормони, реалізується класичним прямим механізмом. Проте дослідження останніх років показали, що стероїдні гормони можуть викликати швидкі й зворотні зміни електричної активності

© А. Б. Котлярова, Х. А. Мерзін, Т. В. Король, В. В. Манько, 2011.

плазматичної мембрани клітин різних тканин негеномним шляхом трансдукції сигналу [5, 8, 10–12].

На плазматичній мембрані ацинарних клітин зовнішньoorбітальної слізної залози не ідентифіковано рецепторів статевих гормонів. Але існують дані, що ці гормони можуть взаємодіяти з пуринорецепторами клітин нирок [10]. Згідно з даними К. Suzuki та Oda [9], естрадіол може активувати Ca^{2+} - і потенціалкерівані K^+ -канали через β -адренорецептори плазматичної мембрани. Підтверджується це тим, що блокатор β -адренорецепторів пропранолол інгібує естрадіоліндуковане відкривання Ca^{2+} - і потенціалкеріваних K^+ -каналів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на нелінійних щурах обох статей масою 150–200 г. Тварин анестезували хлороформом і декапітували. Після декапітації швидко виділяли зовнішньoorбітальну слізну залозу та очищали її від сполучної тканини. Секреторні клітини залози ізолювали шляхом почергової дворазової інкубації у середовищі, наближеному за складом до позаклітинного, що містив колагеназу (400 У/мл) та лідазу (400 У/мл), і середовищі, до складу якого входить ЕГТА (2 ммоль/л). Цілісність плазматичної мембрани клітин перевіряли під світловим мікроскопом з використанням трипанового синього.

Кількість клітин підраховували за допомогою камери Горяєва. Після ізолювання суспен-

зію клітин розділяли на аліквоти та інкубували протягом 15 хв у позаклітинному середовищі, що містило тестостерон (8 або 80 нг/мл) або прогестерон (1, 10 або 25 нг/мл). Вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} визначали спектрофотометричним методом з використанням металохромного барвника арсеназо III. Концентрацію білка визначали методом Лоурі.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Вміст Ca^{2+} в ацинарних клітинах зовнішньоорбітальної слізної залози щурів-самців становив $(0,22 \pm 0,03)$ мкмоль/млн клітин ($n=6$). За наявності у середовищі 8 нг/мл тестостерону сумарний вміст Ca^{2+} зменшувався на 34 % порівняно з контролем. При збільшенні концентрації тестостерону до 80 нг/мл вміст Ca^{2+} знижувався на 41 % порівняно з контролем ($p < 0,05$, $n=6$; рис. 1).

Вміст Ca^{2+} в ацинарних клітинах слізної залози щурів-самок становив $(0,17 \pm 0,02)$ мкмоль/млн клітин ($n=8$; рис. 2). За умов додавання прогестерону в середовище інкубації (1, 10 і 25 нг/мл) вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} зменшувався на 16, 24 та 34 % відповідно ($p \leq 0,01$, $n=8$; рис. 2).

Зареєстроване зменшення вмісту Ca^{2+} у секреторних клітинах слізних залоз за дії статевих гормонів було досить швидким. Мало ймовірно, що ця зміна спричинена зміною транскрипції білків, відповідальних за підтримання Ca^{2+} -гомеостазу клітини. Найімовірніше, статеві гормони активують не лише внутрішньоклітинні рецептори, а й рецептори на плазматичній мембрані ацинарних клітин, і, тим самим, змінюють рівень у цитозолі внутрішньоклітинних месенджерів та функціонування Ca^{2+} -транспортувальних систем.

ВИСНОВКИ. 1. Тестостерон суттєво і достовірно знижує вміст внутрішньоклітинного Ca^{2+} в ацинарних клітинах слізної залози щурів-самців.

2. Прогестерон дозозалежно та вірогідно знижує внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} у секреторних клітинах зовнішньоорбітальної слізної залози щурів-самок.

3. Зареєстрована дія статевих гормонів на функціонування слізної залози реалізується, очевидно, через рецептори на плазматичній мембрані, для з'ясування механізму трансдукції яких необхідно провести спеціальні дослідження.

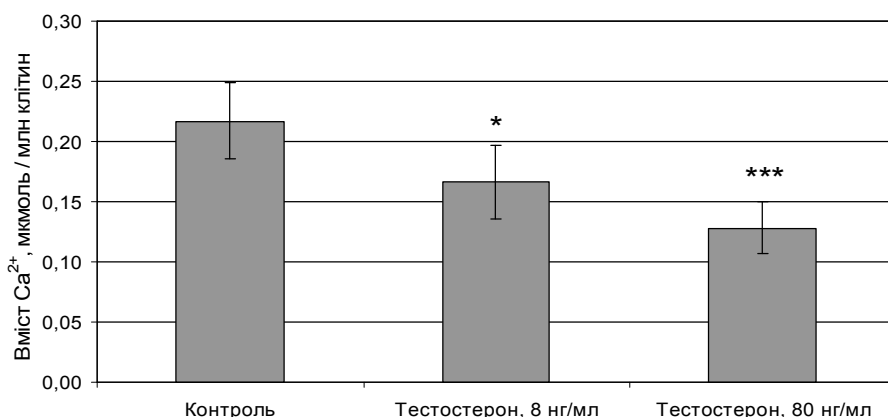


Рис. 1. Вплив тестостерону на вміст Ca^{2+} в ацинарних клітинах зовнішньоорбітальної слізної залози щурів.

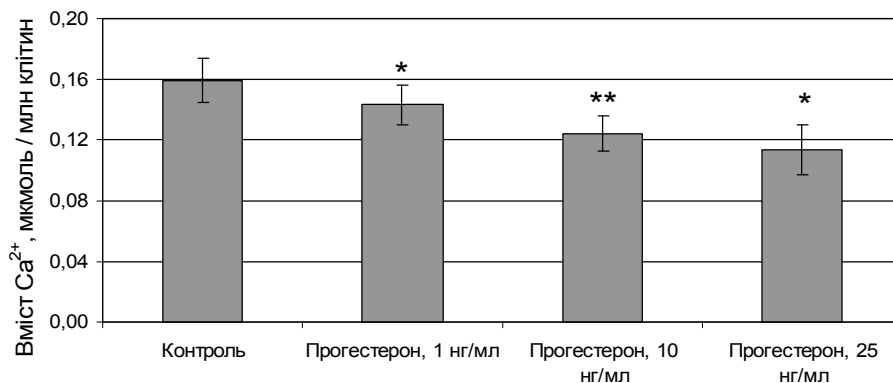


Рис. 2. Зміни вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} у секреторних клітинах зовнішньоорбітальної слізної залози щурів-самок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration / A. Azzarolo, R. Wood, A. Mircheff [et al.] // IOVS. – 1999. – **40**, № 3. – P. 592–602.
2. Sullivan D. Androgen regulation of secretory component synthesis by lacrimal gland acinar cells in vitro / D. Sullivan, R. Kelleher, J. Vaerman [et al.] // J. Immunol. – 1990. – **145**, № 12. – P. 4238–4244.
3. Androgen support of lacrimal gland function / A. Azzarolo, A. Mircheff, R. Kaswan [et al.] // Endocrine. – 1997. – **6**, № 1. – P. 39–45.
4. Estrogen's and progesterone's impact on gene expression in the mouse lacrimal gland / T. Suzuki, F. Schirra, S. Richards [et al.] // IOVS. – 2006. – **47**, № 1. – P. 159–168.
5. Gonadal steroids: effects on excitability of hippocampal pyramidal cells / T. Teyler, R. Varddaris, D. Lewis [et al.] // Science. – 1980. – **209**. – P. 1017–1019.
6. Hormonal regulatory influence in tear film / L. Oprea, A. Tiberghien, C. Creuzot-Garcher, C. Baudouin // J. Ophthalmol. – 2004. – **27**, № 8. – P. 933–941.
7. Meyer M. Gender differences of cardiovascular disease new perspectives for estrogen receptor signaling / M. Meyer, E. Haas, M. Barton // Hypertension. – 2006. – **47**. – P. 1019–1026.
8. Moss R. Non-transcriptional actions of 17 β -estradiol on hippocampal membrane excitability / R. Moss, Q. Gu // 33rd International Congress of Physiological Sciences. – 1997. – L007.01 (Abstract).
9. Non-genomic action of 17 β -estradiol on opening of Ca²⁺- and voltage-activated K⁺ channel in lacrimal acinar cells / K. Suzuki, Y. Oda, K. Oda [et al.] // Tokai J. Exp. Clin. Med. – 2004. – **29**, № 3. – P. 71–78.
10. Non-genomic inhibition of human P2X₇ purinoceptor by 17 β -estradiol / C. Cario-Thoumaniantz, G. Loirand, L. Ferrier [et al.] // J. Physiol – 1998. – **508**, № 3. – P. 659–666.
11. Non-genomic mechanism of 17 β -estradiol-induced inhibition of contraction in mammalian vascular smooth muscle / T. Kitasawa, E. Hamada, K. Kitasawa [et al.] // J. Physiol. – 1997. – **499**, № 2. – P. 497–511.
12. Progesterone rapidly inhibits axonal transport / H. Hiruma, T. Katakura, S. Nishida [et al.] // Jpn. J. Physiol. – 1999. – **49**. – Suppl. S54.
13. Sato E. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of sjogren's syndrome / E. Sato, D. Sullivan // IOVS. – 1994. – **35**, № 5. – P. 2632–2642.

А. Б. Котлярова, Х. А. Мерзин, Т. В. Король, В. В. Манько
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ИВАНА ФРАНКО

ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА И ПРОГЕСТЕРОНА НА СОДЕРЖАНИЕ CA²⁺ В АЦИНАРНЫХ КЛЕТКАХ ВНЕГЛАЗНИЧНОЙ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС

Резюме

Тестостерон и прогестерон в условиях *in vitro* дозозависимо уменьшают содержание Ca²⁺ в секреторных клетках внеглазничной слезной железы крыс обоего пола. Это влияние осуществляется, возможно, неспецифическим путем через рецепторы, расположенные на плазматической мембране клеток. Исследование активности транспортных систем и содержания Ca²⁺ в этих клетках при действии половых гормонов может быть основой для разработки средств фармакологической коррекции синдрома сухого глаза и синдрома Шегрена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ca²⁺, внеглазничная слезная железа крысы, тестостерон, прогестерон.

A. B. Kotliarova, H. A. Merzin, T. V. Korol, V. V. Manko
IVAN FRANKO LVIV NATIONAL UNIVERSITY

TESTOSTERONE AND PROGESTERONE EFFECT ON CA²⁺ CONTENT IN ACINAR EXORBITAL LACRIMAL GLAND CELLS OF RATS

Summary

Testosterone and progesterone *in vitro* dose-dependent decrease Ca²⁺ content in exorbital lacrimal gland secretory cells of males and females rats, respectively. This effect is mediated probably by nonspecific way through receptors located on the plasma membrane of cells. Estimation of Ca²⁺ transporting systems activity and Ca²⁺ content in these cells on influence of sex hormones may be the basis for the pharmacological correction of dry eye syndrome and Shegren's syndrome.

KEY WORDS: Ca²⁺, rat exorbital lacrimal gland, testosterone, progesterone.

Отримано 05.10.11

Адреса для листування: В. В. Манько, смт Новий Яричів, вул. Молодіжна, 12, Львів, Україна.

Г. С. Маслак¹, О. В. Костюк¹, Г. О. Кулініч¹, Н. С. Паша², О. З. Бразалук¹
 ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ¹
 МІСЬКА БАГАТОПРОФІЛЬНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ № 4²

ЕКСПОНУВАННЯ ФІБРОНЕКТИНУ ТА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ НА ПОВЕРХНІ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЛЕЙКОЗ

Вивчали рівень α_1 -кислого глікопротеїну (АГП) та фібронектину (ФН) у плазмі крові, а також розподіл популяцій лейкоцитів за наявністю цих глікопротеїнів та їх щільність на поверхні клітин крові при гострому лейкозі. В роботі показано, що при гострому лейкозі протилежно змінюється розподіл АГП та ФН на поверхні лейкоцитів: щільність АГП зростає, а фібронектину, навпаки, зменшується. При цьому кількість моноцитів та гранулоцитів, що мають на своїй поверхні ці білки, знижується майже наполовину, а рівень лімфоцитів з АГП та ФН зростає майже на 30 %. Отримані результати можуть бути використані як діагностичний маркер гострого лейкозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: α_1 -кислий глікопротеїн, фібронектин, лейкоцити, гострий лейкоз, проточна цитометрія.

ВСТУП. Фібронектин (ФН) та альфа-1-кислий глікопротеїн (АГП) є глікопротеїнами, що визначаються в розчинній формі майже у всіх біологічних рідинах. Відомо, що клітини різних тканин, в тому числі й кровоносної системи, мають на своїй поверхні ФН та АГП у нормі [4, 5]. За допомогою *in vitro* експериментів доведено, що стимулювання різними факторами може активувати експонування цих білків на поверхні клітин крові. Так, виділені Т- і В-лімфоцити експресують АГП на своїй поверхні після РНА-Л-стимулювання [6], а активовані Т-лімфоцити експресують ФН на своїй поверхні за нормальних умов та можуть спонтанно зв'язувати цей білок з розчину [1]. Одночасно особливу цікавість можуть викликати дослідження АГП та ФН на поверхні клітин крові при онкопроліферативних захворюваннях, таких, як гострі лейкози.

Метою даної роботи було дослідити розподіл клітин, що мають на своїй поверхні ФН та АГП, і щільність експонування цих білків на лейкоцитах крові в нормі та при гострому лейкозі (ГЛ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Рівень клітин, що мають АГП та ФН, визначали у здорових донорів (n=12) та хворих на ГЛ (n=10) методом © Г. С. Маслак, О. В. Костюк, Г. О. Кулініч, Н. С. Паша, О. З. Бразалук, 2011.

проточної цитофлуориметрії з використанням поліклональних антитіл до АГП (Life Span Biosciences, USA) та вторинних антитіл, мічених фікоеритрином (Santa Cruz, USA), а також моноклональних антитіл до матриксного ФН (AbD Serotec, UK) та відповідних антитіл до імуноглобулінів миші, що кон'юговані з флуоресцеїн-ізотіоціанатом (Millipore, USA). Обробку результатів проводили за допомогою програми "FCS3-Express". Рівень АГП та ФН визначали в плазмі крові методом імунодоту з використанням поліклональних кролячих антитіл до ФН та АГП і подальшою обробкою за допомогою програми "GelProAnalyser 32". Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми "Statistics 6.0".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження кількості клітин крові, що мають на поверхні АГП або ФН при ГЛ, показало зниження рівня моноцитів та гранулоцитів, що експонують АГП та ФН, майже у 2 рази. Кількість лімфоцитів, що мають на своїй поверхні АГП, зростала на 32 %, а фібронектину – на 27 % порівняно з нормою (рис. 1).

Щільність експонування ФН на всіх досліджуваних клітинах зменшувалась при ГЛ порівняно з нормою. Причому на лімфоцитах цей показник знижувався на 53 %, на моноцитах – на 45 %, а на гранулоцитах – на 26 %.

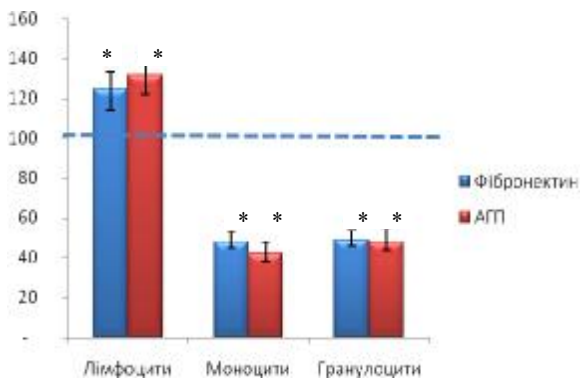


Рис. 1. Кількість лейкоцитів крові (у % відносно норми) при гострому лейкозі.

Примітка. Штрихованою лінією вказані нормальні значення; * – вірогідна різниця порівняно з контролем при $p < 0,05$.

Рівень АГП, навпаки, значно зростає: на лімфоцитах – на 66 %, на моноцитах – майже вдвічі, на гранулоцитах підвищувався майже в 2,5 раза. Результати наведено на гістограмах рисунка 2, що отримані за допомогою програми “FCS3-Express”.

Концентрація АГП та ФН у плазмі крові в нормі складала $(0,842 \pm 0,039)$ та $(0,325 \pm 0,015)$ г/л відповідно. У хворих на ГЛ концентрація цих глікопротеїнів дорівнювала $(1,9 \pm 0,152)$ та $(0,333 \pm 0,019)$ г/л.

Відомо, що фібронектин може впливати на проліферацію Т-клітин та регулювати їх фагоцитарну активність [1]. Нами виявлено достовірне зменшення щільності експонування даного білка на поверхні всіх досліджуваних клітин на фоні нормального плазматичного рівня. З одного боку, це може бути пов'язано зі зниженням експресії гена ФН. Так, наприклад, при дослідженні експресуючої здатності дендритних клітин, виділених з крові хворих на гостру мієлоїдну лейкемію, було встановлено значне підвищення експресії фібронектину цими клітинами [1]. Тому більш вірогідною може бути думка, що зменшення кількості ФН на поверхні клітин крові при ГЛ може бути пов'язане зі зниженням зв'язування його клітинними рецепторами із плазми крові внаслідок зміни структури даних рецепторів або структури самого фібронектину (зміни глікозильованості, розщеплення на фрагменти). Так, відомим є той факт, що зміни сільованості ФН та його $\beta 1$ інтегринового рецептора призводять до порушення їх взаємодії [5].

АГП – протизапальний імуномодельючий агент, що пригнічує активацію поліморфноядерних нейтрофілів та модулює секреторну функцію моноцитів, а також впливає на їх

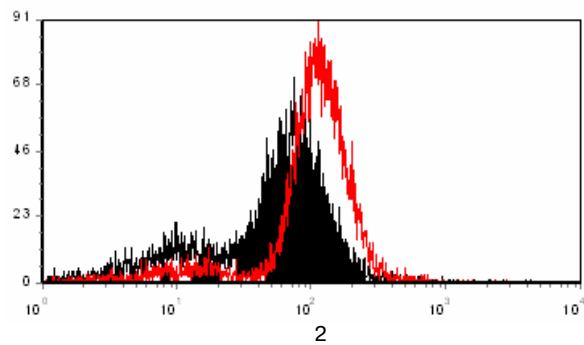
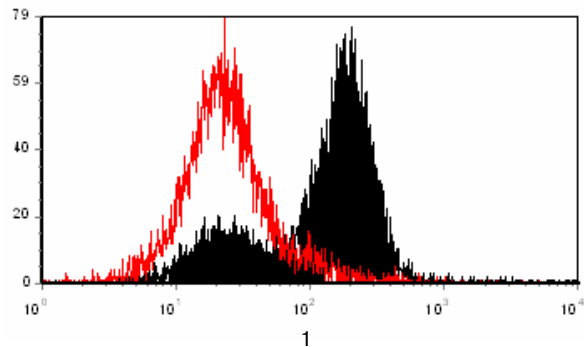


Рис. 2. Цитометричний аналіз експонування АГП та ФН на лейкоцитах крові в нормі (заштрихована площа) та при гострому лейкозі.

Примітка. 1 – інтенсивність флуоресценції для АГП; 2 – інтенсивність флуоресценції для ФН.

апоптоз [2]. При ГЛ його рівень підвищувався як у плазмі, так і на поверхні всіх досліджуваних клітин: лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів, що, можливо, пов'язано з підвищенням його експресії при ГЛ. Так, на думку IL-NA Lee et al., зростання рівня експресії АГП є наслідком порушення диференціації мієлоїдних клітин, а введення терапевтичних агентів, що зменшують експресію гена АГП при гострій промієлоцитній лейкемії, призводить до зниження процесів диференціювання [3].

Таким чином, нами показано, що при ГЛ протилежно змінюється експонування АГП та ФН на фоні майже однакового розподілу клітин, що їх експонують. Отримані дані можуть бути використані як діагностичний маркер даного захворювання.

ВИСНОВКИ. 1. При ГЛ знижувалась кількість моноцитів та гранулоцитів, що експонували АГП і ФН, майже наполовину.

2. При ГЛ кількість лімфоцитів, що мають на своїй поверхні АГП, зростала на 32 %, а фібронектину – на 27 % порівняно з нормою.

3. Щільність експонування ФН на всіх клітинах зменшувалась при ГЛ порівняно з нормою, а АГП, навпаки, значно збільшувалась.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abundant expression of fibronectin is a major feature of leukemic dendritic cells differentiated from patients with acute myeloid leukemia / A. Vialle-Castellano, B. Gaugler, M. Mohty [et al.] // *Leukemia*. – 2004. – **18**. – P. 426–433.
2. Alpha-1-acid glycoprotein inhibits phorbol ester-induced but not Fc-receptor-induced generation of reactive oxygen species in bovine peripheral blood neutrophils / R. Stakauskas, W. Leibold, J. Pieskus [et al.] // *Journal of Veterinary Medicine Series*. – 2005. – **52**. – P. 213–218.
3. IL-1 α Lee. Expression of α 1-Acid glycoprotein and inflammatory cytokines during differentiation of HL-60 Cells / IL-Ha Lee, In-Sook Kim, Soo-Young Lee // *J. of Biochemistry and Molecular Biology*. – 2000. – **33**, № 5. – P. 402–406.
4. Levander L. Effects of α 1-acid glycoprotein on polymorphonuclear leukocytes involvement of cell surface receptors / L. Levander // *Linkoping University Medical Dissertations*. – 2009. – № 1139.
5. Pan D. Role of altered sialylation of the I-like domain of β 1 integrin in the binding of fibronectin to β 1 integrin: thermodynamics and conformational analyses / D. Pan, Y. Song // *Biophys. J.* – 2010. – № 99. – P. 208–217.
6. The class II tumor-suppressor gene RARRES3 is expressed in B cell lymphocytic leukemias and down-regulated with disease progression / B. Casanova, M. T. Fuente, M. Garcia-Gila [et al.] // *Original Manuscript*. – 2001. – **15**, № 10. – P. 1521–1526.

А. С. Маслак¹, О. В. Костюк¹, А. А. Кулинич¹, Н. С. Паша², А. З. Бразалук¹
ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ¹
ГОРОДСКАЯ МНОГОПРОФИЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 4²

ЭКСПОНИРОВАНИЕ ФИБРОНЕКТИНА И АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА НА ПОВЕРХНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Резюме

Изучали уровень α_1 -кислого гликопротеина (АГП) и фибронектина (ФН) в плазме крови, а также распределение популяций лейкоцитов по наличию этих гликопротеинов и их плотность на поверхности клеток крови при остром лейкозе. В работе показано, что при остром лейкозе противоположно изменяется распределение АГП и ФН на поверхности лейкоцитов: плотность АГП возрастает, а ФН – уменьшается. При этом количество моноцитов и гранулоцитов, имеющих на своей поверхности эти белки, снижается почти наполовину, а уровень лимфоцитов с АГП и ФН возрастает на 30 %. Эти данные могут быть использованы в качестве диагностического маркера острого лейкоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: α_1 -кислый гликопротеин, фибронектин, лейкоциты, острый лейкоз, проточная цитометрия.

H. S. Maslak¹, O. V. Kostyuk¹, H. O. Kulinich¹, N. S. Pasha², O. Z. Brazaluk¹
DNIPROPETROVSK STATE MEDICAL ACADEMY¹
CITY MULTIDISCIPLINARY CLINICAL HOSPITAL № 4²

EXPONATION OF FIBRONECTIN AND ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN ON THE SURFACE OF LEUKOCYTES OF BLOOD IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Summary

Concentration of α_1 -acid glycoprotein (AGP) and fibronectin (FN) in plasma, the distribution of leukocytes populations in the presence of these glycoproteins and their density on the surface of white blood cells in acute leukemia were studied. Opposite changes of AGP and FN distribution on the surface of white blood cells were shown: density of AGP increased and FN reduced. The number of monocytes and granulocytes bearing on the surface of these proteins was reduced by nearly half, while the level of lymphocytes having AGP and FN increases by 30 %. Obtained results can be used as a diagnostic marker of acute leukemia.

KEY WORDS: α_1 -acid glycoprotein, fibronectin, leukocytes, acute leukemia, flow cytometry.

Отримано 05.10.11

Адреса для листування: О. З. Бразалук, Дніпропетровська державна медична академія, вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна.

УЧАСТЬ JNK-КІНАЗИ В ГЕНЕРАЦІЇ НІТРОГЕН ОКСИДУ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ КАРБОНІЛЬНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ

Метою роботи було з'ясувати участь JNK-кіназ в утворенні нітроген оксиду (NO) в умовах моделювання карбонільного стресу. Тривале утримування щурів на раціоні з високим рівнем глюкози викликало стійке підвищення рівня нітритів у крові, що свідчить про розвиток карбонільного стресу. Ділянки аорти інкубували за присутності метилглюксалу, відтворюючи умови розвитку карбонільного стресу. Для визначення ролі JNK-кіназ у процесі утворення вносили специфічний інгібітор JNK-кіназ SP600125. За присутності метилглюксалу спостерігалось підвищення рівня NO в середовищі інкубації ділянок аорти. Внесення інгібітора не впливало на рівень стабільних метаболітів NO протягом 2 год, проте достовірно знижувало їх утворення протягом довготривалої інкубації. Отримані результати можуть свідчити про те, що за цих експериментальних умов JNK-кінази залучені до утворення NO.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: карбонільний стрес, гіперглікемія, JNK-кінази, нітроген оксид.

ВСТУП. Відомо, що довготривала гіперглікемія, яка спостерігається при таких патологічних станах, як тривалий стрес, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет тощо, призводить до накопичення в крові й клітинах органів і тканин дикарбонільних сполук: метилглюксалу, глюксалу, 3-деокси-глюкозону та ін. [1]. Ці високореактивні продукти глікують білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, призводячи до утворення кінцевих продуктів глікування (КПГ). Такий стан має назву "карбонільний стрес" [10]. Гліковані білки сприяють розвитку атеросклеротичного пошкодження судин, виникненню мікроангіопатій, нефропатій та нейропатій. Вони стимулюють секрецію запальних цитокінів, агрегацію тромбоцитів, хемотаксис моноцитів, експресію ендотеліального фактора росту судин і багато іншого [10].

Нітроген оксиду (NO) продукується різними типами клітин організму і контролює безліч біохімічних процесів і функцій: тонус гладкої мускулатури судин, підтримку імунітету, є нейромедіатором, пригнічує агрегацію тромбоцитів, опосередковує взаємодію останніх з ендотеліальними клітинами та ін. [5]. Проте NO, супероксид і продукт їх реакції – пероксинітрит є медіаторами запалення, беруть участь у розвитку

атеросклерозу, модифікують білки і пошкоджують нуклеїнові кислоти [6]. На цей час встановлено, що метилглюксаль може стимулювати утворення NO у різного типу клітинах. Відомо, що до процесу активації синтази нітроген оксиду залучені MAP-кінази, зокрема їх підклас JNK-кінази [4]. Проте дані літератури щодо механізму їх участі суперечливі. Показано, що активація синтази нітроген оксиду (NOS) є необхідною умовою активації ERK та JNK в ендотеліоцитах, яка індукується окисненими ліпоротеїнами низької густини [8]. Разом із тим, активація у макрофагах, яка спричинена підвищенням рівня вільних радикалів, стимулює процеси транскрипції iNOS [3].

Метою даної роботи було з'ясувати участь JNK-кіназ в утворенні NO при моделюванні карбонільного стресу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на щурах масою 150–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Карбонільний стрес моделювали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам водного розчину глюкози з розрахунку 2,5 г на 1 кг маси тіла протягом 60 днів [2]. У ході експерименту визначали концентрацію глюкози, метилглюксалу, аргініну, α -токоферолу в крові. Вміст нітроген оксиду оцінювали за утворенням ста-

більних метаболітів – нітратів за методом Гріса [7]. Ізолювали ділянки аорти інтактних щурів й інкубували в інкубаційному середовищі, запропонованому в роботі D. L. Brouwers-Ceiler et al. [9]. В окремих випадках середовище інкубації містило 1 мМ метилглюксалу ("Sigma", США) та специфічний інгібітор JNK-кіназ SP600125 (100 нМ) (Tocris, США) протягом 2 і 24 год. Після цього визначали вміст стабільних метаболітів NO. Статистичну обробку даних проводили з використанням варіаційної статистики (ANOVA). $P \leq 0,05$ – статистично достовірні результати.

Всі маніпуляції з тваринами проводили під хлорал-уретановим наркозом. Дослідження виконували відповідно до національних Спільних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), які узгоджені з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Тривале введення щурам розчину глюкози викликало стійке підвищення рівня глюкози в крові тварин, яке супроводжувалося збільшенням вмісту в крові у другій половині експерименту (табл. 1), що в даних умовах свідчить про розвиток карбонільного стресу.

При цьому на 60-й день експерименту вміст нітритів складав ($22,8 \pm 1,9$) мкмоль/л, що достовірно вище показника у контрольних тварин, який становив ($13,6 \pm 1,8$) мкмоль/л. Це

може свідчити про посилення утворення NO, що, разом із посиленням процесів вільнорадикального окиснення, на що вказує зниження вмісту антиоксиданта α -токоферолу, може сприяти утворенню нітроген пероксиду, посиленню процесів пероксидації, що, ймовірно, викличе активацію специфічних сигнальних кіназ.

У наступній серії експериментів ділянки аорти інкубували за присутності метилглюксалу, відтворюючи умови розвитку карбонільного стресу. Для визначення ролі JNK-кіназ у процесі утворення вносили специфічний інгібітор JNK-кіназ SP600125. Результати наведено в таблиці 2.

За присутності метилглюксалу спостерігалось підвищення рівня NO в середовищі інкубації ділянок аорти. Внесення інгібітора не впливало на утворення стабільних метаболітів NO протягом 2 год, проте достовірно знижувало їх утворення протягом тривалої інкубації. Отримані результати можуть свідчити про те, що за цих експериментальних умов JNK-кінази залучені до утворення NO.

ВИСНОВКИ. 1. Хронічна гіперглікемія призводить до підвищення концентрації метилглюксалу у крові.

2. В умовах *in vitro* метилглюксаль посилює утворення нітроген оксиду в стінці аорти.

3. Інгібітор JNK-кінази відмінняє утворення NO при тривалій дії.

Таблиця 1 – Динаміка змін вмісту глюкози, метилглюксалу, аргініну та α -токоферолу у крові тварин у різні терміни введення глюкози ($M \pm m$, $n=6$)

Умови експерименту	Глюкоза, ммоль/л	Метилглюксаль, мкмоль/л	Аргінін, ммоль/л	α -токоферол, ммоль/л
Контроль	$3,97 \pm 0,71$	$57,71 \pm 5,11$	$68,7 \pm 4,33$	$8,02 \pm 0,39$
5-й день	$4,84 \pm 1,21$	$101,5 \pm 10,06^*$	$69,5 \pm 2,88$	$7,99 \pm 0,98$
10-й день	$6,37 \pm 1,36$	$134,23 \pm 13,79^*$	$59,3 \pm 3,12$	$7,56 \pm 0,79$
20-й день	$7,51 \pm 0,98^*$	$148,89 \pm 11,34^*$	$54,8 \pm 2,78^*$	$7,64 \pm 1,52$
30-й день	$9,11 \pm 1,09^*$	$165,02 \pm 15,55^*$	$52,8 \pm 4,01^*$	$7,44 \pm 0,82$
40-й день	$10,94 \pm 1,54^*$	$175,94 \pm 21,34^*$	$44,9 \pm 2,34^*$	$6,46 \pm 1,11^*$
50-й день	$11,68 \pm 2,76^*$	$165,71 \pm 19,97^*$	$45,7 \pm 2,67^*$	$6,03 \pm 0,56^*$
60-й день	$13,64 \pm 1,68^*$	$173,7 \pm 21,66^*$	$43,7 \pm 1,99^*$	$5,70 \pm 0,35^*$

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Таблиця 2 – Вплив метилглюксалу та інгібітора JNK в умовах *in vitro* на утворення стабільних метаболітів NO у стінці аорти (мкмоль/л, $M \pm m$, $n=5$)

Умови експерименту	Термін інкубації, год	
	2	24
Контроль	$34,28 \pm 2,47$	$29,79 \pm 3,41$
Метилглюксаль	$58,19 \pm 4,17^*$	$76,25 \pm 5,59^*$
Метилглюксаль+SP600125	$55,26 \pm 4,33^*$	$45,72 \pm 5,88^{**}$

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно контролю; ** – $p \leq 0,05$ відносно метилглюксалу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fegre-Salvayre A. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications / A. Fegre-Salvayre, R. Salvayre, N. Auge // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2009. – № 11. – P. 3071–3109.
2. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress / O. Brouwers, P. M. Niessen, G. Haenen [et al.] // *Diabetologia.* – 2010. – № 5. – P. 989–1000.
3. Inducible nitric-oxide synthase and nitric oxide donor decrease insulin receptor substrate-2 protein expression by promoting proteasome-dependent degradation in pancreatic beta-cells: involvement of glycogen synthase kinase-3beta / T. Tanioka, Y. Tamura, M. Fukaya [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – **286**, № 33. – P. 29388–29396.
4. Methylglyoxal induced activation of murine peritoneal macrophages and surface markers of T lymphocytes in sarcoma-180 bearing mice: involvement of MAP kinase, NF-kappa beta signal transduction pathway / A. Pal, I. Bhattacharya, K. Bhattacharya [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2009. – **46**, № 10. – P. 2039–2044.
5. Mori M. Arginine metabolic enzymes, nitric oxide and infection / M. Mori, T. Gotoh // *J. Nutr.* – 2004. – **134**, № 10. – P. 2820–2825.
6. Nitric oxide and coronary vascular endothelium adaptations in hypertension / A. S. Levy, J. C. Chung, J. T. Kroetsch [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – № 5. – P. 107510–107587.
7. Nitric oxide inhibits the formation of advanced glycation end products / K. Asahi, K. Ichimori, H. Nakazawa [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – № 4. – P. 1780–1787.
8. NOS-dependent activation of c-Jun NH(2)-terminal kinase by oxidized low-density lipoprotein / Y. M. Go, A. L. Levonen, D. Moellering [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – **281**, № 6. – P. 2705–2713.
9. The influence of angiotensin II-induced increase in aortic wall mass on compliance in rats in vivo / D. L. Brouwers-Ceiler, H. J. Nelissen-Vrancken, J. F. Smits [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 1997. – **33**, № 2. – P. 478–484.
10. Turk Z. Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications / Z. Turk // *Physiol. Res.* – 2010. – № 2. – P. 147–156.

А. Л. Загайко¹, О. А. Красильникова¹, В. В. Панов²
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ¹, ХАРЬКОВ
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ ГЕНА РАН², МОСКВА

УЧАСТИЕ JNK-КИНАЗЫ В ГЕНЕРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ КАРБОНИЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС

Резюме

Целью работы было выяснить участие JNK-киназы в образовании азота оксида (NO) в условиях моделирования карбонильного стресса. Длительное содержание крыс на рационе с высоким уровнем глюкозы вызвало стойкое повышение уровня глюкозы в крови животных, которое сопровождалось увеличением содержания метилглиоксала и повышением уровня нитритов в крови, что свидетельствует о развитии карбонильного стресса. Участки аорты инкубировали в присутствии метилглиоксала, воспроизводя условия развития карбонильного стресса. Для определения роли JNK-киназы в процессе образования вносили специфический ингибитор JNK-киназы SP600125. В присутствии метилглиоксала наблюдалось повышение уровня NO в среде инкубации участков аорты. Внесение ингибитора не влияло на уровень стабильных метаболитов NO в течение 2 часов, однако достоверно снижало их образование в течение длительной инкубации. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в данных экспериментальных условиях JNK-киназа вовлечена в образование NO.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карбонильный стресс, гипергликемия, JNK-киназы, азот оксид.

PARTICIPATION OF JNK-KINASE IN THE GENERATION OF NITROGEN OXIDE IN THE CONDITIONS OF MODELING OF CARBONYL STRESS IN RATS

Summary

The aim of the study was to find out the participation of JNK-kinase in the creation of nitrogen oxide (NO) in the conditions of modeling of carbonyl stress. Prolonged keeping of rats on ration with high glucose level caused durable increase of glucose level in animals' blood, accompanied by the growth of methyl glyoxal content and increase of nitrite level in blood affirming the development of carbonyl stress. Aorta parts were incubated in the presence of methyl glyoxal reproducing the conditions of carbonyl stress development. Specific inhibitor of JNK-kinases SP 600125 was carried in for determination of the role of JNK-kinases in the creation process. In the presence of methyl glyoxal there was observed the increase of NO level in the incubation medium of aorta parts. The inhibitor carrying in doesn't influence on the creation of stable metabolites NO during 2 hours, but trustworthy decrease their creation during prolonged incubation. The obtained data can affirm that in such experimental conditions JNK-kinases are involved in the creation of NO.

KEY WORDS: **carbonyl stress, hyperglycemia, JNK-kinases, nitrogen oxide.**

Отримано 06.10.11

Адреса для листування: А. Л. Загайко, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.

ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОЇ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Введення білим нелінійним щурам-самцям препарату супероксиддисмутази – рексоду (СОДрес) (0,05 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно, за 30 хв до та через 12, 24 і 36 год після моделювання гострого перитоніту) сприяло зменшенню вмісту продуктів ліпопероксидації, активації систем антиоксидантного захисту й енергозабезпечення мітохондрій, зниження рівня показників ендогенної інтоксикації і прозапальних цитокінів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий перитоніт, печінка, нирки, рексод.

ВСТУП. Гострий перитоніт посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності в абдомінальній хірургії з високими показниками летальності. Згідно з останніми літературними даними [3], причиною смерті у 42–75 % випадків стають порушення функціонування внутрішніх органів, спричинені ендогенною інтоксикацією. Важливим патогенетичним моментом розвитку останньої при гострому перитоніті є гіперпродукування активних форм кисню (АФК): супероксидного аніон-радикала, перекису водню, гідроксильного радикала і синглетного кисню, які за фізіологічних умов знешкоджуються компонентами антирадикальної системи. Якщо потужність останньої є недостатньою, відбуваються активація перекисного окиснення мембранних ліпідів, пошкодження клітин організму з розвитком ендотоксикозу та виникненням поліорганної недостатності [10, 14, 15]. Тому патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології агентів, які здатні знизити активність вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації. Одним з таких засобів є компонент природної антирадикальної системи – препарат рекомбінантної супероксиддисмутази (СОД), який може активно нейтралізувати супероксидний аніон-радикал.

Метою даного дослідження було вивчити вплив препарату супероксиддисмутази – рексоду (СОДрес) при його лікувально-профілактичному введенні на стан печінки та нирок

на різних стадіях гострого експериментального перитоніту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 140–200 г, яких утримували на стандартних температурному, світловому і харчовому режимах віварію. Піддослідних тварин поділили на такі групи: 1-ша – контроль; 2-га, 3-тя і 4-та – тварини, в яких моделювали гострий перитоніт (ГП); 5-та, 6-та і 7-ма – щури, яким на тлі ГП внутрішньочеревно вводили рексод. ГП моделювали шляхом внутрішньочеревного введення 5 % калової суміші [17]. Препарат супероксиддисмутази – рексод (0,05 мг/кг маси тіла) [4] вводили щурам внутрішньочеревно на фоні ГП: у 5-й групі – за 30 хв до калової ін'єкції, у 6-й – за 30 хв до і через 12 год після моделювання патології, у 7-й – за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання перитоніту. Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом. Біохімічні показники досліджували у контрольних та дослідних групах щурів через 12, 24 і 48 год після моделювання ГП. Після виведення тварин з досліду визначали у гомогенатах печінки та нирок вміст гідроперексидів ліпідів (ГПЛ) [2], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1], відновленого глутатіону (ВГ) [18], активність супероксиддисмутази (СОД) [16], каталази (КТ) [9], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [5], цитохромоксидази (ЦХО) [6]. У сироватці крові визначали рівень сечовини (за стандартним набором ООО НПП “Филисит діагностика”, Україна) та молекул середньої маси (МСМ,¹

MCM₂) [13]; IL-6 – за тест-системою ІФА (ТОВ “Укрмедсервіс”); TNF-α – за тест-системою ІФА (ТОВ “Укрмед Дон”). Статистичну обробку результатів досліджень проводили, використовуючи t-критерій Стюдента, за допомогою програми “Excel”.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що у щурів з ГП зростав вміст продуктів ПОЛ – ГПЛ у печінці та нирках: через 12 год – на 36 і 31 %, 24 год – на 69 і 57 %, 48 год – на 79 і 73 %; ТБП у печінці й нирках: через 12 год – на 44 і 41 %, 24 год – на 68 і 63 %, 48 год – на 90 і 83 % (табл. 1). Спостерігалось зниження активності ферментів АОЗ: зменшення активності СОД у печінці та нирках через 12 год на 45 і 41 %, 24 год – на 57 і 54 %, 48 год – на 65 і 56 %; КТ у печінці й нирках на 20 і 17 % (12 год), 26 і 21 % (24 год), 46 і 36 % (48 год); виснаження пулу відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенатах печінки та нирок на 32 і 24 % (12 год), 37 і 33 % (24 год) та 48 і 44 % відповідно до термінів експерименту. Виявлено зниження активності мітохондріальних ферментів через

12, 24 і 48 год експерименту порівняно з контрольними тваринами (табл. 1): СДГ – на 18, 31, 51 % (печінка) і 14, 29, 38 % (нирки); ЦХО – на 15, 27, 35 % (печінка) і 12, 23, 27 % (нирки). Відмічено зростання вмісту сечовини у сироватці тварин (на 20, 38 і 39 %) та молекул середньої маси (MCM₁ – на 39, 63 і 80 % та MCM₂ – на 32, 56 і 72 %) відповідно до термінів експерименту (табл. 2). Рівень IL-6 підвищувався у сироватці крові на 699 %, а TNF-α – на 2785 % через 48 год експерименту (табл. 3).

У групі тварин, яким з лікувально-профілактичною метою вводили рексод, спостерігалось пригнічення активності процесів перекиснення ліпідів. Так, через 12, 24 і 48 год перитоніту в гомогенатах печінки та нирок відмічали зниження вмісту ГПЛ – на 23, 32 і 40 % (печінка) та 13, 28 і 36 % (нирки), ТБП – на 21, 30 і 35 % (печінка) та 15, 26 і 33 % (нирки) (табл. 1). Одночасно зростала активність СОД – на 53, 96 і 110 % (печінка) та 51, 88 і 97 % (нирки), КТ – на 22, 30, 73 % (печінка) та 16, 23, 70 % (нирки) відповідно до термінів перитоніту. Спостерігалось збільшення вмісту ВГ

Таблиця 1 – Показники стану печінки та нирок щурів при гострому експериментальному перитоніті та призначенні СОДрес (M±m)

Показник	Група тварин							
	Орган	Контроль, n=6	12 год		24 год		48 год	
			КП, n=6	КП+СОДрес, n=6	КП, n=6	КП+СОДрес, n=6	КП, n=8	КП+СОДрес, n=8
ГПЛ, 10 ³ ум. од./кг	П	5,70±0,09	7,73±0,29*	5,97±0,22**	9,63±0,65*	6,58±0,28**	10,18±0,87*	6,15±0,11**
	Н	4,85±0,17	6,35±0,19*	5,53±0,20**	7,63±0,23*	5,47±0,16**	8,41±0,08*	5,35±0,10**
ТБП, ммоль/кг	П	4,66±0,23	6,72±0,16*	5,30±0,21**	7,81±0,11*	5,43±0,14**	8,87±0,21*	5,79±0,22**
	Н	4,54±0,15	6,38±0,19*	5,41±0,19**	7,38±0,22*	5,48±0,32**	8,31±0,31*	5,61±0,08**
КТ, кат/кг	П	8,05±0,05	6,48±0,11*	7,93±0,06**	5,92±0,14*	7,69±0,08**	4,38±0,11*	7,59±0,09**
	Н	6,75±0,08	5,63±0,25*	6,51±0,06**	5,34±0,17*	6,55±0,04**	4,29±0,13*	7,28±0,09**
СОД, ум. од./кг	П	2,74±0,06	1,52±0,08*	2,32±0,10**	1,17±0,08*	2,29±0,17**	0,96±0,04*	2,02±0,07**
	Н	2,10±0,05	1,24±0,08*	1,87±0,06**	0,98±0,06*	1,83±0,06**	0,93±0,05*	1,84±0,04**
ВГ, ммоль/кг	П	4,82±0,04	3,28±0,14*	4,44±0,09**	3,04±0,08*	4,30±0,13**	2,49±0,19*	3,90±0,22**
	Н	4,68±0,05	3,57±0,09*	4,49±0,05**	3,13±0,12*	4,23±0,14**	2,62±0,19*	3,96±0,17**
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	П	7,98±0,11	6,76±0,09*	7,47±0,11**	5,86±0,08*	7,83±0,10**	5,21±0,26*	7,43±0,18**
	Н	7,73±0,27	6,81±0,15*	7,32±0,10**	5,98±0,29*	7,15±0,11**	5,67±0,25*	6,90±0,07**
СДГ, ммоль/(кг·хв)	П	5,75±0,05	4,74±0,04*	5,52±0,03**	3,95±0,02*	5,43±0,02**	2,80±0,02*	4,61±0,03**
	Н	4,78±0,05	4,13±0,04*	4,60±0,02**	3,37±0,03*	4,53±0,01**	2,98±0,06*	4,37±0,05**

Примітка. Тут і в наступних таблицях різниця достовірна: * – відносно контролю; ** – відносно ГП.

у печінці та нирках – на 35, 41, 56 % (печінка) і 26, 35, 51 % (нирки). Відзначено зростання активності СДГ – на 16, 38, 64 % (печінка) і 11, 35, 47 % (нирки); ЦХО – на 11, 33, 43 % (печінка) і 8, 20, 22 % (нирки) через 12, 24 та 48 год експерименту (табл. 1). На фоні введення препарату супероксиддисмутази спостерігались достовірне зменшення вмісту сечовини у сироватці крові на 7, 16 % і зростання на 9 % та зниження МСМ₁ на 22, 36, 41 % і МСМ₂ на 16, 30, 34 % відповідно до термінів ГП (табл. 2). У сироватці крові відмічено достовірне зниження рівня ІЛ-6 на 45 % і TNF-α на 23 % (48 год). Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, які підтверджують, що у розвитку даної патології задіяні численні патогенетичні механізми, які супроводжуються активацією процесів ПОЛ та зниженням активності системи АОЗ, що, у свою чергу, призводять до розвитку уражень внутрішніх органів [12, 14]. TNF-α, ІЛ-6 є важливими медіаторами у виникненні системної запальної відповіді при дії пошкоджувальних факторів, що в результаті й зумовлює розвиток поліорганної недостатності [7, 11]. Дослідження, проведені на щурах із гострим перитонітом, показали достовірне підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF-α і ІЛ-6) у сироватці крові, що свідчить про наявність запалення у піддослідних тварин і відображає активність запального процесу. Рексод при лікувально-профілактичному введенні зменшував рівень цитокінів TNF-α і ІЛ-6 у сироватці крові щурів, що можна розглядати як його можливу здатність пригнічувати процеси запалення. Отже, надмірне і неконтрольоване продукування прозапальних цитокінів можна вважати однією з причин розвитку поліорганної недостатності у тварин із

ГП. Значне підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів з ГП можна розцінювати як специфічний прояв патології внутрішніх органів [8].

СОДрес при його лікувально-профілактичному введенні зменшує ступінь ураження внутрішніх органів піддослідних тварин із ГП, проявляє цитопротекторну дію на печінку та нирки тварин, забезпечує регуляцію інтенсивності вільнорадикального окиснення, спрямовану на стабілізацію мембранних структур клітини. Таким чином, препарат рекомбінантної супероксиддисмутази при ГП знижує рівень супероксидного аніон-радикала, що є важливим механізмом захисту від АФК, зменшує вираження і тривалість ендотоксикозу та ступінь пошкодження внутрішніх органів.

ВИСНОВКИ. 1. У різні терміни розвитку гострого експериментального перитоніту (12, 24, 48 год) у печінці та нирках відбуваються активація процесів переокиснення мембранних ліпідів, зниження активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, пригнічення енергозабезпечувальних процесів мітохондрій на тлі зростання показників ендогенної інтоксикації.

2. На 48 годині розвитку гострого експериментального перитоніту відмічають найбільш суттєві зміни показників систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів, маркерів ендогенної інтоксикації, що супроводжуються різким зростанням у сироватці крові рівня прозапальних цитокінів – TNF-α і ІЛ-6.

3. При лікувально-профілактичному введенні рексоду в усі терміни розвитку гострого перитоніту відбуваються зменшення вмісту про-

Таблиця 2 – Вміст сечовини, молекул середньої маси у сироватці крові щурів при гострому експериментальному перитоніті та введенні СОДрес (M±m)

Показник	Група тварин						
	Контроль, n=6	12 год		24 год		48 год	
		КП, n=6	КП+СОДрес, n=6	КП, n=6	КП+СОДрес, n=6	КП, n=8	КП+СОДрес, n=8
Сечовина, ммоль/л	6,12±0,09	7,33±0,10*	6,80±0,12**	8,43±0,17*	7,08±0,14**	8,52±0,18*	9,25±0,13**
МСМ ₁ , ум. од.	0,54±0,01	0,75±0,04*	0,58±0,01**	0,88±0,02*	0,56±0,02**	0,97±0,02*	0,57±0,01**
МСМ ₂ , ум. од.	0,29±0,01	0,39±0,02*	0,33±0,02**	0,46±0,03*	0,32±0,01**	0,51±0,02*	0,33±0,01**

Таблиця 3 – Вміст цитокінів у сироватці крові при гострому експериментальному перитоніті та введенні СОДрес (M±m, n=6)

Показник	Група тварин		
	Інтактні (контроль)	КП (ГП 48 год)	КП (ГП 48 год)+СОДрес
ІЛ-6, пг/мл	9,78±0,85	78,17±1,62*	42,68±2,62**
TNF-α, пг/мл	8,38±0,22	241,87±2,33*	187,03±1,40**

дуктів ліпопероксидації, активація систем антиоксидантного захисту та компонентів мітохондріального електронного транспорту в печінці та нирках, зниження рівня показників ендогенної інтоксикації. Під впливом рексоду спостерігається деяке зниження рівня TNF- α і IL-6 у сироватці крові тварин з гострим перитонітом.

4. Отримані результати є підґрунтям для подальшого поглибленого вивчення властивостей препарату рекомбінантної супероксиддисмутази як засобу, що здатен зменшити ступінь ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
3. Гаджиев Н. Дж. Клинико-лабораторная оценка эффективности системной и местной озонотерапии в комплексном лечении острого распространенного перитонита / Н. Дж. Гаджиев, М. Н. Тарвердиев // Харківська хірур. школа. – 2008. – **31**, № 4. – С. 15-18.
4. Деримедвідь Л. В. Експериментальне обґрунтування застосування препаратів супероксиддисмутази при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окислення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Л. В. Деримедвідь. – К., 2006. – 36 с.
5. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207–212.
6. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.
7. Критерії цитокинового статусу при комбінованій терапії експериментального стрептококового сепсису / А. Я. Циганенко, А. Ф. Яковцова, М. М. Мішина [та ін.] // Врач. практика. – 2006. – № 6. – С. 97–100.
8. Лазарев С. М. Роль цитокинов в развитии и лечении перитонита / С. М. Лазарев, Х. А. Гамзатов // Вест. хирургии. – 2008. – **167**, № 5. – С. 109–113.
9. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
10. Роль активации перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального перитонита / С. Г. Конюхова, А. Ю. Дубикайтис, Л. В. Шабуневич [и др.] // Бюл. exper. биол. и мед. – 1989. – № 5. – С. 557–559.
11. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Т. Бухтиарова, З. Омеляненко, В. Хоменко [и др.] // Вісн. фармакології та фармації. – 2008. – № 9. – С. 22–27.
12. Соломаха А. А. Современные теоретические аспекты эндогенной интоксикации / А. А. Соломаха // Вестн. нов. мед. техн. – 2006. – **13**, № 4. – С. 21.
13. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В. В. Оськина, К. И. Чекалина, Н. И. Габриэлян [та ін.] // Лаб. дело. – 1987. – № 2. – С. 23–25.
14. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики, хірургічного лікування перитоніту / Ю. Б. Куцик, В. П. Федоренко, Ю. І. Шаваров [та ін.] // Укр. журн. хірургії. – 2009. – № 4. – С. 92–97.
15. Тараканов А. В. Динамика перекисного окисления липидов у больных гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения / А. В. Тараканов, С. Х. Луспикаян // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 2008. – № 4. – С. 32–36.
16. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–684.
17. Effect of aminoguanidine on plasma nitric oxide by-product blood flow during chronic peritoneal sepsis / K. J. Alden, S. J. Motew, A. C. Sharma [et al.] // Shock. – 1998. – **9**, № 4. – P. 289–295.
18. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70–77.

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Резюме

Введение белым нелинейным крысам-самцам препарата супероксиддисмутазы – рексода (0,05 мг/кг массы тела, внутривбрюшно, за 30 мин до и через 12, 24 и 36 часов после моделирования острого перитонита) способствовало уменьшению содержания продуктов липопероксидации, активации систем антиоксидантной защиты и энергообеспечения митохондрий, снижению уровня показателей эндогенной интоксикации и провоспалительных цитокинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **острый перитонит, печень, почки, рексод.**

V. V. Chernyashova

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF SUPEROXYDE DISMUTASE ON PATHOGENETIC LINKS LIVER AND KIDNEY LESION AT ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS

Summary

The present investigation was undertaken to study the effect of the recombinant superoxide dismutase (CODrec) on liver and kidneys status in different stages of acute peritonitis. Experimental peritonitis was produced by inoculating 5 % of faecal suspension into the peritoneal cavity. The first dose of CODrec (0,05 mg/kg of the body mass intrabdominally) was given 30 minutes before and 12 h, 24 h, 36 h after faecal inoculation. For biochemical studies, separate groups of animals were used at 12 h, 24 h, 48 h after the modeling of the acute peritonitis. Untreated rats with peritonitis had significantly increase of the lipoperoxydation product contents, lower mitochondrial enzymes levels and lower antioxidant activity than that of the control animals. The administration of CODrec produced positive effects on animal liver and kidneys. There was a significant decrease of the lipoperoxydation product contents, the activation of the system of antioxidant protection and mitochondrial energy supply; the reduction of the level of the indices of the endogenous intoxication and proinflammatory cytokines.

KEY WORDS: **acute peritonitis, liver, kidney, superoxide dismutase.**

Отримано 06.10.11

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

**ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ, ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ
З ЛИСТЯ ШОВКОВИЦІ**

Проведено дослідження антиоксидантної дії густого екстракту з листя шовковиці чорної на моделі тетрахлорметанового гепатиту. Як препарат порівняння обрано "Корвітин" – рослинний лікарський засіб з антиоксидантною активністю. Доведено, що використання екстракту шовковиці для корекції порушень за умов тетрахлорметанового гепатиту є ефективним, оскільки проявило позитивний вплив на показники антиоксидантної системи та процеси ліпопероксидації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: густий екстракт, листя шовковиці, гепатит, тетрахлорметан, антиоксидантна дія.

ВСТУП. За умов нормального функціонування організму постійно підтримується динамічна рівновага між про- та антиоксидантною системами. Порушення цієї рівноваги у бік переважання генерації активних форм кисню та їх метаболітів, виснаження антиоксидантної системи та порушення її збалансованості призводять до окиснювального стресу [1, 9]. Окиснювальне пошкодження тканин відіграє ключову роль у розвитку багатьох захворювань.

Саме тому перспективним є створення нових ефективних лікарських засобів природного походження, що проявляють антиоксидантну активність.

Метою даної роботи було дослідити показники антиоксидантної системи щурів, уражених тетрахлорметаном (CCl_4), після корекції густим екстрактом з листя шовковиці чорної.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В експерименті використано 42 статевозрілих нелінійних щурисамці масою 150–170 г, яких поділили на сім груп по 6 тварин у кожній. Гострий токсичний гепатит моделювали за допомогою внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину CCl_4 у дозі 0,2 мл на 100 г маси тварини [4]. Для попередження токсичної дії гепатоотрути інтрагастрально вводили 10 % екстракт з листя шовковиці чорної (один раз на добу протягом 7 днів в об'ємі 1,5 мл на тварину). Як препарат порівняння обрано "Корвітин" (ви-

© І. І. Медвідь, Л. С. Фіра, О. І. Острівка, Н. І. Бурмас, 2011.

робництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський хімікофармацевтичний завод", Україна) – рослинний лікарський засіб з антиоксидантною активністю. Значення дози препарату порівняння обирали, спираючись на інструкцію до застосування та використовуючи коефіцієнти видової чутливості Ю. Р. Риболовлева і його метод перерахунку дози для людини на дозу для щура [7]: умовно-терапевтична доза для щура становить 42 мг/кг. Корвітин вводили внутрішньовенно.

Забій тварин проводили на 4-ту та 7-му доби після введення CCl_4 . Об'єктом дослідження слугували сироватка крові та гомогенат печінки щурів.

Стан антиоксидантної системи після введення коригувального чинника оцінювали за активністю ферментів антиоксидантного захисту печінки, а саме супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та церулоплазміну (ЦП). Про розвиток окиснювальних процесів в ураженому організмі судили за активністю процесів ліпопероксидації, зокрема вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [3, 5, 8]. Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми "Statistica 6.0" [2, 6].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У тварин, уражених тетрахлорметаном, вміст ТБК-АП у сироватці крові та печінці зростав в обидва терміни дослідження ($p < 0,05$). На 7-му добу ураження вміст проміжних продуктів вільноради-

кального окиснення збільшувався максимально. При застосуванні густого екстракту з листя шовковиці чорної мало місце достовірне зниження показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ): вмісту ТБК-АП – на 28,3 % на 4-й день гепатиту і на 31,0 % на 7-му добу дослідження відносно уражених тварин; в печінці спостерігали аналогічну тенденцію до зменшення вмісту ТБК-АП. Після корекції корвітином відмічали зниження вмісту ТБК-АП в сироватці крові на 19,2 та 24,5 % на 4-ту і 7-му доби експерименту відповідно. Позитивний вплив проявляв препарат порівняння і на печінку уражених тварин (табл. 1).

З наведених у таблицях 2 і 3 даних видно, що в організмі щурів під впливом тетрахлорметану відбувались зміни в антиоксидантній системі. Відмічено достовірне підвищення активності каталази в сироватці крові в обидва терміни дослідження: на 25,1 % – на 4-й день і на 28,3 % – на 7-й день розвитку гепатиту. В печінці уражених тварин спостерігалось зниження активності даного ферменту в обидва терміни дослідження. Екстракт з листя шовковиці чорної ефективно вплинув на активність ферменту, до кінця дослідження вона була

майже на рівні інтактних тварин. Аналогічний вплив коригувального засобу ми відмітили при вивченні вмісту церулоплазміну, який після ураження підвищувався, а при застосуванні екстракту з листя шовковиці – наближався до рівня норми.

Про ураження антиоксидантної системи організму тварин після введення тетрахлорметану свідчить значне зниження активності СОД, яка є ключовим ферментом антирадикального захисту. Введення в уражений організм екстракту шовковиці призвело до нормалізації даного показника в обидва терміни дослідження. Корекція корвітином також мала позитивний вплив на активність ферментів антиоксидантного захисту (табл. 2, 3).

ВИСНОВКИ. 1. Екстракт з листя шовковиці чорної чинить виражену пригнічувальну дію на перебіг процесів перекисного окиснення ліпідів та нормалізує активність ферментів антиоксидантного захисту.

2. Екстракт шовковиці виявився більш ефективним антиоксидантним засобом, ніж корвітин, що робить його перспективним об'єктом для подальшого вивчення.

Таблиця 1 – Вміст ТБК-реагуючих продуктів у сироватці крові (мкмоль/л) та печінці (мкмоль/кг) щурів, уражених CCl_4 ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	Сироватка крові		Печінка	
	Строк дослідження, доба		Строк дослідження, доба	
	4-та	7-ма	4-та	7-ма
Інтактні	7,95±0,21		69,48±2,42	
Уражені	12,87±0,26*	14,43±0,27*	110,1±2,06*	121,7±1,42*
Уражені+екстракт	9,23±0,29**	9,97±0,31**	84,6±1,73**	91,53±1,62**
Уражені+препарат порівняння	10,4±0,22**	10,9±0,26**	86,43±1,48**	92,2±1,16**

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – достовірні зміни між тваринами інтактними та ураженими CCl_4 ($p < 0,05$); ** – достовірні зміни між тваринами ураженими та лікованими коригувальними чинниками ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Активність каталази в сироватці крові (мкат/кг) та печінці (мкат/кг) щурів, уражених CCl_4 ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	Сироватка крові		Печінка	
	Строк дослідження, доба		Строк дослідження, доба	
	4-та	7-ма	4-та	7-ма
Інтактні	22,27±0,35		25,55±0,57	
Уражені	29,72±0,83*	31,06±0,38*	18,18±0,37*	16,43±0,28*
Уражені+екстракт	23,29±0,54**	23,71±0,24**	25,11±0,43**	24,53±0,30**
Уражені+препарат порівняння	25,33±0,38**	24,64±0,23**	22,98±0,40**	23,24±0,18**

Таблиця 3 – Активність СОД (мкмоль/л) та вміст ЦП (мг/л) у сироватці крові щурів, уражених CCl_4 ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	СОД		ЦП	
	Строк дослідження, доба		Строк дослідження, доба	
	4-та	7-ма	4-та	7-ма
Інтактні	56,86±1,37		11,42±0,18	
Уражені	40,39±1,55*	37,48±1,28*	17,46±0,33*	19,14±0,34*
Уражені+екстракт	55,9±0,95**	51,57±1,26**	12,24±0,33**	12,6±0,27**
Уражені+препарат порівняння	52,28±1,03**	45,41±1,94**	13,36±0,24**	13,65±0,20**

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, Ю. І. Гунський // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 3. – С. 24–29.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
3. Матюшин Б. Н. Антиоксидантные ферменты печени при ее хроническом поражении / Б. Н. Матюшин, А. С. Логинов, В. Д. Ткачев // Пат. физиол. и эксперим. тер. – 1992. – № 2. – С. 41–42.
4. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дрогвоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.
5. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов : руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
7. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – **247**, № 6. – С. 1513–1516.
8. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Comporti M. Biology of disease. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury / M. Comporti // Lab. Invest. – 1985. – **253**, № 6. – P. 599–623.

И. И. Медвидь, Л. С. Фира, О. И. Остривка, Н. И. Бурмас

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС, ПОРАЖЕННЫХ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ, ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА С ЛИСТЬЕВ ШЕЛКОВИЦЫ

Резюме

Проведены исследования антиоксидантного действия густого экстракта с листьев шелковицы черной на модели тетрахлорметанового гепатита. В качестве препарата сравнения выбран «Корвитин» – растительное лекарственное средство с антиоксидантной активностью. Доказано, что использование экстракта шелковицы для коррекции нарушений в условиях тетрахлорметанового гепатита является эффективным, поскольку проявило положительное влияние на показатели антиоксидантной системы и процессы липопероксидации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **густой экстракт, листья шелковицы, гепатит, тетрахлорметан, антиоксидантное действие.**

I. I. Medvid, L. S. Fira, O. I. Ostrivka, N. I. Burmas
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

INDICATORS OF THE RATS ANTIOXIDANT SYSTEM, AFFECTED BY CARBON TETRACHLORIDE, AFTER THE APPLICATION OF THE MULBERRY LEAVES EXTRACT

Summary

Investigation of the antioxidant action of thick extract from the black mulberry leaves, on the model of carbon tetrachloride hepatitis was conducted. As a preparation for comparison "Corvutin" was chosen – a herbal medicine with antioxidant activity. It was proved that the usage of mulberry extract to correct violations in carbon tetrachloride hepatitis is effective, as showed a positive effect on the indicators of antioxidant system and lipid peroxidation.

KEY WORDS: **thick extract, mulberry leaves, hepatitis, carbon tetrachloride, an antioxidant action.**

Отримано 07.10.11

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

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ СПОЛУК ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМУ ТА ТУБЕРКУЛОСТАТИКІВ

У дослідженнях на щурах різних вікових груп встановлено, що при поєднаному впливі ізоніазиду (0,05 г/кг), рифампіцину (0,25 г/кг) та сполук шестивалентного хрому (3 мг/кг) відбувається більш виражене посилення процесів перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у тварин статевонезрілого і старечого віку порівняно зі зрілими щурами. Це супроводжується порушенням проникності клітинних мембран біомолекул та поглибленням ендogenous інтоксикації організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сполуки шестивалентного хрому, ізоніазид, рифампіцин, ендogenous інтоксикація.

ВСТУП. На сьогодні у медицині найбільш ефективними протитуберкульозними препаратами залишаються ізоніазид та рифампіцин, які не повністю задовольняють клініку в зв'язку з розвитком побічних ефектів. Дані препарати порушують функціонально-біохімічну структуру печінки, призводять до значних змін окиснювальних процесів в організмі [5, 11].

Проблема інтоксикації організму важкими металами є однією з актуальних в сучасній біології та медицині [2]. Досить ґрунтовно доведено, що при надходженні в організм людини і тварин хром (VI) шкідливо впливає на діяльність різних органів і тканин. Багатьма авторами показано, що особливу небезпеку становлять мутагенні, канцерогенні й тератогенні ефекти Cr^{6+} [6, 9, 10].

Проте в літературі зовсім немає повідомлень про вплив солей важких металів, зокрема сполук шестивалентного хрому, на організм тварин на тлі ізоніазид-рифампіцинового ураження печінки. У зв'язку з вищезазначеним, доцільним є вивчити вплив туберкулоостатиків за умов поєднаної дії зі сполуками шестивалентного хрому на організм тварин різних вікових груп.

Метою даної роботи було дослідити показники вільнорадикального окиснення та ендogenous інтоксикації у щурів різних вікових груп за умов поєднаного впливу ізоніазиду, рифампіцину і сполук шестивалентного хрому.

© Н. І. Бурмас, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь, 2011.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях: статевонезрілого віку – масою 90–110 г (I вікова група), статевозрілого віку – масою 160–180 г (II вікова група) і старечого віку – масою 280–300 г (III вікова група). Експериментальне ураження тварин викликали за умов поєднаного введення ізоніазиду, рифампіцину та сполук шестивалентного хрому. Ізоніазид застосовували у дозі 0,05 г/кг, рифампіцин – 0,25 г/кг, сполуки шестивалентного хрому (розчин біхромату калію) – 3 мг/кг шляхом щодобового внутрішньошлункового введення протягом 7 діб. Тварини кожної вікової групи були поділені на чотири підгрупи: три дослідні (по 5 особин у кожній) і одну контрольну (5 особин). Щури 1-ї дослідної підгрупи (D_1) отримували розчин $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ у зазначеній дозі, тварини 2-ї дослідної підгрупи (D_2) – рифампіцин та ізоніазид, 3-ї дослідної підгрупи (D_3) – розчин $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, ізоніазид і рифампіцин одночасно. Щури контрольної підгрупи (К) одержували фізіологічний розчин за такою самою схемою. Через 24 год після останнього введення здійснювали евтаназію тварин усіх дослідних підгруп під тіопенталовим наркозом. Об'єктом дослідження слугували гомогенат печінки і сироватка крові.

Ендogenous інтоксикацію оцінювали за зміною вільнорадикальних процесів в організмі тварин – визначенням вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [1], ТБК-ак-

тивних продуктів [8] та молекул середньої маси (МСМ) [7]. Отримані результати піддавали статистичній обробці в програмі "Excel" з використанням t-критерію Стюдента. Результати вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Одним з основних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що дозволяє судити про інтенсивність цих процесів, є ТБК-активні продукти (табл. 1).

Згідно з отриманими нами даними, вміст ТБК-реагуючих продуктів у сироватці крові тварин II вікової групи D_3 зменшився на 34,0 і 64,0 % порівняно зі статевонезрілими і старечими щурами. Така ж тенденція спостерігалась в печінці тварин, уражених комбінованим впливом туберкулозостатиків та сполук шестивалентного хрому.

Це свідчить про розвиток вільнорадикальних процесів і збільшення проникності клітинних мембран в організмі тварин статевонезрілого і старечого віку, що призводить до активації фосфоліпаз і оксигеназ, які стимулюють утворення ендогенних токсинів, провокуючи порушення у системі перекисного окиснення ліпідів, та впливають на характер перебігу мембранодеструктивних процесів у клітинах [4].

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, у щурів I вікової групи спостерігалась активація процесів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові: на 23,3 % у D_1 , на 17,3 % у D_2 і на 32,2 % у D_3 порівняно з II віковою групою. Окиснювальні процеси у тварин старечого віку зростали порівняно зі статевозрілими тваринами: на 31,0 % у D_1 , на 39,0 % у D_2 і на 49,6 % у D_3 . Така ж тенденція спостерігалась і в печінці уражених щурів.

При порівнянні тварин дослідних підгруп різного віку з контрольною встановлено, що показники окиснювальної модифікації білків у сироватці крові зросли у I віковій групі: на 45,4 % у D_1 , на 40,7 % у D_2 і на 56,0 % у D_3 ; у II віковій групі: на 40,8 % у D_1 , на 40,3 % у D_2 і на 46,0 % у D_3 ; у III віковій групі: на 33,7 % у D_1 , на 41,2 % у D_2 і на 56 % у D_3 .

Таким чином, як видно з отриманих нами результатів, за умов тривалого надходження в організм тварин сполук шестивалентного хрому та туберкулозостатиків відбувається посилення процесів вільнорадикального окиснення, тобто активація ПОЛ та ОМБ, що призводить до зростання вмісту молекул середньої маси. Останній показник використовують як маркер ендогенної інтоксикації. Результати даних досліджень наведено у таблиці 3.

Таблиця 1 – Вміст ТБК-реагуючих продуктів (мкмоль·л⁻¹, 7 доба) у різних тканинах організму щурів ($M \pm m$, n=5)

Матеріал дослідження	Вікова група тварин	Дослідні підгрупи тварин			
		K	D_1	D_2	D_3
Сироватка крові	I	0,89±0,12	1,97±0,22*	3,29±0,23*	5,25±0,42*
	II	0,75±0,06	2,84±0,17*	2,86±0,13*	3,44±0,11*
	III	7,93±0,21	9,03±0,36	8,65±0,55	9,60±0,32*
Печінка	I	16,67±2,76	26,92±1,63*	37,82±2,13*	53,00±3,45*
	II	5,89±0,55	12,43±0,66*	12,31±2,13*	15,77±0,87*
	III	69,48±2,42	78,84±0,45*	83,33±0,37*	89,00±0,37*

Примітка. * – вірогідні зміни між тваринами інтактними та ураженими ксенобіотиками.

Таблиця 2 – Показники окиснювальної модифікації білків (мкмоль/г білка, 7 доба) у різних тканинах організму щурів ($M \pm m$, n=5)

Матеріал дослідження	Вікова група тварин	370 нм				430 нм			
		K	D_1	D_2	D_3	K	D_1	D_2	D_3
Сироватка крові	I	0,09±0,006	0,16±0,007*	0,15±0,005*	0,20±0,017*	0,02±0,001	0,04±0,004*	0,04±0,001*	0,05±0,003*
	II	0,07±0,002	0,13±0,003*	0,12±0,002*	0,14±0,003*	0,03±0,002	0,05±0,002*	0,04±0,002*	0,05±0,002*
	III	0,12±0,005	0,18±0,003*	0,20±0,003*	0,27±0,005*	0,05±0,003	0,12±0,005*	0,15±0,006*	0,26±0,006*
Печінка	I	0,09±0,004	0,13±0,005*	0,15±0,006*	0,19±0,012	0,03±0,002	0,04±0,003*	0,07±0,002*	0,07±0,003*
	II	0,07±0,002	0,11±0,003*	0,11±0,002*	0,16±0,003*	0,02±0,002	0,04±0,003*	0,05±0,003*	0,06±0,002*
	III	0,17±0,013	0,25±0,006*	0,41±0,013*	0,36±0,006*	0,09±0,007	0,18±0,005*	0,20±0,005*	0,27±0,004*

Таблиця 3 – Показники вмісту МСМ (ум. од./л, 7 доба) у різних тканинах організму щурів (M±m, n=5)

Матеріал дослідження	Вікова група тварин	254 нм				280 нм			
		К	D ₁	D ₂	D ₃	К	D ₁	D ₂	D ₃
Сироватка крові	I	63,2± 6,28	67,0± 1,96	79,6± 6,55	96,8± 4,84*	61,6± 6,40	62,8± 2,42	77,6± 6,55	92,8± 4,45*
	II	131,2± 5,95	200,0± 8,22*	174,8± 5,54*	216,0± 8,62*	102,4± 7,08	168,4± 6,31*	160,4± 4,96*	200,4± 7,63*
	III	69,6± 3,19	256,8± 25,49*	298,0± 25,80*	287,0± 7,63*	79,2± 1,86	264,0± 20,87*	293,2± 28,3*	294,0± 8,65*
Печінка	I	0,47± 0,06	0,54± 0,04	0,72± 0,06	0,88± 0,04*	0,46± 0,06	0,50± 0,05	0,70± 0,06	0,80± 0,03*
	II	1,36± 0,07	2,10± 0,13	1,95± 0,10	2,30± 0,08	1,16± 0,06*	1,89± 0,12*	1,84± 0,07*	2,14± 0,11*
	III	0,50± 0,03	3,03± 0,21*	2,18± 0,11*	2,06± 0,15*	0,55± 0,03	3,03± 0,21*	2,17± 0,09*	2,07± 0,19*

Аналізуючи результати досліджень, нами встановлено, що найвищий вміст МСМ (254 нм) при комбінованій дії ксенобіотиків спостерігався у сироватці крові тварин III вікової групи, який був на 66 і 25 % більшим, ніж у I та II вікових групах відповідно. При порівнянні тварин дослідних підгруп різного віку з контрольною встановлено, що вміст МСМ (280 нм) в сироватці крові збільшився у I віковій групі: на 2,0 % у D₁, на 21,0 % у D₂ і на 34,0 % у D₃; у II віковій групі: на 39,0 % у D₁, на 36,0 % у D₂ і на 49,0 % у D₃; у III віковій групі: на 70,0 % у D₁, на 72,0 % у D₂ і на 73,0 % у D₃.

ВИСНОВКИ. У тварин статевонезрілого і старечого віку, порівняно зі статевозрілими щурами, спостерігаються активація процесів перекисного окиснення ліпідів, зростання продуктів окиснювальної модифікації білків, внаслідок чого відбувається поглиблення ендогенної інтоксикації в організмі тварин, про що свідчить збільшення вмісту молекул середньої маси. Доведено, що поєднана дія вищевказаних токсинів проявляє більш виражений вплив на показники вільнорадикального окиснення та ендогенної інтоксикації, ніж кожен із ксенобіотиків окремо.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арчаков А. И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А. И. Арчаков, И. М. Михосоев // Биохимия. – 1998. – 54, № 2. – С. 179–186.
2. Експериментальне вивчення впливу важких металів на організм тварин різних вікових груп / І. М. Трахтенберг, Т. К. Короленко, М. М. Коршун [та ін.] // Гигиена труда : сборник 35. – 2004. – С. 158–170.
3. Куничан А. Д. Действия изониазида и рифампицина на клеточные элементы культуры интактной легочной ткани экспериментальных животных / А. Д. Куничан, М. Н. Шапатовая, Г. Б. Соколова // Пробл. туберкулеза. – 1991. – № 2. – С. 9–12.
4. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О. О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька [та ін.] // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 1. – С. 5–8.
5. Скаун Н. П. Сравнительное действие изониазида, рифампицина и этамбутола на функциональное состояния печени / Н. П. Скаун, О. Е. Та-

6. бачук // Эксперим. и клин. фармакология. – 1992. – 55, № 2. – С. 45–47.
6. Сологуб Л. І. Хром в організмі людини і тварин. Біохімічні, імунологічні та екологічні аспекти / Л. І. Сологуб, Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич. – Львів : Євросвіт, 2007. – 127 с.
7. “Средние молекулы” – образования и способы определения / В. В. Николаичик, В. В. Кировский, В. М. Маин [и др.] // Лаб. дело. – 1989. – № 8. – С. 31–33.
8. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Cadmium- and chromium-induced oxidative stress, DNA damage, and apoptotic cell death in cultured human chronic myelogenous leukemic K562 cells, promyelocytic leukemic HL-60 cells, and normal human

peripheral blood mononuclear cells / D. Bagchi, S. S. Joshi, M. Bagchi [et al.] // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2000. – **14**, № 1. – P. 33–41.

10. Hexavalent chromium ingestion: biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity / P. Hantson, O. Van Caenegem, I. Decordier [et al.] // Clin. Toxicol.

(Phila). – 2005. – **43**, № 2. – P. 111–112.

11. Pyrazinamide and Rifampin vs Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis. Improved Completion Rates But More Hepatotoxicity / Lee McNeill, Myra Allen, Carlos Estrada [et al.] // Chest. – 2003. – № 123. – P. 102–106.

Н. И. Бурмас, Л. С. Фира, И. И. Медвидь

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА И ТУБЕРКУЛОСТАТИКОВ

Резюме

В исследованиях на крысах различных возрастных групп установлено, что при сочетанном влиянии изониазида (0,05 г/кг), рифампицина (0,25 г/кг) и соединений шестивалентного хрома (3 мг/кг) происходит более выраженное усиление процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у неполовозрелых и старческих особей по сравнению со зрелыми крысами. Это сопровождается нарушением проницаемости клеточных мембран биомолекул и углублением эндогенной интоксикации организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соединения шестивалентного хрома, изониазид, рифампицин, эндогенная интоксикация.

N. I. Burmas, L. S. Fira, I. I. Medvid

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICES OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS IN CONDITIONS OF COMBINED INFLUENCE BY THE COMPOUNDS OF HEXAVALENT CHROMIUM AND TUBERCULOSTATICS

Summary

In the researches on rats of different age groups there was revealed that the combined influence of isoniazid (0,05 g/kg), rifampicin (0,25 g/kg) and hexavalent chromium compounds (3 mg/kg) are more pronounced increase processes of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in animals of an immature age and an old age when compared with mature animals. It is violating the permeability of cell's membranes of biomolecules and make deepening the endogenous intoxication of an organism.

KEY WORDS: compounds of hexavalent chromium, isoniazid, rifampicin, endogenous intoxication.

Отримано 07.10.11

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

РОЗВИТОК НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ОБПЕЧЕНИХ ЯК НАСЛІДОК ЦИРКУЛЯТОРНОЇ ГІПОКСІЇ

У постраждалих з опіками різного ступеня відбувається перебудова енергетичного метаболізму в еритроцитах залежно від тяжкості травми. Так, при опіковому шоці (ОШ) середньої тяжкості спостерігається певне адаптаційне уповільнення катаболічних процесів, про що свідчать достовірно нижча, порівняно з тяжким ОШ, активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та менш виражене підвищення активності аденозиндезамінази (АДА). Але коефіцієнт АДА/ЛДГ, який відображає глибину мікроциркуляторних розладів при опіках, зростає в кілька разів. Це збільшення корелює з підвищеним вмістом лактату та високим рівнем нітратів/нітритів. Пришвидшення аденілатного катаболізму в обпечених одночасно з тяжким порушенням мікроциркуляції створює сприятливі умови для розвитку нітрозативного стресу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нітрозативний стрес, показники гіпоксії.

ВСТУП. Після опікової травми відбуваються втрата рідини та розвиток гіповолемії, яка призводить до неадекватного кровопостачання та мікроциркуляторних розладів [4]. Викид величезної кількості біологічно активних речовин при опіковому шоці (ОШ) зумовлює порушення функціонування ендотелію та утворення циркуляторної гіпоксії [7]. Задля відновлення кисневого постачання тканин відбувається адаптаційне зростання рівня аденозину та оксиду азоту. Але за умов підвищеного формування активних форм кисню при гіпоксії та посилення катаболізму аденіннуклеотидів молекули NO перетворюються на цитотоксичний агент, що сприяє розвитку нітрозативного стресу [2].

Гострі мікроциркуляторні порушення при ОШ також супроводжуються змінами в еритроцитарному метаболізмі. Раніше нами було з'ясовано, що зміни активності аденозиндезамінази (АДА), основного ферменту аденілатного метаболізму в червонокривцях, відносно активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) корелюють з показником перфузії в непошкодженій шкірі, вимірним за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії в обпечених [6]. Таким чином, коефіцієнт відношення АДА/ЛДГ можна вважати біохімічним показником розладів мікроциркуляції.

© Г. О. Федорова, 2011.

Метою даної роботи було виконати порівняльну оцінку змін в еритроцитарному метаболізмі, пов'язаних з мікроциркуляторними порушеннями, та накопичення нітратів/нітритів у обпечених.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Було обстежено 54 обпечених, постраждалих внаслідок вибуху метано-вугільної суміші на шахтах, на 1-шу добу ОШ та на 3-тю добу після травми на стадії гострої опікової токсемії (ГОТ). Пацієнтів, залежно від тяжкості ОШ, було поділено на дві групи: 1-ша – постраждалі з ОШ середньої тяжкості (n=25); 2-га – хворі з тяжким ОШ (n=29). Ступінь тяжкості ОШ визначали за допомогою модифікованого індексу тяжкості опікової травми [4]. Також було обстежено 15 здорових донорів (група контролю).

Лактат у плазмі крові визначали за допомогою набору реактивів "Roche" на аналізаторі "Cobas Integra 400+". В гемолізаті еритроцитів досліджували активність АДА та ЛДГ. Активність АДА в еритроцитах розраховували за зниженням абсорбції при $\lambda=265$ нм на спектрофотометрі "Genesys 10UV" інкубаційної суміші з аденозином [1]. Активність ЛДГ досліджували уніфікованим кінетичним методом за допомогою набору реактивів "Діакон" на біохімічному аналізаторі "Erpendorf EPAC 6140". Сумарну концентрацію нітратів/нітритів (NO_x) визнача-

ли за реакцією з реактивом Гріса. Задля відновлення нітратів до нітритів використовували суміш металічного цинку та $MnSO_4$ (1:100) [3].

Для статистичної обробки результатів використовували програму "STATISTICA".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Показники енергетичного обміну та сумарної концентрації нітратів/нітритів у обпечених наведено в таблиці 1.

У постраждалих 1-ї групи спостерігались достовірне зниження активності ЛДГ та достовірне менше підвищення активності АДА, ніж у тяжкообпечених. У хворих з тяжким ОШ активність ЛДГ не змінювалась, але активність АДА зростала більш ніж у 2 рази. Таким чином, перебудова енергетичного метаболізму в червонокривцях, перш за все пов'язаного з обміном аденіннуклеотидів, відбувалась залежно від тяжкості травми. В обпечених 1-ї групи швидкість катаболічних процесів була достовірно меншою, ніж при тяжкому ОШ, що можна розглядати як певну адаптаційну реакцію.

Сумарна концентрація NO_x у пацієнтів з опіками різної тяжкості зростала приблизно однаковою мірою. Рівень NO_x корелював з концентрацією лактату (r від 0,3 до 0,65 у різних групах на різних стадіях), підвищений вміст якого опосередковано свідчив про недостатне

кисневе забезпечення тканин. Коефіцієнт АДА/ЛДГ також корелював з цими показниками, його високі значення характеризували глибину мікроциркуляторних розладів.

На 3-тю добу після травми на стадії ГОТ у постраждалих з ОШ середньої тяжкості спостерігались достовірне зниження коефіцієнта АДА/ЛДГ, близький до нормального вміст лактату і тенденція до зниження рівня NO_x . Такі дані свідчать про часткове відновлення гемодинаміки, а також про зменшення загрози проявів цитотоксичних властивостей окиду азоту. В тяжкообпечених показники гіпоксії та сумарна концентрація NO_x достовірно не змінювались і умови розвитку нітрозативного стресу зберігались.

ВИСНОВКИ. Збільшена активність АДА одночасно з високим рівнем лактату і сумарним вмістом NO_x є ознакою появи сприятливих умов для розвитку нітрозативного стресу в постраждалих з опіками різного ступеня на стадії ОШ. Часткова нормалізація енергетичного метаболізму на стадії ГОТ у пацієнтів з опіками середньої тяжкості й відсутність таких сприятливих тенденцій у тяжкообпечених повинні бути сигналом для лікаря при корекції гіпоксичних та мікроциркуляторних розладів у постраждалих.

Таблиця 1 – Показники енергетичного обміну та сумарної концентрації нітратів/нітритів у обпечених в гострий період опікової хвороби

Стадія хвороби	Активність ЛДГ, мкат/л		Активність АДА, нмоль/хв·л		Коефіцієнт АДА/ЛДГ		Вміст лактату, мкмоль/л		Рівень NO_x , мкмоль/л	
	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га
Норма	913±112		60±11		0,065±0,022		2,0±0,3		6,71±1,02	
Група пацієнтів	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га
Опіковий шок	635±31	811±47*	111±4,5	136±7,0*	0,198±0,016	0,194±0,014	3,85±0,47	4,71±0,6	11,37±0,93	10,44±1,03
Гостра опікова токсемія	724±39	691±34	118±8,3	130±7,3	0,164±0,012**	0,213±0,021	2,9±0,30	3,79±0,4	9,51±0,85	11,18±1,17

Примітка. * – $p < 0,05$ між групами пацієнтів; ** – $p < 0,05$ в одній групі на різних стадіях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимические и флоуметрические показатели оценки микроциркуляции в периоде ожогового шока у обожженных шахтеров / Э. Я. Фисталь, Б. Г. Борзенко, А. А. Федорова [и др.] // Вестн. неотл. и восст. медицины. – 2008. – **10**, № 3. – С. 65–468.

2. Дмитренко Н. П. Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия. Токсическое действие оксида азота / Н. П. Дмитренко, А. Холиан // Укр. біохім. журн. – 2005. – **77**, № 5. – С. 5–20.

3. Кіселик І. А. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології / І. А. Кіселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лаб. діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43–45.

4. Ожоговый шок / В. П. Шано, В. К. Гринь, Э. Я. Фисталь [и др.]. – Донецк : Юго-восток, 2006. – 176 с.

5. Пат. 60586 А України МКИ А 61В10/00. Спосіб прогнозування розвитку ускладнень виразкової хво-

роби / Б. Г. Борзенко, О. М. Бакурова, Т. М. Кухніна, О. М. Дудін. – № 2003010158 ; заявл. 01.01.03 ; опубл. 15.10.03, Бюл. промисл. власн. № 10.

6. Прогностический индекс тяжести комбинированной ожоговой травмы / Э. Я. Фисталь, Г. Е. Самойленко, Ю. Н. Лаврухин, В. М. Носенко // Травма. – 2001. – 2, № 1. – С. 18–23.

7. Hypoxia-induced endothelial NO synthase gene transcriptional activation is mediated through the Tax-responsive element in endothelial cells / Jiho Min, Yoon-Mi Jin, Je-Sung Moon [et al.] // Hypertension. – 2006. – 47. – P.1189–1196.

А. А. Федорова

ИНСТИТУТ НЕОТЛОЖНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ В. К. ГУСАКА, ДОНЕЦЬК

РАЗВИТИЕ НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА У ОБОЖЖЕННЫХ КАК СЛЕДСТВИЕ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ

Резюме

У пострадавших с ожогами разной степени происходит перестройка энергетического метаболизма в эритроцитах в зависимости от тяжести травмы. Так, при ожоговом шоке (ОШ) средней тяжести наблюдается определенное адаптационное замедление катаболических процессов, о чем свидетельствуют достоверно меньшая, в сравнении с тяжелым ОШ, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и менее выраженное повышение активности аденозиндезаминазы (АДА). Но коэффициент АДА/ЛДГ, который отображает глубину расстройств микроциркуляции при ожогах, возрастает в несколько раз. Это увеличение коррелирует с повышенным содержанием лактата и высоким уровнем нитратов/нитритов. Ускорение аденилатного катаболизма у обожженных одновременно с тяжелым нарушением микроциркуляции создает благоприятные условия для развития нитрозативного стресса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нитрозативный стресс, показатели гипоксии.

Н. О. Fedorova

INSTITUTE OF URGENT AND RECOVERY SURGERY

DEVELOPMENT OF NITROSATIVE STRESS IN PATIENTS WITH BURNS AS A RESULT OF CYRCULATIVE HYPOXIA

Summary

In patients with burns of different degree the rearrangement of energetic metabolism in erythrocytes depends on trauma severity. So in burn shock of middle severity some adaptive slowdown of catabolic process is observed. Statistically lower activity of LDH and less increasing of activity of ADA than in severe burns indicate about it. But coefficient ADA/LDH, which reflects disturbances of microcirculation, raises in some times. This rise correlates with increasing content of lactate and excessive level of nitrates/nitrites. Acceleration of adenilate catabolism in patients with burns at the same time with deep disturbance of microcirculation in tissues form the favorable condition for nitrosative stress development.

KEY WORDS: nitrosative stress, indexes of hypoxia.

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: Г. О. Федорова, Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В. К. Гусака, просп. Ленінський, 47, Донецьк, 83047, Україна.

**РОЛЬ СТАТЕВИХ ЧИННИКІВ У ПРОДУКЦІЇ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ
В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ ЩУРІВ**

У роботі досліджено вплив статі та різного рівня насиченості організму щурів статевими гормонами на продукцію гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів. Виявлено, що в серці та аорті щурів-самок активність гідроген сульфідпродукуючих ензимів цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази та тіосульфатдитіолсульфідтрансферази достовірно вища, ніж у тварин протилежної статі. Гонадектомія тварин чинить різнонаправлений вплив на продукцію гідроген сульфід у серцево-судинній системі – достовірно збільшує її у самців та зменшує у самок. Замісне введення статевих гормонів кастрованим тваринам повністю повертає продукцію гідроген сульфід у міокарді та аорті щурів до рівня тварин без змін гормонального статусу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **стать, серце, аорта, гідроген сульфід, ензими.**

ВСТУП. Статеві чинники відіграють важливу роль у функціонуванні серцево-судинної системи в нормі та при патології. Відомо, що жінки репродуктивного віку мають нижчі показники систолічного, пульсового артеріального тиску та серцевого викиду порівняно з такими у чоловіків того ж віку [14]. В постменопаузі у жінок частота розвитку ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії (АГ) та гіпертрофії лівого шлуночка вища, ніж у домєнопаузний період, але значно менша порівняно з такою в чоловіків того ж віку [7].

Статеві відмінності функціонування кардіоваскулярної системи значною мірою пов'язані з різними біологічними ефектами тестостерону та естрогенів. Естрогени посилюють утворення вазодилататорів, зокрема простациклінів, але гальмують продукцію констрикторних молекул – ендотеліну-1, лейкотриєнів, катехоламінів. Тестостерон, навпаки, індукує вазоконстрикцію, активуючи ренін-ангіотензинову систему і зменшуючи синтез ПГ₂ [9, 10, 12].

Останнім часом з'ясувалось, що важливу роль у регуляції судинного тону та функціонуванні міокарда відіграє біологічно активний метаболіт сірковмісних амінокислот гідроген сульфід (H₂S) [11]. На сьогодні відомо [2], що утворення H₂S у тканинах відбувається в реакціях десульфурування цистеїну, гомоцистеїну з участю ензимів цистатіонін- γ -ліази (КФ

4.4.1.1), цистатіонін- β -синтази (КФ 4.2.1.22) і цистеїнамінотрансферази (КФ 2.6.1.3) та відновлення тіосульфату з участю тіосульфатдитіолсульфідтрансферази (КФ 2.8.1.5). Можливо, гендерні відмінності продукції H₂S в серці та судинах є одним із чинників, який визначає особливості функціонування серцево-судинної системи в організмі осіб обох статей.

Метою даної роботи було вивчити вміст H₂S у сироватці крові та активність ензимів, що забезпечують його утворення в міокарді та аорті щурів обох статей за умов різної насиченості організму статевими гормонами.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведені на білих нелінійних статевозрілих (3 місяці) щурах (40 самцях і 40 самках), отриманих з науково-експериментальної клініки (віварію) Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Всі етапи досліджень виконано згідно з Міжнародними вимогами про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Під час експериментів тварин утримували в стандартних умовах (з 12-годинним світло-тіньовим режимом і вільним доступом до води та їжі) на раціоні віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

© А. В. Мельник, О. С. Ольховський, Н. В. Заїчко, О. М. Колошко, 2011.

Відповідно до мети дослідження, всіх піддослідних тварин поділили на такі групи (по 10 щурів у кожній): 1-ша – щури без змін гормонального статусу (інтактні); 2-га – контрольна група тварин, в яких розтинали передню черевну стінку з наступним пошаровим зашиванням рани (“хибнооперовані”); 3-тя – щури обох статей, яким була проведена гонадектомія (тестектомія або оваріоектомія відповідно); 4-та – тварини обох статей, яким після гонадектомії призначали замісну гормонотерапію, відповідно, тестостероном та естрадіолом. Експериментальну модуляцію вмісту статевих гормонів в організмі щурів виконували за допомогою кастрації тварин (оваріоектомія і тестектомія, відповідно, самкам та самцям щурів) під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) хірургічним методом через серединний розтин передньої черевної стінки згідно із загальноприйнятими методиками. Дослідження проводили через 21 день після кастрації.

Замісну гормонотерапію у кастрованих щурів обох статей відтворювали шляхом введення тестостерону пропіонату (завод ООО “Фармадон”, м. Ростов-на-Дону) – 1 мг/кг підшкірно 1 раз на день, а також естрадіолу гемігідрату (“Естримакс”, АО Гедеон Рихтер) – 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів [6, 8]. Ефект замісної терапії у самок оцінювали за рівнем статевих гормонів у сироватці крові та за допомогою вагінальних мазків.

Сироватку отримували шляхом центрифугування крові при 1500 g та 18–22 °C протягом 15 хв. Міокард перфузували холодним 1,15 % розчином калію хлориду, гомогенізували при 3000 об./хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15 % калію хлориду у співвідношенні 1:4. Аорту ретельно промивали холодним 1,15 % розчином калію хлориду, видаляли адвентицію, а ендотеліальний та м'язовий шари гомогенізували в середовищі 1,15 % калію хлориду у співвідношенні 1:4. Гомогенати органів центрифугували при 600 g та 4 °C упродовж 30 хв для отримання пост'ядерної фракції.

Вміст H_2S у сироватці крові визначали удосконаленим нами спектрофотометричним методом за реакцією з пара-фенілендіаміном [5]. Активність тіосульфатдитіолсульфідтрансферази, цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази оцінювали з використанням відповідних інкубаційних середовищ за приростом сульфід-аніона, вміст якого визначали за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном [4].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм “MS Excel XP”. Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

В роботі використані L-цистеїн, D,L-гомоцистеїн фірми “Sigma” (США), α -кетоглутарат, дитіотреїтол, піридоксальфосфат фірми “Fluka” (Німеччина). Тіосульфат натрію, сульфід натрію, N,N-диметил-пара-фенілендіамін та інші реактиви були вітчизняного виробництва.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Нами показано, що основними прекурсорами H_2S у серцево-судинній системі щурів обох статей є цистеїн та тіосульфат-аніон. Утворення H_2S у міокарді та аорті щурів відбувається в реакціях десульфуровування цистеїну з участю цистатіонін- γ -ліази, трансамінування цистеїну з α -кетоглутаратом з участю цистеїнамінотрансферази та в реакції відновлення тіосульфату тіосульфатдитіолсульфідтрансферазою. Разом із тим, реакції десульфуровування цистеїну та конденсації цистеїну з гомоцистеїном з участю цистатіонін- β -синтази не є ефективним джерелом H_2S у досліджуваних органах щурів.

Дослідження базальної продукції H_2S у щурів обох статей показало, що утворення цієї біологічно активної речовини в серцево-судинній системі є гендердетермінованим процесом і значно відрізняється у самців та самок. Так, у міокарді та аорті самок утворення H_2S з участю цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази та тіосульфатдитіолсульфідтрансферази на 30–40 % перевищувало такі показники в самців того ж віку.

Далі ми визначили вплив різного рівня насиченості організму тварин статевими гормонами на утворення H_2S у серцево-судинній системі щурів. Було виявлено, що кастрація тварин чинила різнонаправлений вплив на ензиматичне утворення H_2S в аорті та міокарді щурів. Гонадектомія самок суттєво зменшувала утворення H_2S у досліджуваних органах. За цих умов реєстрували достовірне зменшення (на 42–60 %) активності цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази та тіосульфатдитіолсульфідтрансферази в міокарді та аорті щурів. Разом із тим, орхідектомія самців викликала протилежні зміни продукції H_2S у серцево-судинній системі щурів порівняно з такими у самок: активність цистатіонін- γ -ліази, цистеїнаміно-трансферази та тіосульфатдитіолсульфідтрансферази достовірно зростала на 38–55 %. Отже, кастрація тварин змінювала направленість гендерних відмінностей в ензиматичних системах продукції H_2S у серцево-судинній системі щурів.

Замісне введення статевих гормонів відновлювало вектор статевих відмінностей продукції H_2S у серці та аорті щурів. Зокрема, введення кастрованим самкам естрогенів супро-

воджувалось зростанням активності цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази та тіо-сульфатдитіолсульфідтрансферази до рівня у контрольних тварин. Разом із тим, введення тестостерону кастрованим самцям викликало достовірно зниження активності всіх H_2S -продукуючих ензимів у серцево-судинній системі. Таким чином, статеві гормони мали різновекторний вплив на ензимні системи утворення H_2S у серці та аорті тварин.

У подальшому ми оцінили, як впливає стать та зміна насиченості організму щурів статевими гормонами на вміст H_2S у сироватці крові тварин. Нами показано, що самки істотно відрізнялись від самців за рівнем H_2S у сироватці крові, причому в самок цей показник на 22 % перевищував такий у самців. Кастрація самців достовірно збільшувала (на 34 %) вміст H_2S у сироватці крові, тоді як гонадектомія самок характеризувалась статистично вірогідним зниженням (на 40 %) рівня цього метаболіту в крові (табл. 1).

Додаткові докази причетності статевих гормонів до регуляції продукції H_2S у кардіоваскулярній системі щурів та його вмісту в сироватці крові надали результати кореляційного аналізу. Показано, що рівень естрадіолу виявляв пряму кореляційну залежність ($r=0,35-0,48$, $p<0,05$) з активністю цистатіонін- γ -ліази в серці та аорті щурів, а також вмістом H_2S у сироватці крові. Натомість, між рівнем тесто-

стерону та вказаними показниками обміну H_2S відмічалась зворотна кореляційна залежність ($r=0,29-0,41$, $p<0,05$).

Таким чином, проведені дослідження показали, що самці та самки відрізняються за продукцією H_2S у серцево-судинній системі та вмістом цієї біологічно активної молекули в сироватці крові. Зокрема, у самок активність основних H_2S -продукуючих ензимів (цистатіонін- γ -ліази, цистеїнамінотрансферази та тіо-сульфатдитіолсульфідтрансферази) в міокарді та аорті щурів, а також вміст H_2S у сироватці крові тварин викликала різновекторний вплив на показники обміну H_2S . Гонадектомія самок чинила депримууючий вплив на основні ензимні системи утворення H_2S у досліджуваних органах щурів, що супроводжувалось формуванням дефіциту H_2S у сироватці крові, тоді як кастрація самців мала протилежну дію – продукція H_2S у кардіоваскулярній системі та його вміст у крові достовірно зростали. Замість введення тестостерону знижувало, а естрогенів – підвищувало активність H_2S -продукуючих ензимів у серці та аорті та вміст H_2S у сироватці крові, і тому повертало вектор статевих відмінностей до рівня тварин без змін гормонального статусу (табл. 2, 3).

Отримані дані надають нові докази причетності статевих гормонів до регуляції продукції H_2S у серцево-судинній системі щурів. Ви-

Таблиця 1 – Вміст H_2S у сироватці крові щурів обох статей залежно від рівня насиченості організму статевими гормонами ($M\pm m$, $n=10$)

Група тварин	H_2S , мкмоль/л	
	Самці	Самки
Контроль	70,5 \pm 3,86	86,0 \pm 4,12*
“Хибнооперовані”	68,4 \pm 3,10	82,5 \pm 3,78*
Гонадектомія	91,7 \pm 4,12#	49,5 \pm 4,56#
Замісна гормонотерапія	74,8 \pm 3,55	78,4 \pm 3,96

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – $p<0,05$ між самцями та самками контрольних груп; # – $p<0,05$ відносно тварин відповідної групи контролю.

Таблиця 2 – Активність H_2S -продукуючих ензимів у міокарді щурів обох статей залежно від рівня насиченості організму статевими гормонами ($M\pm m$, $n=10$)

Група тварин	Активність ензимів, нмоль/хв на 1 мг протеїну		
	тіосульфатдитіол-сульфідтрансфераза	цистатіонін- γ -ліаза	цистеїнамінотрансфераза
Самці			
Контроль	1,28 \pm 0,05	0,28 \pm 0,02	0,46 \pm 0,01
“Хибнооперовані”	1,32 \pm 0,04	0,25 \pm 0,01	0,44 \pm 0,02
Гонадектомія	1,82 \pm 0,06#	0,43 \pm 0,03#	0,64 \pm 0,03#
Замісна гормонотерапія	1,39 \pm 0,04	0,29 \pm 0,02	0,48 \pm 0,02
Самки			
Контроль	1,69 \pm 0,04*	0,39 \pm 0,03*	0,63 \pm 0,02*
“Хибнооперовані”	1,72 \pm 0,05*	0,42 \pm 0,02*	0,64 \pm 0,03*
Гонадектомія	1,00 \pm 0,03#	0,17 \pm 0,04#	0,32 \pm 0,04#
Замісна гормонотерапія	1,62 \pm 0,04	0,35 \pm 0,05	0,55 \pm 0,05

Таблиця 3 – Активність H₂S-продукуючих ензимів у грудній аорті щурів обох статей залежно від рівня насиченості організму статевими гормонами

Група тварин	Активність ензимів, нмоль/хв на 1 мг протеїну		
	тіосульфатдитіол-сульфідтрансфераза	цистатіонін-γ-ліаза	цистеїнаміно-трансфераза
Самці			
Контроль	2,05±0,06	0,74±0,05	0,52±0,06
“Хибнооперовані”	2,11±0,05	0,78±0,06	0,55±0,04
Гонадектомія	2,95±0,07#	1,18±0,03#	0,79±0,03#
Замісна гормонотерапія	2,25±0,08	0,84±0,04	0,60±0,05
Самки			
Контроль	2,67±0,05*	1,08±0,04*	0,70±0,05*
“Хибнооперовані”	2,74±0,07*	1,11±0,03*	0,75±0,06*
Гонадектомія	1,51±0,04#	0,49±0,02#	0,40±0,03#
Замісна гормонотерапія	2,59±0,06	1,02±0,05	0,66±0,04

никає питання щодо можливих механізмів впливу естрогенів та тестостерону на метаболізм H₂S. На сьогодні відомо, що статеві гормони впливають на процеси вільнорадикального окиснення, що може бути одним із можливих молекулярних механізмів їх впливу на утворення H₂S у серцево-судинній системі, адже одним із відомих шляхів регуляції активності H₂S-продукуючих ензимів є їх ковалентна модифікація активними кисневими дериватами [7]. Можливо, статеві гормони регулюють також експресію H₂S-продукуючих ензимів, адже показано, що естрогени та тестостерон через геномні механізми можуть змінювати синтез молекул ендотеліальної NO-синтази [7, 9].

Останнім часом виявлено, що H₂S залучений до регуляції судинного тону, агрегації тромбоцитів, скоротливості міокарда [1, 3, 11]. Ймовірно, статеві відмінності продукції H₂S у серцево-судинній системі є одним із визначальних чинників різної чутливості чоловічого та жіночого організму до розвитку кардіовас-

кулярної патології. Тому подальше вивчення ролі статевих чинників в утворенні H₂S у серці та судинах – досить перспективний напрямок подальших досліджень, який відкриває нові горизонти для розвитку гендерної кардіології.

ВИСНОВКИ. 1. У щурів-самок активність H₂S-продукуючих ензимів цистатіонін-γ-ліази, цистеїнамінотрансферази та тіосульфатдитіол-сульфідтрансферази в серці та аорті, а також вміст H₂S у сироватці крові на 20–40 % перевищують такі показники у самців.

2. Гонадектомія самок спричиняє достовірне зменшення активності H₂S-продукуючих ензимів у серцево-судинній системі, що супроводжується зниженням вмісту H₂S у сироватці крові, тоді як кастрація самців викликає протилежні зміни вказаних показників.

3. Замісне введення кастрованим тваринам естрогенів достовірно збільшує, а тестостерону – зменшує продукцію H₂S у міокарді й аорті щурів та його вміст у сироватці крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заїчко Н. В. Вплив аніонів гідросульфїду, дитіоніту, сульфїту, тіосульфату та сульфату на агрегацію тромбоцитів людини / Н. В. Заїчко, О. О. Пентюк // Укр. біохім. журн. – 2009. – **81**, № 1. – С. 105–113.
2. Мельник А. В. Активність ензимів синтезу гідроген сульфїду в нирках щурів / А. В. Мельник, О. О. Пентюк // Укр. біохім. журн. – 2009. – № 4. – С. 12–22.
3. Мельник А. В. Дослідження ролі гідроген сульфїду та сірковмісних амінокислот в регуляції тону ниркових артерій та фільтрації в нирках / А. В. Мельник // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – **9**, № 4. – С. 98–102.

4. Пат. України на корисну модель № 45018 U МПК (2009) G01N 33/00. Спосіб визначення продукції гідроген сульфїду в органах тварин / Заїчко Н. В., Пентюк Н. О., Мельник А. В., Штатько О. І.; заявник та патентовласник НДІ реабілітації інвалідів н.н.л.к. Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. – № u 200904434; заявл. 05.05.09; опубл. 26.10.09; Бюл. № 20.

5. Пат. України на корисну модель № 52136 U МПК (2009) G01N 33/68. Спосіб визначення вмісту гідроген сульфїду в плазмі крові / Заїчко Н. В., Пентюк Н. О., Мельник А. В.; заявник та патентовласник НДІ реабілітації інвалідів н.н.л.к. Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пиро-

гова. – № у 201003158 ; заявл. 19.03.10 ; опубл. 10.08.10 ; Бюл. № 15.

6. Ali B. H. Sex difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B. H. Ali, T. H. Ben Ismail, A. A. Basir // Indian Journal of Pharmacology. – 2001. – **33**. – P. 369–373.

7. Bhupathy P. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women / P. Bhupathy, C. D. Haines, L. A. Leinwand // Womens Health. – 2010. **6**, № 1. P. 77–95.

8. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats / M. Yuzurihara, Y. Ikarashi, M. Noguchi, Y. Kase // Urology. – 2003. – **62**, № 5. – P. 947–951.

9. Khalil R. A. Sex Hormones as Potential Modulators of Vascular Function in Hypertension / R. A. Khalil // Hypertension. – 2005. – **46**. – P. 249–253

10. Kienitz T. Testosterone and blood pressure

regulation / T. Kienitz, M. Quinkler // Kidney Blood Press Res. – 2008. – **31**, № 2. – P. 71–79.

11. Lowicka E. Hydrogen sulfide (H₂S) – the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // Pharmacological Reports. – 2007. – **59**. – P. 4–24.

12. Pepine C. J. Estrogen and different aspects of vascular disease in women and men / C. J. Pepine, W. W. Nichols, D. F. Pauly // Circ. Res. – 2006. – **99**, № 5. – P. 459–461.

13. Stipanuk M. H. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat / M. H. Stipanuk, P. W. Beck // Biochem. J. – 1982. – **206**, № 2. – P. 267–277.

14. Winer N. Gender differences in vascular compliance in young, healthy subjects assessed by pulse contour analysis / N. Winer, J. R. Sowers, M. A. Weber // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2001. – **3**, № 3. – P. 145–152.

А. В. Мельник, А. С. Ольховский, Н. В. Заичко, Е. Н. Колошко
ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

РОЛЬ ПОЛОВЫХ ФАКТОРОВ В ПРОДУКЦИИ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ КРЫС

Резюме

В работе исследовано влияние пола и разного уровня насыщенности организма половыми гормонами на продукцию гидроген сульфида в сердечно-сосудистой системе крыс. Выявлено, что в сердце и аорте крыс-самок активность гидроген сульфидпродуцирующих энзимов цистатионин-γ-лиазы, цистеинамино-трансферазы и тиосульфатдитиолсульфидтрансферазы достоверно выше, чем у животных противоположного пола. Гонадэктомия животных оказывает разнонаправленное влияние на продукцию гидроген сульфида в сердечно-сосудистой системе – достоверно увеличивает ее у самцов и уменьшает у самок. Заместительное введение половых гормонов кастрированным животным практически полностью возвращает продукцию гидроген сульфида в миокарде и аорте крыс к уровню животных без изменений гормонального статуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пол, сердце, аорта, гидроген сульфид, энзимы.

A. V. Melnyk, O. S. Olkhovskiy, N. V. Zaichko, O. M. Koloshko
M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ROLE OF SEX FACTORS IN HYDROGEN SULFIDE PRODUCTION IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RATS

Summary

The influence of gender and different levels of organism saturation of sexual hormones on hydrogen sulfide production in the cardiovascular system of rats was investigated. It was found out, that in the heart and aorta of female rats the activities of hydrogen sulfide-producing enzymes cystathionine γ-lyase, cysteine aminotransferase and thiosulphate sulfurtransferase were significantly higher than for the animals of the opposite sex. The gonadectomy of animals has multidirectional influence on the hydrogen sulfide production in the cardiovascular system – significantly increases its in males and decreases in female rats. Substitutional administration of sex hormones to castrated animals almost entirely returns hydrogen sulfide production in the myocardium and aorta of these rats to the levels of animals without changes of hormonal status.

KEY WORDS: sex, heart, aorta, hydrogen sulfide, enzymes.

Отримано 07.10.11

Адреса для листування: А. В. Мельник, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.

**ЕНЗИМАТИЧНА АКТИВНІСТЬ Ca^{2+} -ТРАНСПОРТУВАЛЬНОЇ,
 Mg^{2+} -ЗАЛЕЖНОЇ АТФази ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ
У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

Виявлено достовірне зниження ензиматичної активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази плазматичної мембрани й ендоплазматичного ретикулума у лімфоцитах периферичної крові хворих на ревматоїдний артрит порівняно з практично здоровими донорами. Показано динаміку змін активності досліджуваних ензимів після проведеного лікування хворих у стаціонарі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза, SERCA, PMCA, ревматоїдний артрит, лімфоцити.

ВСТУП. Протягом останніх років спостерігається підвищена увага вчених до проблеми ревматичних захворювань, які являють собою гетерогенну групу захворювань, що об'єднані тенденцією до хронічного прогресуючого перебігу, негативним впливом на якість життя та високою вірогідністю інвалідизації [7, 9]. Ревматоїдний артрит (РА) займає головне місце серед захворювань суглобів, які призводять до тяжкої інвалідності осіб працездатного віку. Його поширеність у популяції складає 0,6–1,3 %, наростає з віком та частіше зустрічається серед осіб жіночої статі. Згідно із сучасними уявленнями, значна роль у розвитку і перебігу РА належить CD^{3+} -Т-лімфоцитам. Тому актуальними є питання, які стосуються саме імунопатології ревматичних захворювань, механізмів виникнення і розвитку захворювання.

На сучасному етапі розвитку біологічної науки функціональне значення і роль іонів кальцію у процесах життєдіяльності клітин не викликають сумніву. Відомо, що Ca^{2+} є цитоплазматичним сигнальним посередником (внутрішньоклітинним месенджером), який передає інформацію від спеціалізованих структур плазматичної мембрани до внутрішньоклітинних структур і прямо чи опосередковано регулює практично всі клітинні функції. Контроль за динамікою змін концентрації вільного Ca^{2+} у цитоплазмі зумовлений супер-

© Р. В. Фафула, Н. Е. Личковська, У. П. Єфремова, З. Д. Воробець, 2011.

позицією функціонування систем пасивного або енергонезалежного (кальцієві канали) та активного або енергозалежного (кальцієві помпи й обмінники) транспортування цього катіона, що локалізовані у різних субклітинних мембранних структурах [5, 6, 17].

Враховуючи вищенаведене, метою даної роботи було оцінити зміни ензиматичної активності Ca^{2+} -транспортувальної, Mg^{2+} -залежної АТФази на моделі пермеабілізованих сапоніном лімфоцитів периферичної крові у хворих на РА.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили у хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматичному відділенні Львівської ОКЛ. Групу контролю становили практично (клінічно) здорові донори віком 20–30 років.

Моноядерні лімфоцити периферичної крові людини виділяли з гепаринізованої свіжоотриманої крові хворих і донорів у градієнті концентрації фікол-тріумбасту ($\rho=1,08$ г/см³) [12]. Цілісність і життєздатність лімфоцитів, які в усіх дослідах становили не менше 95 %, оцінювали за забарвленням трипановим синім [16].

Визначення Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної ензиматичної активності лімфоцитів проводили при 37 °С у середовищі інкубації такого складу (мМ): 150 КСІ, 0,05 $CaCl_2$, 5 $MgCl_2$, 5 АТФ, 1 NaN_3 (інгібітор мітохондріальної АТФази), 1 оубаїн (інгібітор Na^+ , K^+ -АТФази), 20 Непер-Трис-буфер (рН=7,4), 0,2 % сапонін. Ензиматичну реакцію

ініціювали шляхом внесення до інкубаційного середовища аліквоти лімфоцитарної суміші. Вміст білка у лімфоцитарній суміші визначали методом Лоурі [18]; кількість білка у пробі не перевищувала 100 мкг/мл. Тривалість інкубації – 10 хв. Реакцію зупиняли, додавши 1 мл охолодженого стоп-розчину такого складу: 1,5 М натрій ацетат, 3,7 % формальдегід, 14 % етанол, 5 % ТХО.

Питому активність Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз лімфоцитів оцінювали як різницю між активністю АТФазних систем у Ca^{2+} -вмісному та безкальцієвому середовищах і виражали в мкмоль P_i у перерахунку за 1 хв на 1 мг білка, вивільненого в процесі АТФ-гідролазної реакції. Кількість P_i , що виділився в процесі ензиматичної реакції, визначали за методом W. Rathbun, V. Betlach [19]. При цьому розрахунки проводили з урахуванням поправки на вміст ендogenous P_i в лімфоцитарній суміші й P_i , вивільненого у процесі неензиматичного гідролізу АТФ. З метою розділення сумарної Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності на складові – тапсигаргіннечутливу Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу ПМ (PMCA) та тапсигаргінчутливу Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу мембрани ЕПР (SERCA) – до стандартного Ca^{2+} - та Mg^{2+} -вмісного середовища інкубації додавали інгібітор Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз ендоплазматичного ретикулула – тапсигаргін (0,1 мМ) [2].

Варіаційно-статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стюдента за допомогою комп'ютерної програми "Microsoft Excel 2003".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У плазматичній мембрані лімфоцитів ідентифіковано Na^+ , K^+ -АТФазу, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу [4, 8, 14] ензиматичні системи. У наших попередніх дослідженнях [10] показано достовірне зниження оубайнчутливої Na^+ , K^+ -АТФазної активності на 69,72 % в лімфоцитах периферичної крові хворих на ревматичні захворювання порівняно з практично здоровими донорами.

У результаті проведених досліджень встановлено, що Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазна активність ПМ і ЕПР лімфоцитів периферичної крові у практично здорових осіб становила, відповідно, $(3,06 \pm 0,42)$ і $(2,34 \pm 0,2)$ мкмоль P_i /хв·мг білка ($n=15$). У хворих на РА ($n=14$) Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазна активність ПМ і ЕПР лімфоцитів периферичної крові істотно відрізнялась від такої в контрольній групі й складала $(1,72 \pm 0,08)$ і $(1,53 \pm 0,1)$ мкмоль P_i /хв·мг білка відповідно (рис. 1). Застосовуючи методи математичної статистики, можна стверджувати, що мало місце достовірне зменшення Ca^{2+} , Mg^{2+} -

АТФазної активності лімфоцитів периферичної крові у хворих на РА. Зокрема, відмічено зниження активності PMCA в 1,8 раза, а SERCA – в 1,5 раза.

Зниження Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності ПМ і ЕПР лімфоцитів периферичної крові свідчить про зростання $[\text{Ca}^{2+}]_i$ у цитозолі лімфоцитів. Порушення ензиматичної активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз лімфоцитів відображають зміни їх функціональної активності, які можуть бути зумовлені певними впливами на мембранозв'язаний ензим зі сторони інших патологічних змін і процесів у цих клітинах, а також може опосередковуватись через інші регуляторні механізми клітини (наприклад NO).

Виявлено підвищення рівня АТФазної активності лімфоцитів у хворих на онкологічні захворювання [13]. Показано [1], що у хворих на первинну артеріальну гіпертензію запуск роботи Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз плазматичних мембран лімфоцитів здійснюється при більшому значенні концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі порівняно зі здоровими донорами. При цьому максимальна швидкість роботи ферменту не змінюється. Показано [15], що мають місце інгібування ензиматичної активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз ПМ та зростання $[\text{Ca}^{2+}]_i$ у лімфоцитах крові щурів з модельованим артритом. Виявлено значне зростання базового рівня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ та зниження активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз ПМ лімфоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу [11].

Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазну активність лімфоцитів периферичної крові у хворих на РА визначали повторно після проведення лікування у стаціонарі. Спостерігалось зростання ензиматичної активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз лімфоцитів периферичної крові в пацієнтів з РА (рис. 2). Так, значення Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності ПМ і ЕПР лімфоцитів периферичної крові у

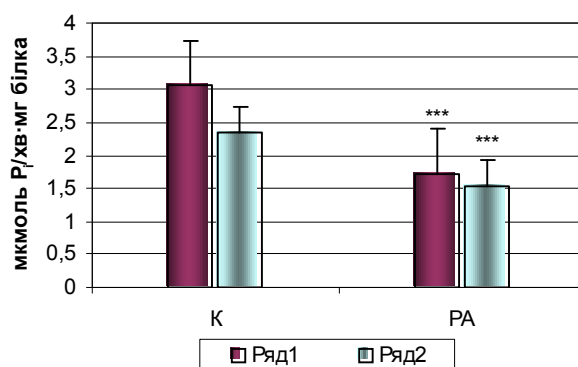


Рис. 1. Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазна активність ПМ (Ряд 1) і ЕПР (Ряд 2) лімфоцитів периферичної крові у хворих на РА, мкмоль P_i /хв·мг білка ($M \pm m$, $n=14$).

Примітка. *** – $p < 0,005$ стосовно величин у лімфоцитах осіб групи контролю К ($M \pm m$, $n=15$).

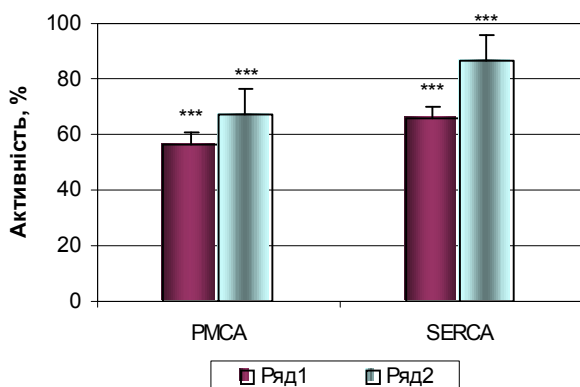


Рис. 2. PMCA і SERCA лімфоцитів периферичної крові у хворих на РА на момент госпіталізації в стаціонар (Ряд 1) і після проведеного лікування у стаціонарі (Ряд 2), %.

Примітка. За 100 % взято значення PMCA і SERCA в осіб групи контролю; *** – $p < 0,005$ стосовно величин у лімфоцитах осіб групи контролю.

хворих на РА після проведеного стаціонарного лікування становили $(2,04 \pm 0,13)$ і $(2,02 \pm 0,18)$ мкмоль P_i /хв-мг білка відповідно. Таким чином, можна зробити припущення, що зростання Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності ПМ і ЕПР лімфоцитів і наближення її до контрольних значень свідчать про незначне відновлення у функціонуванні імунокомпетентних клітин після проведеного лікування хворих у стаціонарі.

Отримані експериментальні дані узгоджуються з результатами, отриманими дослідниками раніше [3]. Виявлено зниження активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази ПМ і ЕПР лімфоцитів периферичної крові у хворих з еректильною дисфункцією різного генезу. Після проведеного комплексного лікування хворих з еректильною дисфункцією спостерігались зростання всіх АТФазних активностей і наближення їх до контрольних значень.

ВИСНОВКИ. 1. Виявлено достовірне зниження Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності лімфоцитів периферичної крові у хворих на РА порівняно з практично здоровими донорами, що свідчить про зростання концентрації іонізованого кальцію в цитозолі.

2. Зниження ензиматичної активності PMCA у хворих на РА має більш виражений характер, ніж у випадку SERCA.

3. Показано динаміку змін ензиматичної активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази лімфоцитів після проведеного лікування у стаціонарі. Спостерігаються зростання активності досліджуваного ензиму і наближення значень його питомої активності до контрольних, що може свідчити про незначне відновлення функціональної активності імунокомпетентних клітин до нормального фізіологічного стану.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беликова Н. А. Активність Ca^{2+} -АТФ-азы плазматических мембран лимфоцитов больных первичной артериальной гипертензией : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.02 / Беликова Н. А. – М., 2003. – 147 с.
- Вац Ю. О. Кінетичні характеристики Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази клітин підщелепної залози щурів / Ю. О. Вац, М. Ю. Клевець, Н. В. Федірко // Укр. біохім. журн. – 2004. – **76**, № 6. – С. 44–54.
- Воробець Д. З. Активність іон-транспортувальних систем лімфоцитів периферичної крові у чоловіків з еректильною дисфункцією та можливість її корекції / Д. З. Воробець // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2011. – № 1. – С. 36–42.
- Кімакович О. В. Дія квамателу та пірензепіну на активність транспортних АТФаз лімфоцитів периферичної крові / О. В. Кімакович, Н. О. Підковка, З. Д. Воробець // Практична медицина. – 2004. – **10**, № 2. – С. 86–89.
- Костерін С. О. Системи активного транспорту йонів Ca^{2+} в гладеньких м'язах / С. О. Костерін // IV з'їзд Українського біофізичного товариства : тези доп. – Донецьк : ДонНУ, 2006. – С. 24–25.
- Костюк П. Г. Біофізика кальцієвої сигналізації / П. Г. Костюк // IV з'їзд Українського біофізичного товариства : тези доп. – Донецьк : ДонНУ, 2006. – С. 25–26.
- Нейко Є. М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин, О. В. Штефюк // Укр. ревматол. журн. – 2009. – **36**, № 2. – С. 35–39.
- Підковка Н. О. Дослідження деяких властивостей АТФаз у лімфоцитах крові людини / Н. О. Підковка, З. Д. Воробець, А. Б. Зіменковський // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2002. – **7**, № 1. – С. 38–41.
- Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Н. М. Шуба, О. П. Борткевич. – К., 2002. – 42 с.
- A study of Na, K -ATPase and arginase activity in peripheral blood lymphocytes in patients with rheumatic diseases / N. Lychkovska, R. Fafula, U. Efremova, Z. Vorobers // Annales universitatis Mariae Curie-Sklodowska Lublin-Polonia. – 2011. – **24**, № 1. – P. 171–177.

11. Balasubramanyam M. Evidence for mechanistic alterations of Ca^{2+} homeostasis in Type 2 diabetes mellitus / M. Balasubramanyam, R. A. Balaji, B. Subashini // *Int. J. Exp. Diabetes Res.* – 2001. – **1**, № 4. – P. 275–287.
12. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood / A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – **21**(Supp. 97). – P. 77–79.
13. Ellegaard J. ATPase activity of lymphocytes from normal individuals and patients with cancer / J. Ellegaard, N. Dimitrov // *Cancer J. Clinic.* – 2006. – **30**, № 4. – P. 881–884.
14. Lichtmant A. H. Calcium transport and calcium-ATPase activity in human lymphocyte plasma membrane vesicles / A. H. Lichtmant, G. B. Segelg, M. A. Lichtman // *J. Biol. Chem.* – 1981. – **256**. – P. 6148–6154.
15. Low frequency and low intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity / R. Selvam, K. Ganesan, Narayana R. Raju [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – **80**, № 26. – P. 2403–2410.
16. Mishell B. B. *Selected Methods in Cellular Immunology* / B. B. Mishell, S. M. Shiigi // San Francisco; W. H. Freeman and Company. – 1980. – 486 p.
17. Modulation of $[Ca^{2+}]_i$ Signaling Dynamics and Metabolism by Perinuclear Mitochondria in Mouse Parotid Acinar Cells / J. I. Bruce, D. R. Giovannucci, G. Blinder [et al.] // *Biol. Chem.* – 2004. – **279**. – P. 12909–12917.
18. Protein measurement with the Folin phenol-reagent / Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – **193**. – P. 265–275.
19. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // *Anal. Biochem.* – 1969. – **28**. – P. 436–447.

Р. В. Фафула, Н. Э. Личковская, У. П. Ефремова, З. Д. Воробець
 ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ Ca^{2+} -ТРАНСПОРТИРУЮЩЕЙ, Mg^{2+} -ЗАВИСИМОЙ АТФазы ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Резюме

Обнаружено достоверное снижение энзиматической активности Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума в лимфоцитах периферической крови больных ревматоидным артритом по сравнению с практически здоровыми донорами. Показана динамика изменений активности исследуемых энзимов после проведенного лечения больных в стационаре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза, SERCA, PMCA, ревматоидный артрит, лимфоциты.

R. V. Fafula, N. E. Lychkovska, U. P. Yefremova, Z. D. Vorobets
 DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ALTERATIONS OF Ca^{2+} -STIMULATED, Mg^{2+} -DEPENDENT ATPase ENZYME ACTIVITY IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary

It was shown the significant decrease of Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase enzyme activity of lymphocyte plasma and endoplasmic reticulum membranes in patients with rheumatic arthritis in comparison to the practically healthy donors. The dynamics of studied enzyme activities is observed after patients' treatment.

KEY WORDS: Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase, SERCA, PMCA, rheumatoid arthritis, lymphocytes.

Отримано 07.10.11

Адреса для листування: З. Д. Воробець, вул. Донцова, 7, кв. 7а, Львів, Україна.

**ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ДЛЯ ОЦІНКИ КОРЕКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ**

У роботі проведено аналіз результатів визначення рівня ендотеліну-1 в 115 хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Встановлено, що в міру наростання ХСН спостерігається достовірно підвищення рівня ендотеліну-1 в плазмі крові. Комплексне лікування з використанням глутаргіну достовірно знижує рівень ендотеліну-1 в 1,4 раза порівняно з даними до лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, ендотелін-1, глутаргін.

ВСТУП. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є найбільш частою причиною інвалідності та смертності хворих на серцево-судинні захворювання [2]. Частота повторних госпіталізацій протягом 3–6 місяців після виписування зі стаціонару становить від 27 до 47 % випадків [2, 5]. Рівень смертності корелює зі ступенем вираження ХСН і становить, за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, 50 % на рік при ХСН ІV функціонального класу (ФК), 40 % – при ХСН ІІІ ФК і 30 % – при ХСН ІІ ФК.

Зміни ендотеліального гемостазу, фібринолізу та функції тромбоцитів можуть передувати судинним порушенням. У фазу розгорнутих клінічних проявів застійної СН мобілізаційні реакції серцево-судинної системи остаточно втрачають свій компенсаторний фізіологічний зміст і відіграють роль патогенних факторів. Висока активність ангіотензинперетворювального ферменту (кінінази ІІ) в судинній стінці, поряд з підвищеним утворенням ангіотензину ІІ, викликає деградацію брадикініну та опосередковано пригнічує синтез NO. Процес ферментативного утворення NO ендотелієм пригнічується ангіотензином ІІ та ендотеліном-1.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням перебували 140 осіб, репрезентативних за віком і статтю. Серед обстежених було 115 хворих із ХСН з гепаторенальним синдромом, © Є. Х. Заремба, А. С. Беседіна, О. В. Заремба-Федчишин, 2011.

які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному та кардіологічному відділеннях Львівської комунальної клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, серед них 83 (72,17 %) чоловіки і 32 (27,83 %) жінки (середній вік – 63,2 року). У 94 (81,74 %) пацієнтів хронічну серцеву недостатність спричинила ішемічна хвороба серця (ІХС), у 21 (18,26 %) її викликали ревматичні вади серця. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

Згідно з класифікацією хронічної серцевої недостатності Стражеска–Ланга–Василенка (1935), ІІА стадію СН виявлено у 29 (25,22 %) хворих, ІІБ – у 61 (53,04 %), ІІІ – у 25 (21,74 %). У 42 (36,52 %) пацієнтів відзначена артеріальна гіпертензія, 17 (14,78 %) перенесли інфаркт міокарда, у 23 (20,87 %) спостерігалася перманентна фібриляція передсердь.

При лабораторному дослідженні в усіх хворих виявлено підвищення рівня загального білірубину, трансаміназ (АсАТ, АлАТ), креатиніну, сечовини, лактатдегідрогенази (ЛДГ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ) (табл. 1).

Залежно від методу лікування хворих було поділено на дві групи. До 1-ї групи ввійшли 54 особи, які одержували традиційну (базисну) для хворих із хронічною серцевою недостатністю терапію. Усім пацієнтам призначали комбіновану діуретичну терапію. Хворим 2-ї групи (61 особа), крім традиційного лікування, проводили комплексну терапію з внутрішньовенним краплинним введенням глутаргіну (по

Таблиця 1 – Показники функції печінки і нирок залежно від стадії ХСН (M±m)

Показник	Норма	СН ІІА ст.	СН ІІБ ст.	СН ІІІ ст.
Загальний білірубін, мкмоль/л	17,52±1,82	23,74±2,89	25,86±2,43	32,11±3,18
Тимолова проба, од.	3,71±0,28	6,73±0,68	6,98±0,47	8,16±0,74
АсАТ, ммоль/л	0,27±0,03	0,58±0,07	0,62±0,05	0,82±0,07
АлАТ, ммоль/л	0,54±0,06	1,12±0,11	1,20±0,13	1,53±0,14
Сечовина, ммоль/л	5,86±0,53	10,89±1,24	12,6±1,14	13,15±1,24
Креатинін, ммоль/л	0,154±0,02	0,175±0,02	0,247±0,03	0,296±0,04
ШКФ, мл/хв	74,23±6,38	58,94±4,95	55,96±6,03	47,84±3,69
ЛФ, Од/л	272,15±19,46	309,7±21,2	331,2±26,2	427,3±38,5
ЛДГ, Од/л	346,09±23,14	406,2±43,1	458,6±38,4	506,4±43,1
ГГТП, Од/л	57,88±5,33	74,11±6,04	80,53±8,15	94,52±8,49

10 мл 40 % розчину на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на добу протягом 10 днів). Через тиждень переходили на таблеткову форму препарату (по 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Експериментально доведено, що глутаргін зменшує рівень гіперамоніємії, зв'язуючи аміак у нетоксичний глутамін, стимулює знешкоджувальну дію аміаку в циклі синтезу сечовини, попереджує розвиток аміакіндукованого лактатацидозу [4]. Він знижує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, стимулює репаративні процеси в клітинах, підвищує білоксинтезувальну їх функцію, нормалізує обмінні процеси. Встановлено, що при лікуванні глутаргіном збільшується кількість глікогену в клітинах пе-

чінки, що є важливим фактором гепатопротекторної дії [7].

Визначення ендотеліну-1 (ЕТ-1) проводили імуноферментним методом за допомогою набору реактивів виробництва BIG Endothelin-1 (HUMAN) Peninsula Laboratories inc. Division of Bachem. Враховуючи те, що недостатність кровообігу (НК) залежить не тільки від порушення роботи серця, але й від стану периферичних судин, ми проаналізували залежність рівня ендотеліну-1 в плазмі крові хворих на ІХС від ступеня недостатності кровообігу (табл. 2).

Отримані результати, як і дані інших авторів [1, 6], свідчать про участь ЕТ-1 у розвитку недостатності кровообігу. ЕТ-1 сприяє звуженню судин, порушенню функції нирок, пригнічує скоротливість міокарда, керує процесами ремоделювання шлуночків серця і судин [3].

Таблиця 2 – Динаміка рівня ендотеліну-1 у хворих із ХСН у процесі лікування залежно від ступеня недостатності кровообігу

Недостатність кровообігу	Хворі, які отримували:			
	базисну терапію, n=54		базисна терапія+глутаргін, n=61	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІІА ст.	5,5±0,5*	4,8±0,41	5,4±0,42*	3,8±0,37**
ІІБ ст.	6,8±0,6*	5,4±0,52	6,7±0,59*	4,7±0,42**
ІІІ ст.	7,6±0,7*	6,3±0,58	7,7±0,71*	5,5±0,5**

Примітка. * – імовірність різниці порівняно з показниками здорових осіб (p<0,01); ** – (p<0,05); # – (p<0,01) – імовірність різниці порівняно з даними до лікування.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих із хронічною серцевою недостатністю в міру наростання НК спостерігається достовірно підвищення рівня ендотеліну-1 в плазмі крові, що свідчить про компенсаторну реакцію ендотелію відповідно до зниження периферичного кровообігу.

2. Після проведення комплексного лікування з використанням глутаргіну рівень ЕТ-1 знизився в 1,4 раза (p<0,05) порівняно з даними до лікування.

3. Зниження рівня ЕТ-1 після базисної терапії було статистично недостовірним (p>0,05).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Геруш О. В. Роль ендотеліального чинника релаксації – оксиду азоту (ІІ) у механізмі дії тіотріязоліну на нирки / О. В. Геруш, О. Ю. Дудчак, І. В. Геруш // Клін. фармація. – 2004. – 8, № 2. – С. 57–59.

2. Драпкина О. М. Оксид азота и сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Тер. арх. – 2005. – № 11. – С. 62–68.

3. Люсов В. А. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности / В. А. Люсов, Н. В. Теплова // Рус. мед. журн. – 2005. – № 15. – С. 996–998.

4. Марков Х. М. О биорегуляторной системе L-аргинин-оксид азота / Х. М. Марков // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1996. – № 1. – С. 34–39.

5. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, Д. В. Пре-

ображенный, Т. А. Батыралиев [и др.] // Кардиология. – 2005. – Часть I. – № 8. – С. 73–83.

6. Псарева В. Г. Эндотелиальные механизмы сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / В. Г. Псарева // Вестник СумДУ. – 2003. – № 9 (55). – С. 133–137.

7. Heme oxygenase-1 induction by nitric oxide in RAW 264.7 macrophages is upregulated by a cyclooxygenase-2 inhibitor(1) / M. J. Alcaraz, A. Habib, C. Creminon [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – 1526. – P. 13–16.

Е. Ф. Заремба, А. С. Беседина, О. В. Заремба-Федчишин
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 ДЛЯ ОЦЕНКИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Резюме

В работе проведен анализ результатов определения уровня эндотелина-1 в 115 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Установлено, что по мере прогрессирования ХСН достоверно повышается уровень эндотелина-1 в плазме крови. Комплексное лечение с использованием глутаргина достоверно снижает уровень эндотелина-1 в 1,4 раза по сравнению с данными до лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **хроническая сердечная недостаточность, эндотелин-1, глутаргин.**

Ye. H. Zaremba, A. S. Besedina, O. V. Zaremba-Fedchyshyn
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

DETERMINATION OF ENDOTELINE-1 LEVEL FOR ESTIMATION OF ENDOTELIC DYSFUCTION CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Summary

The analysis of endoteline-1 level determination was done in 115 patients with chronic heart failure. It was shown that endoteline-1 level in blood plasma significantly increases with progression of chronic heart failure. Complex treatment with glutargine application decreases endoteline-1 level in 1,4 times in comparison with data before treatment.

KEY WORDS: **chronic heart failure, endoteline-1, glutargine.**

Отримано 07.10.11

Адреса для листування: Є. Х. Заремба, вул. Копальна, 4а, Львів, Україна.

**АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ КАТАБОЛІЗМУ ПУРИНІВ
У КАРЦИНОМАХ ШЛУНКА**

У карциномах шлунка спостерігаються підвищення активності аденозиндезамінази та зниження активності ксантиноксидази. Порівняно з нетрансформованою слизовою оболонкою шлунка такі зміни метаболізму пухлин можуть безпосередньо свідчити про активне використання проміжних продуктів деградації аденілату в "реутилізаційному шляху синтезу пуринових нуклеотидів". У лімфоцитах хворих на рак шлунка активність аденозиндезамінази знижується, це корелює з розвитком дисфункції білих клітин крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак шлунка, лімфоцити, ферменти катаболізму пуринів.

ВСТУП. Для пухлин характерні активація процесів проліферації, зростання питомої ваги нуклеотидів, синтезованих за "реутилізаційним шляхом". Вважаємо перспективною можливість визначення активності аденозиндезамінази (АДА) як ензиматичного тесту контролю змін проліферативної активності тканин. Цей ензиматичний тест легко впроваджується, визнаний придатним для широкого застосування [6].

Метою даної роботи було визначити особливості активності АДА в карциномах шлунка порівняно з активністю ксантиноксидази (КСО), а також у сироватці та лімфоцитах крові, оскільки імунна дисфункція, що виникає в організмі хворих на рак, може бути безпосередньо пов'язана зі змінами активності АДА [7].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Активність аденозиндезамінази визначали в гомогенатах тканин порівняно з активністю ксантиноксидази, а також у сироватці та лімфоцитах крові 44 хворих на рак шлунка (РШ) $T_{3-4}N_{0-x}M_0$ і в контрольній групі, яку склали 33 умовно-здорові людини. Вік обстежених складав 46–60 років. Активність АДА визначали за змінами оптичної щільності при 265 нм на СФ-46 внаслідок дезамінування аденозину до інозину, ксантиноксидази – за вмістом сечової кислоти [1, 2]. Вміст білка в пробі визначали за методом Лоурі. Під час статистичної обробки результатів застосовували програми пакета "MedStat".

© О. М. Бакурова, Б. Г. Борзенко, 2011.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановили, що ферментативна активність у карциномах відрізняється від активності в тканинах слизової оболонки шлунка (СОШ). Так, для пухлин характерні достовірне підвищення активності АДА ((22,56±2,52) нмоль/хв/мг порівняно з (12,23±1,02) нмоль/хв/мг у СОШ; W-критерій Вілкоксона $W=233,0$, $p<0,001$) та, навпаки, зниження активності КСО ((3,56±1,78) нмоль/хв/мг порівняно з (18,05±2,45) нмоль/хв/мг у СОШ; $W=55,0$, $p<0,001$). Якщо припустити, що після утворення інозину на ранніх етапах деградації аденілатів він може активно залучатись до "запасного шляху синтезу пуринів", то це є встановлене паралельно зі змінами активності пухлинної АДА зниження КСО. Дані про зміни активності АДА в сироватці та лімфоцитах крові залежно від статі наведено у таблиці 1.

Ці дані добре узгоджуються з відомостями щодо наявності кореляції між змінами активності АДА в тканинах та сироватці крові [3], що підтверджує можливість дослідження активності АДА в крові як ензиматичного тесту контролю змін проліферативної активності тканин. При порівнянні середніх значень вимірюваної активності АДА у лімфоцитах чоловіків та жінок встановлено статистично значущу відмінність активності залежно від статі ($p<0,001$), що узгоджується з іншими дослідженнями [5]. Паралельно зі зниженням активності ензиму лімфоцитів нами було виявлено зменшення індексу стимуляції лімфоцитів (рис. 1). Останній показник у лімфоцитах хворих на рак знизився

Таблиця 1 – Зміни активності АДА в сироватці та лімфоцитах крові в нормі та при раці залежно від статі, нмоль/хв-мг

Діагноз	Сироватка	Лімфоцити
Контроль, чоловіки, n=18	1,74±0,22	178,38±12,07
РШ, чоловіки, n=30	9,46±2,63**	89,63±3,61*
Контроль, жінки, n=15	1,68±0,22	150,00±10,02
РШ, жінки, n=14	6,28±0,94**	27,17±3,20**

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з контролем.

до $16,38 \pm 2,33$ порівняно з нормою $65,44 \pm 2,40$ ($p < 0,001$).

Це підтверджує відомості про те, що зниження активності АДА в лімфоцитах призводить до дисфункції даних клітин, у тому числі за рахунок зростання до токсичних клітинних рівнів аденозину [4]. Наявність лімфоцитарної дисфункції може сприяти прогресії та метастазуванню раку. Таким чином, зміни активності ферменту в лімфоцитах корелюють з їх функцією, отже, є можливим застосування такого

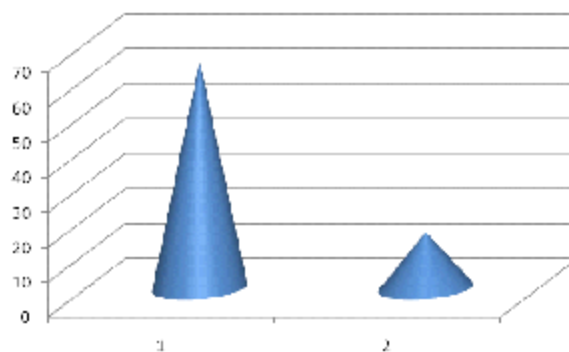


Рис. 1. Індекс стимуляції лімфоцитів у здорових людей та хворих на рак шлунка.

ферментативного тесту лімфоцитарної дисфункції.

ВИСНОВОК. Встановлені зміни активності АДА в тканинах, сироватці та лімфоцитах крові хворих на рак шлунка дозволяють рекомендувати застосування цього ферментативного тесту в комплексі заходів під час моніторингу для визначення активності процесу, контролю ефективності лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакурова О. М. Порушення обміну клітин крові при раці шлунка / О. М. Бакурова, Б. Г. Борзенко, К. О. Миронова // Перспективи медицини та біології. – 2011. – 3, № 1 (додаток). – С. 45–46.
2. Диагностическое значение антиоксидантного статуса при диспластических изменениях слизистой оболочки и раке желудка / Н. В. Бочкарева, Л. А. Коломиец, И. В. Кондакова, С. Л. Стуканов // Биохимия. – 2000. – № 3. – С. 13–16.
3. Adenosine deaminase in saliva as a diagnostic marker of squamous cell carcinoma of tongue / B. Rai, J. Kaur, R. Jacobs, S. C. Anand // Clin Oral Investig. – 2011. – № 15(3). – P. 347–349.
4. Evaluation of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in HIV-seropositive subjects and its

- association with lactate dehydrogenase and protein levels / F. V. Pinheiro, V. C. Pimentel, R. N. Moresco [et al.] // Biomed. Pharmacother. – 2010. – 64(4). – P. 302–305.
5. Oladipo O. O. Adenosine deaminase activity in subjects with normal pregnancy, pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia / O. O. Oladipo, B. B. Afolabi, A. O. Okorodudu / West Afr. J. Med. – 2009. – 28(3). – P. 161–164.
6. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey / P. B. Yildiz, E. E. Yazar, D. Gorgun [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2011. – № 12 (2). – P. 419–423.
7. Sleep and Brain Energy Levels: ATP Changes during Sleep / M. Dworak, R.W. McCarley, T. Kim [et al.] // J. Neurosci. – 2010. – № 3. – P. 9007–9016.

Е. М. Бакурова, Б. Г. Борзенко
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ КАТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ В КАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА

Резюме

В карциномах желудка наблюдаются повышение активности аденозиндезаминазы и снижение активности ксантиноксидазы. По сравнению с нетрансформированной слизистой оболочкой желудка такие из-

менения метаболизма опухолей могут непосредственно свидетельствовать об активном использовании промежуточных продуктов деградации аденилата в "реутилизационном пути синтеза пуриновых нуклеотидов". В лимфоцитах больных раком желудка активность аденозиндезаминазы снижается, это коррелирует с развитием дисфункции белых клеток крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, лимфоциты, ферменты катаболизма пуринов.

О. М. Bakurova, В. Н. Borzenko
M. HORKYI DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE PURINES CATABOLISM ENZYMES ACTIVITY IN STOMACH CANCER

Summary

The cancer activity of adenosine deaminase was increased but activity of xantine oxidase was decreased in comparison with normal mucous. The lymphocytes disorders of purines metabolism correlate with white blood cells dysfunction.

KEY WORDS: cancer, lymphocytes, enzymes of purines catabolism.

Отримано 07.10.11

Адреса для листування: О. М. Бакурова, Донецький національний медичний університет імені М. Горького, просп. Ілліча, 16, Донецьк, 83003, Україна.

**АМІНОКИСЛОТНИЙ ТА МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД ЛЮДСЬКОГО ВОЛОСА
ЗА НОРМИ І ПАТОЛОГІЇ**

Досліджено амінокислотний та мінеральний склад людського волоса за норми та його патологічного випадання. Установлено, що патологічні зміни волоса супроводжуються зниженням вмісту цистину, глутамінової кислоти, треоніну, серину, гістидину, а також таких мінеральних елементів, як цинк, мідь, селен.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: людський волос, амінокислоти, мінеральні елементи.

ВСТУП. В останні роки зростає увага до проблем трихології, зумовлена значною поширеністю алопеції, які у загальній структурі дерматологічних захворювань становлять 3–5 % [2]. Загальновідомо, що волос є продуктом специфічних залоз шкіри – волосяних фолікулів, одних із найскладніших міні-органів людського організму, для яких характерна циклічна діяльність з поступовими змінами періоду активного росту (анаген), апоптозу (катаген) та відносного відпочинку (телоген). Посилення апоптичних процесів у клітинах матриксу волосяної цибулини зумовлює патологічні зміни у коренях волосся і викликає передчасний перехід багатьох фолікулів у фазу катагену і телогену. Ключовими медіаторами таких змін можуть бути цитокіни, гормони, дисбаланс трофічних речовин [1, 3].

Для нормального функціонування волосяного фолікула необхідна достатня кількість пластичних речовин, зокрема амінокислот, а також макро- і мікроелементів. І хоча особливості амінокислотного та мінерального складу волосся були предметом інтенсивних досліджень, проте відомості про їх спектр при посиленій втраті волосся у літературі висвітлено недостатньо, тому і стали предметом наших досліджень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом досліджень були зразки волосся, отримані на умовах анонімності від жінок 35–40-річного віку зі скаргами на його посилене випадання, яких ми поділили, за даними трихограм, як норма (співвідношення волосся у фазі анаген/тело-

ген становило 8:2) та патологія (співвідношення анаген/телоген становило 3,3:4,5). Амінокислотний склад кератину волоса визначали після гідролізу білків на аналізаторі амінокислот AAA T339 (Чехія).

Вміст макро- та мікроелементів визначали за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії на приладі С-115 після попередньої мінералізації методом мокрого озолення.

Результати досліджень опрацьовували статистично з використанням середнього арифметичного, стандартної похибки ($M \pm m$) та достовірного інтервалу для оцінки ступеня вірогідності (p) за допомогою t -критерію Стьюдента. Розбіжності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Амінокислотний склад кератину волоса наведено в таблиці 1.

У результаті проведених досліджень встановлено, що найбільший відсоток у загальній кількості амінокислот припадає на цистин, глутамінову та аспарагінову кислоти, лейцин, треонін, серин та аргінін, а такі амінокислоти, як метіонін, лізин, ізолейцин, фенілаланін і тирозин, становлять лише незначну частку.

Відомо, що для нормального синтезу кератину необхідна достатня кількість сірковмісних амінокислот, які визначають формування таких механічних показників волоса, як міцність та стійкість до дії різноманітних агентів. Показано, що патологія, пов'язана з посиленим випаданням волосся, супроводжується зниженням рівня цистину в 1,3 раза ($p \leq 0,05$). Також у цій групі відзначено вірогідне змен-

шення рівня лейцину в 1,6 раза, треоніну, серину, гістидину та глютамінової кислоти в 1,1 раза. Відповідно, знижується і загальна сума амінокислот.

За умов проведених досліджень у кератині волоса при його підвищеній втраті зростає вміст таких амінокислот, як лізин і тирозин. Що стосується інших амінокислот, то їх вміст в обох групах практично однаковий.

Результати визначення вмісту макро- і мікроелементів у волоссі наведено в таблиці 2. З наведених даних видно, що з мінеральних речовин у волоссі найбільше кальцію. Цей елемент у стрижні волоса перебуває у вигляді солей та іонів кальцію у складі кальцієзв'язувальних білків. Дефекти кальцієвих каналів впливають на структуру десмосом і можуть викликати дистрофічні зміни волосся [4]. Як свідчать результати, наведені в таблиці 2, кількість кальцію у волоссі при його посиленій втраті має тенденцію до зменшення.

Виявлено вірогідне зниження концентрації цинку, міді та селену при патології порівняно з нормою ($p < 0,001$), тоді як концентрація магнію істотно більша, що важко пояснити.

Мікроелементом, нестача якого в організмі також відображається на стані волосся, є залізо. Так, у групі з патологією спостерігається тенденція до зменшення вмісту цього елемента у волоссі.

Очевидно, такі зміни у мінеральному складі волоса можуть бути результатом порушення в організмі балансу мінеральних елементів, тобто співвідношення вільних і зв'язаних катіонів.

ВИСНОВОК. Встановлено відмінності в амінокислотному та мінеральному складі кератину в нормі та при підвищеній втраті волосся, що може бути однією з причин патологічних змін у його структурі.

Таблиця 1 – Амінокислотний склад волоса людини, % ($M \pm m$, $n=3$)

Амінокислота	Норма	Патологія
Лізин	0,98±0,07	3,58±0,25*
Лейцин	7,72±0,10	4,94±0,16*
Валін	5,24±0,22	5,04±0,12
Треонін+серин	17,76±0,11	15,96±0,14*
Ізолейцин	2,97±0,33	2,23±0,12
Фенілаланін	2,95±0,16	3,37±0,14
Тирозин	3,08±0,05	4,42±0,20*
Гістидин	6,35±0,12	5,58±0,19*
Метіонін	0,60±0,09	0,85±0,10
Цистин	13,95±0,17	11,04±0,35*
Триптофан	–	–
Аргінін	7,23±0,16	7,53±0,43
Аспарагінова кислота	5,48±0,31	5,95±0,12
Пролін	–	–
Глутамінова кислота	14,85±0,13	13,86±0,14*
Гліцин	3,42±0,15	3,36±0,16
Аланін	3,18±0,11	2,74±0,22
Сума амінокислот	95,26	90,48

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – статистично вірогідна різниця ($p \leq 0,05-0,001$).

Таблиця 2 – Мінеральний склад волоса людини ($M \pm m$, $n=3-5$)

Елемент	Норма	Патологія
Кальцій, ммоль/кг	142,87±9,61	137,29±6,43
Залізо, ммоль/кг	11,80±1,07	9,96±0,38
Цинк, ммоль/кг	6,15±0,28	4,46±0,54*
Магній, ммоль/кг	3,44±0,28	9,25±0,40*
Мідь, мкмоль/кг	289,25±33,3	169,71±22,5*
Кобальт, мкмоль/кг	50,47±4,69	51,47±1,56
Селен, мкг/г	0,375±0,06	0,195±0,03*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобейко Ю. С. Диференційний підхід до лікування гніздової алопеції з урахуванням клініко-патогенетичного поліморфізму, порушень амінокислотного спектра та імунної системи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Ю. С. Бобейко. – Х., 2004. – 20 с.
2. Солошенко Э. Н. Клинические разновидности алопеций: патогенез, дифференциальная диагностика, терапия / Э. Н. Солошенко // Междунар. мед. журн. – 2009. – **15**, № 1 (57). – С. 102–109.
3. Biology of Human Hair: Know Your Hair to Control It / R. Araujo, M. Fernandes, A. Cavaco-Paulo, A. Gomes // Adv Biochem Engin/Biotechnol. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. – P. 1–23.
4. McMillan J. R. Desmosomes: structure and function in normal and diseased epidermis / J. R. McMillan, H. Shimizu // J. Dermatol. – 2001. – **28**. – P. 291–298.

В. В. Гавриляк

ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ НААН, ЛЬВОВ

АМИНОКИСЛОТНЫЙ И МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ ВОЛОСА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Резюме

Исследовано аминокислотный и минеральный состав волоса человека в нормальном состоянии и при его патологическом выпадении. Установлено, что патологические изменения волоса сопровождаются снижением содержания цистина, глутаминовой кислоты, треонина, серина, гистидина, а также таких элементов, как цинк, медь, селен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **волос человека, аминокислоты, минеральные элементы.**

V. V. Havrylyak

INSTITUTE OF ANIMAL BIOLOGY OF NAAS LVIV

AMINO ACID AND MINERAL COMPOSITION OF HUMAN HAIR IN NORM AND AT ABNORMAL HAIR LOSS

Summary

The changes of amino acids and mineral composition of human hair in norm and at abnormal hair loss were investigated. It was established the most significant changes related to cystine, glutamic acid, threonine, serine, histidine and minerals such as zink, copper, selenium.

KEY WORDS: **human hair, amino acids, mineral elements.**

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: В. В. Гавриляк, вул. Мазепи, 7, кв. 80, Львів, 79068, Україна.

КОМПЛЕКСНА ГЕМОСТАТИЧНА ТЕРАПІЯ РЕЦИДИВНИХ ДИСФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) залишаються серйозною проблемою в гінекологічній практиці. Особливо актуальною вона є сьогодні внаслідок зростання ролі жінок у суспільстві, яка вимагає від них продовження активного життя і стабільної працездатності. ДМК часто зустрічаються у жінок з патологією печінки, тому необхідно до комплексної терапії включати засоби, які мали б хороший лікувальний ефект та мінімальну побічну дію на організм. Нами вивчені результати клінічних, сонографічних, біохімічних досліджень у жінок з рецидивними ДМК на тлі хронічних вірусних гепатитів. Обстежено 45 жінок. Розроблено методіку комплексної терапії із застосуванням транексаму та хепелю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисфункціональні маткові кровотечі, хронічні вірусні гепатити, гемостаз.

ВСТУП. Захворювання, зумовлені гормональним дисбалансом, займають одне з провідних місць, сягаючи, за даними багатьох авторів, 60 % від усієї гінекологічної патології. Дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) заслуговують особливої уваги, оскільки супроводжуються тривалою анемізацією, є однією з основних причин втрати працездатності [1–3]. Незважаючи на значний вибір лікарських засобів, лікувально-профілактичний ефект не завжди достатній, особливо при супутній патології [1–7]. Поєднання ДМК з хронічними вірусними гепатитами (ХВГ) посилює клінічні прояви захворювання, призводить до частих рецидивів з втратою працездатності, що спонукає до пошуку нових ефективних методів лікування цієї патології [3–7].

Метою даного дослідження було вивчити стан системи гемостазу та функції печінки при ДМК на тлі ХВГ, дію транексаму та його вплив на перебіг ХВГ у жінок репродуктивного віку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Нами обстежено 45 жінок з ДМК на тлі ХВГ, яких поділили на дві групи: 1-ша група – 20 жінок, які отримували традиційну терапію; 2-га – 25 жінок, яким проводили запропоноване лікування. Контрольна група – 30 соматично здорових жінок. Традиційну терапію проводили регулоном у по-

єднанні із симптоматичними засобами [1–3]. Запропонована терапія включала антифібринолітичний засіб транексам – 5 мл (250 мг) внутрішньовенно струминно або краплинно на 200 мл 0,9 % хлориду натрію двічі через 6 год, надалі по 1 г 2–4 рази на добу перорально 3–5 днів, антигомотоксичний засіб хепель – по 1,1 мл внутрішньом'язово щоденно 10 днів. Проводили УЗД геніталій, органів черевної порожнини, клінічне дослідження крові, сечі, визначення глюкози, білірубину, холестерину, білка, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), γ -глутаматтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), маркерів гепатитів В, С.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Середній вік жінок склав у 1-й і 2-й групах ($36,2 \pm 2,7$) і ($34,18 \pm 2,3$) року, в контрольній – ($27,6 \pm 2,1$) року. В 11 (55,0 %) пацієток 1-ї групи спостерігався ХВГ В, у 9 (45,0 %) – ХВГ С. У 13 (52,0 %) пацієток 2-ї групи – ХВГ В, у 12 (48,0 %) – ХВГ С. Менорагії мали місце в 17 (85,0 %), метрорагії – у 3 (15,0 %) пацієток 1-ї групи; в 2-й групі – у 21 (84,0 %) та 4 (16,0 %) жінок відповідно. Виявлені ознаки підтверджують літературні дані [1–7]. Рецидиви ДМК поєднувались із загостренням ХВГ у 16 (80,0 %) жінок 1-ї групи та 19 (76,0 %) жінок 2-ї групи. У 12 (60,0 %) хворих 1-ї групи з ДМК проводили повторне

© Л. Є. Лимар, 2011.

діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки. В 2-й групі цей показник склав 2 (8,0 %) жінки. УЗД статевих органів не виявило морфологічних змін. УЗД печінки у фазу ремісії змін не виявило, у фазу загострення відмічались ознаки запалення. Гемоглобін склав (81,2±5,3) г/л; еритроцити – 2,6×10/л±0,4×10/л. У 2-й групі гемоглобін становив (80,4±3,1) г/л; еритроцити – 2,6×10/л±0,3×10/л. Білірубін склав (23,12±2,28) мкмоль/л у жінок 1-ї групи; (24,92±2,47) мкмоль/л у жінок 2-ї групи. Рівень холестерину становив (5,36±1,83) та (5,92±1,93) ммоль/л відповідно. Білок – (48,13±4,73) та (50,26±3,12) г/л. АлАТ – (33,62±2,12) Од/л; АсАТ – (36,12±3,02) Од/л; ГГТ – (43,21±2,16) Од/л; ЛФ – (105,26±12,23) Од/л. У пацієток 2-ї групи АлАТ становила (36,34±2,12) Од/л; АсАТ – (38,31±3,26) Од/л; ГГТ – (44,19±2,38) Од/л; ЛФ – (107,21±14,37) Од/л. Показники контрольної групи були достовірно нижчими від таких у досліджуваних групах. Після лікування в 1-й групі гемоглобін склав (91,6±2,8) г/л; еритроцити – 2,9×10/л±0,3×10/л, у 2-й групі гемоглобін становив (113,8±3,9) г/л; еритроцити – 3,2×10/л±0,4×10/л. Через 6 місяців показники крові в 1-й групі залишалися в межах, як після лікування, в 2-й групі гемоглобін склав (125,4±5,1) г/л; еритроцити

– 3,9×10/л±0,3×10/л. У 2-й групі спостерігались стійка нормалізація показників та відсутність розладів менструації. Протягом року в 12 (55,0 %) пацієток 1-ї групи мали місце рецидиви ХВГ, а в 2-й групі цей показник склав 3 (12,0 %). Досліджувані показники у жінок 1-ї групи підвищувались під час загострення ХВГ та ДМК. Отримані результати відповідають літературним даним [1–3, 5–7]. АлАТ після лікування становила (26,17±2,09) і (18,32±2,17) Од/л у 1-й і 2-й групах; АсАТ – (32,41±2,17) і (21,23±2,21) Од/л; ГГТ – (43,12±2,27) і (43,12±2,27) Од/л; ЛФ – (127,13±11,22) і (99,11±10,16) Од/л. Після лікування у жінок 1-ї групи досліджувані біохімічні показники залишалися підвищеними, у 2-й групі вони нормалізувались, що підтверджувалось відсутністю клінічного загострення ХВГ. Отримані результати відповідають літературним даним [2, 3, 5–7].

ВИСНОВКИ. Проведені дослідження доводять, що використання транексаму та хепелю в комплексній терапії ДМК у жінок з ХВГ дає змогу забезпечити стійку гемостатичну терапію, швидше стабілізувати стан гомеостазу організму, попередити рецидиви ДМК та скоротити тривалість перебування хворих у стаціонарі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Губергриц Н. Б. Эффективность антигемотоксической терапии при сочетании алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, В. Я. Колкина // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1. – С. 3–9.
2. Дубоссарская З. М. Теория и практика гинекологической эндокринологии / З. М. Дубоссарская. – Днепропетровск, 2005. – 409 с.
3. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М., 2001. – 247 с.
4. Радченко В. Г. Основы клинической гепато-

логии / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб., 2005. – 860 с.

5. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К., 2003. – 304 с.

6. Ткач С. М. Применение антигемотоксических препаратов в гастроэнтерологии : метод. рекомендации МОЗ Украины / С. М. Ткач, Б. Н. Марусанчик. – К., 2006.

7. Харченко Н. В. Актуальные вопросы хронических заболеваний печени (избранные лекции шестой нац. шк. гастроэнтерологов, гепатологов) : метод. пособие. – К., 2004. – 123 с.

КОМПЛЕКСНАЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Резюме

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) остаются серьезной проблемой в гинекологической практике. Особенно актуальна она сегодня вследствие возрастания роли женщин в обществе, требующей от них продления активной жизни и стабильной трудоспособности. ДМК часто встречаются у женщин с патологией печени, поэтому необходимо в комплексную терапию включать средства, имеющие хороший лечебный эффект и минимальное побочное действие на организм. Нами изучены результаты клинических, сонографических, биохимических исследований у женщин с рецидивирующими ДМК на фоне хронических вирусных гепатитов. Обследовано 45 женщин. Разработана методика комплексной терапии с использованием транексама и гепеля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфункциональные маточные кровотечения, хронические вирусные гепатиты, гемостаз.

L. Ye. Lyymar

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

COMPLEX HAEMOSTATIC THERAPY OF RECURRENT DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AND CHRONIC VIRUS HEPATITIS

Summary

Dysfunctional uterine bleeding is a serious problem in gynecological practice. It is especially actually today. Women's role increases in society. Active life must be continuing. Ability to work must be stable. The women with dysfunctional uterine bleeding often have liver's pathology, then include to complex therapy effect and safe remedy is necessary. We study the results of clinical, sonographical, biochemical examinations. 45 reproductive age's women with dysfunctional uterine bleeding and chronic virus hepatitis were studied. The method of the complex therapy by using tranexam and hepeel is made.

KEY WORDS: dysfunctional uterine bleeding, chronic virus hepatitis, hemostasis.

Отримано 11.10.11

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

ЗАСТОСУВАННЯ РЕОСОРБІЛАКТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПІЗНІХ ГЕСТОЗІВ

Вивчено вплив комплексного препарату на основі сорбітолу (реосорбілакту) на реологічні та коагуляційні властивості крові, стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з прееклампсією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: реосорбілакт, фетоплацентарний комплекс, прееклампсія, реологічні та коагуляційні властивості крові.

ВСТУП. Пізні гестози – це ускладнення вагітності, яке характеризується зниженням адаптаційних систем організму матері, які забезпечують нормальний розвиток плода. Дуже важливо знати механізм розвитку прееклампсії, оскільки тільки знання ланок патогенезу дозволить призначити адекватне лікування та профілактику розвитку гестозів. Прееклампсія – це мультифакторний патологічний процес. Ключовим моментом розвитку пізніх гестозів є ендотеліальна дисфункція, в основі розвитку якої може лежати декілька причин. Це може бути імунна дезадаптація чи системна запальна реакція [4, 5–7].

Лікування вагітних з пізніми гестозами повинно бути патогенетичним, комплексним, індивідуальним залежно від клінічних симптомів і тяжкості захворювання. При проведенні лікування необхідно проводити корекцію гіповолемії, обмінних процесів, кислотно-лужного балансу, покращувати матково-плацентарний кровобіг [1, 4, 8].

Метою даного дослідження було вивчити зміни гемореологічних показників і стану фетоплацентарного комплексу при застосуванні реосорбілакту в комплексному лікуванні пізніх гестозів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під спостереженням перебували 120 вагітних з прееклампсією різного ступеня тяжкості (основна група), 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Для більш детального виявлення порушень системи згортання крові всім обстеженим проводили тести, які характеризують чотири фази гемостазу: 1 фаза –

протромбіноутворення (кількість тромбоцитів, час згортання за Лі-Уайтом, активований частково тромбопластиновий час (АЧТЧ), швидкість агрегації тромбоцитів (ШАТр)), 2 фаза – тромбіноутворення (протромбіновий індекс (ПІ)), 3 фаза – фібриноутворення (фібриноген, тромбіновий час (ТЧ), антитромбін-III (АТ-III тест)), 4 фаза – посткоагуляційна (етаноловий (ЕТ) і протамінсульфатний тести (ПСТ)), згідно із загальноприйнятими клініко-лабораторними методами [2].

У комплексній оцінці функціонального стану плода враховували результати кардіотокографії (КТГ) і біофізичного профілю плода (БПП). Для оцінки матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку проводили дослідження на ультразвуковому діагностичному приладі Радмір Ultima Pro 30, який оснащено блоком пульсуючої хвилі та функцією кольорового доплерівського картування. Ультразвукове дослідження плода виконували за допомогою апарата Alloca 2000 у динаміці вагітності, починаючи з ранніх її термінів.

Ми вирішили ввести у комплексну терапію пізніх гестозів новий вітчизняний комплексний інфузійний препарат “Реосорбілакт”, враховуючи спектр його фармакологічних властивостей та патогенез прееклампсії. Основними фармакологічно активними речовинами реосорбілакту є сорбітол і натрій лактат. Препарат має реологічні властивості, покращує мікроциркуляцію, зменшує інтоксикацію, стабілізує гемодинаміку, коригує кислотно-лужний стан [1, 3]. Призначали по 250 мл внутрішньовенно краплинно № 5 через день.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналізуючи результати проведених досліджень, слід вказати на стан гіперкоагуляції вже у жінок з фізіологічним перебігом вагітності: гіперфібриногенемія, дещо збільшуються агрегація та адгезивність тромбоцитів, з'являється мізерна кількість розчинних комплексів фібрин мономерів (РКФМ) і продуктів деградації фібриногену (ПДФ). Що стосується показників гемостазу в жінок з ускладненою вагітністю, то виявлено порушення всіх його ланок. У процесі гемостазу важливого значення надають тромбоцитам, які підтримують нормальну структуру і функцію мікросудин, забезпечують утворення первинного тромбоцитарного тромбу при пошкодженні судин. У пацієток основної групи виявлено виснаження тромбоцитарної ланки гемостазу в зв'язку зі ступенем тяжкості преєклампсії: при легкому ступені – $243 \pm 10,2 \times 10^9/\text{л}$, при середньому – $205 \pm 12,3 \times 10^9/\text{л}$, при тяжкому – $153 \pm 11,7 \times 10^9/\text{л}$, тоді як при фізіологічній вагітності цей показник становить $245 \pm 13,0 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Відносно якісних властивостей тромбоцитів слід відмітити, що зі збільшенням ступеня тяжкості преєклампсії достовірно зростають їх агрегація та адгезивність. При легкому ступені преєклампсії агрегація збільшується в 1,3 раза порівняно з показниками фізіологічної вагітності, при середньому – в 2,1 раза, при тяжкому – в 2,6 раза ($p < 0,05$).

У вагітних з преєклампсією було констатовано тільки достовірне зниження АЧТВ, ПІ, АТ-III ($p < 0,05$). Порівняно з цим при наростанні тяжкості гестозу, крім уже описаних порушень, мало місце достовірне підвищення гематокриту ($p < 0,05$), ЕТ ($p < 0,001$) і ПСТ ($p < 0,001$) на фоні більш вираженого зменшення АЧТВ ($p < 0,01$) і вмісту АТ-III ($p < 0,01$). Така картина характерна для вираженої гіперкоагуляції, що

клінічно проявляється високим рівнем акушерських і перинатальних ускладнень.

За даними КТГ, ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода у стадії компенсації до початку лікування відмічали у вагітних основної групи. Це проявлялося зниженням або підвищенням базального ритму, відсутністю акселерацій більше ніж за 40 хв запису, спорадичними децелераціями. Після отриманого комплексного лікування із застосуванням реосорбілакту ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода мали місце у 21 % вагітних з преєклампсією. Після одержаної терапії, за даними ультразвукового дослідження, затримку розвитку плода діагностували на 58,4 % рідше, передчасне дозрівання плаценти – на 69,2 %, гіпоплазію плаценти – на 54,8 %.

В основній групі показники біофізичного профілю до початку лікування були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Після закінчення лікування біофізичний профіль у вагітних з преєклампсією не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$) та зріс порівняно з показниками до початку терапії ($p < 0,05$).

Після отриманого лікування показники матково-плацентарно-плодового кровотоку покращились на 33 %.

ВИСНОВКИ. 1. Реосорбілакт – високо-ефективний препарат для лікування реологічних та коагуляційних порушень крові, фетоплацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією.

2. Реосорбілакт може бути включений у комплексне лікування пацієток з преєклампсією при обов'язковому визначенні осмолярності плазми.

3. Ускладнень та побічних дій при застосуванні реосорбілакту у вагітних не було.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко О. В. Досвід лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією / О. В. Грищенко, І. В. Лахно, О. І. Шевченко // Клін. фармація. – 2003. – 7, № 3. – С. 40–42.
2. Дзісь Є. І. Основи гемостазіології / Є. І. Дзісь, О. Я. Томашевська. – К. : Гідромакс, 2006. – 138 с.
3. Место современных многоатомных спиртов (реосорбилакт, сорбилакт, ксилит) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание) : ме-

тод. рекомендации / под ред. В. И. Черния. – К., 2006. – 42 с.

4. Мозговая Е. В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза : метод. рекомендации / Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова ; ред. Э. К. Айламяян. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. – 44 с.

5. Brockelsby J. C. The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia / J. C. Brockelsby, F. W. Anthony, I. R. Johnson // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – 182, №1. – P. 176–183.

6. Conrad K. P. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia / K. P. Conrad, D. F. Benyo // Am. J. Reprod. Immunol. – 2004. – **37**, № 3. – P. 240–249.

7. Gustaaf A. D. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts / A. D. Gustaaf, B. M. Sibai //

Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – **179**, № 5. – P. 1359–1375.

8. Knight M. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia / M. Knight, I. Duley, D. J. Henderson-Smith // Cochran Data Base System Review. – 2000. – № 2. – P. 492.

И. Н. Маланчин

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ПРИМЕНЕНИЕ РЕОСОРБИЛАКТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЗДНИХ ГЕСТОЗОВ

Резюме

Изучено влияние комплексного препарата на основе сорбитола (реосорбилакта) на реологические и коагуляционные свойства крови, состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с преэклампсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реосорбилакт, фетоплацентарный комплекс, преэклампсия, реологические свойства крови.

I. M. Malanchyn

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

USING OF RHEOSORBILACTUM IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE PREECLAMPSIA

Summary

We have learned the influence of the rheosorbilactum on coagulating properties of blood, feto-placental complex in the pregnant women with preeclampsia.

KEY WORDS: rheosorbilactum, feto-placental complex, coagulating properties of blood.

Отримано 11.10.11

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

**ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ТА ЙОГО ВПЛИВ
НА ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ДИКЛОФЕНАКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Встановлено основні параметри гострої токсичності гідроген сульфїду при його внутрішньочеревному введенні. Показано, що в дозі 3 мг/кг (1/20 від LD₅₀) гідроген сульфїд посилював протизапальний ефект диклофенаку, про що свідчить зростання антиексудативної активності досліджуваного антифлогістика на моделі карагенінового набряку в мишей, і водночас не збільшував показника гострої токсичності диклофенаку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідроген сульфїд, диклофенак, гостра токсичність, карагеніновий набряк.

ВСТУП. Однією з біологічно активних молекул, яка все більше привертає до себе увагу дослідників, є гідроген сульфїд (H₂S). Він бере участь в регуляції судинного тону, скоротливості міокарда, нейротрансмісії, секреції інсуліну тощо [6, 9, 10]. Останнім часом в літературі зустрічаються дані щодо здатності гідроген сульфїду модулювати активність запального процесу. Однак це питання не до кінця з'ясовано, а результати часто протирічать один одному [5, 7]. Залишається невизначеним також вплив цього газотрансмітера на фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Метою даної роботи було дослідити вплив гідроген сульфїду на прояви ексудативного запального процесу та реалізацію антифлогогенної дії диклофенаку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 90 білих нелінійних мишах масою 22–26 г, яких отримали з віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Гостру токсичність (LD₅₀) гідроген сульфїду, диклофенаку та їх комбінації при внутрішньочеревному введенні визначали за експрес-методом Т. В. Пастушенка [2]. Протизапальну дію гідроген сульфїду та його комбінації з диклофенаком (8 мг/кг внутрішньочеревно) визначали на моделі карагенінового набряку, який викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1 % розчину карагеніну ("Sigma", США). Через 3 год (пік розвитку на-

бряку) мишей виводили з досліду шляхом передозування ефіру та проводили вимірювання параметрів, що характеризують антиексудативну активність [1]. Піддослідних тварин поділили на чотири групи по 10 тварин у кожній: щурам 1-ї та 3-ї груп перед початком експерименту 5 днів внутрішньочеревно вводили донор гідроген сульфїду (NaHS·H₂O, "Sigma", США) на фосфатному буфері (рН 7,4); тваринам 2-ї групи 5 днів вводили розчинник в еквівалентних об'ємах; 4-та група була контрольною.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження гострої токсичності гідроген сульфїду, диклофенаку та їх комбінації наведено в таблиці 1.

Було виявлено, що гідроген сульфїд належить до сполук із середньою токсичністю. У тварин, які загинули в ході досліду, спостерігались судоми та порушення дихання. Смерть наставала переважно протягом 1-ї години після введення. У тварин, які вижили, не було виявлено відмінності в споживанні їжі та масі тіла порівняно з контролем і відхилень у поведінці та клінічних симптомів інтоксикації. В подальших дослідженнях впливу H₂S на гостру токсичність диклофенаку, а також на ексудативне запалення та антифлогогенну дію досліджуваного НПЗЗ нами була обрана умовно-терапевтична доза гідроген сульфїду (3 мг/кг), що складає приблизно 1/20 від LD₅₀. Встановлено, що в цій дозі H₂S не збільшував параметри гострої токсичності диклофенаку: LD₅₀

при їх комбінованому застосуванні становив 96,3 мг/кг, тоді як аналогічний показник диклофенаку складав 85,8 мг/кг.

Результати вивчення протизапальної дії досліджуваних сполук (табл. 2) показали, що введення H_2S у вищезазначеній дозі проявило суттєву протизапальну дію, про що свідчить значно менший ступінь набрякості кінцівки в групі мишей, яким вводили H_2S , порівняно з тваринами контрольної групи. Антинабрякова активність цієї сполуки становила 32,3 %. Крім того, нами відмічено, що введення гідроген сульфїду тваринам, які отримали як протизапальний агент диклофенак, посилювало антифлогогенну дію останнього. Так, протинабрякова активність цієї комбінації склала 81,9 %, тоді як диклофенак, який вводили окремо, зменшував ступінь карагенінового набряку лише на 54,9 %.

Виявлена нами протизапальна дія гідроген сульфїду може бути пов'язана з його дозозалежними цитопротекторними, антиапоптотичними властивостями та потужною антиоксидантною дією [3, 4, 8]. Ці механізми зіставляються з патогенезом протизапального ефекту НПЗЗ, що і може бути причиною його синергічної дії на протизапальний ефект диклофенаку. Однак є можливим існування також і інших механізмів впливу цього газотрансмітера на прояви запального процесу.

ВИСНОВОК. Подальші дослідження впливу гідроген сульфїду на інші базові фармакологічні ефекти НПЗЗ, а також на прояви небажаних ефектів препаратів цієї групи дадуть змогу вважати дану біологічно активну молекулу модулятором фармакологічного профілю НПЗЗ.

Таблиця 1 – Середньосмертельні дози гідроген сульфїду, диклофенаку та їх комбінації

Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Кількість тварин, які загинули	LD ₅₀ , мг/кг
NaHS*H ₂ O			
56,2	3	1	60,2 (51,9÷68,6)
63,0	3	2	
66,8	3	2	
Диклофенак			
79,4	3	1	85,8 (78,2÷93,3)
84,0	3	1	
89,0	3	2	
Диклофенак+NaHS*H ₂ O			
89,0 + 3	3	1	96,3 (89,0÷103,6)
94,4 + 3	3	1	
100,0 + 3	3	2	

Таблиця 2 – Антиексудативна активність гідроген сульфїду та його комбінації з диклофенаком у мишей

Група тварин	Препарат	Середня маса кінцівки, мг		Приріст маси, мг	Антиексудативна активність, %
		здорово	набрякла		
1-ша	NaHS*H ₂ O	1118,0±50,5	1494,0±64,9	376,0±57,7*	32,3
2-га	Диклофенак	1100,0±34,2	1350,0±46,5	250,0±40,3	54,9
3-тя	Диклофенак+NaHS*H ₂ O	1100,0±35,7	1200±30,7	100,0±33,2**	81,9
4-та	Контроль	955,0±3,7	1510,0±70,2	555,0±51,9	0

Примітка. * – вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** – вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з диклофенаком.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : ВД "Авіцена", 2001. – С. 292–301.
2. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Т. В. Пастушенко, Л. Б. Марушин, А. А. Жуков, Ю. А. Пилипенко // Гигиена и санитария. – 1985. – № 6. – С. 46–48.
3. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. / S. Jha, J. W. Calvert, M. R. Duranski [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – **295**. – P.801–806.
4. Kimura Y. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mito-

chondria / Y. Kimura, Y. Goto, H. Kimura // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – **12**, № 1. – P. 1–13.

5. Li L. Hydrogen sulphide - a novel mediator of inflammation? / L. Li, M. Bhatia, P. K. Moore // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – **6**, № 2. – P. 125–129.

6. Lowicka E. Hydrogen sulfide (H₂S) – the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // *Pharmacological reports.* – 2007. – **59**. – P. 4–24.

7. Mok Y. Y. Hydrogen sulphide is pro-inflammatory in haemorrhagic shock / Y. Y. Mok, P. K. Moore // *Inflamm. Res.* – 2008. – № 57. – P. 512–518.

8. Reactivity of hydrogen sulfide with peroxyntirite and other oxidants of biological interest / S. Carballal, M. Trujillo, E. Cuevasanta, [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2011. – **50**. – P.196–205.

9. Tan B. H. Hydrogen sulfide: A novel signaling molecule in the central nervous system / B. H. Tan, P. T.-H. Wong, J.-S. Bian // *Neurochemistry International.* – 2010. – № 56. – P. 3–10.

10. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? / R. Wang // *FASEB J.* – 2002. – **16**. – P. 1792–1798.

Н. И. Волощук, И. В. Таран

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ДИКЛОФЕНАКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме

Установлены основные параметры острой токсичности гидроген сульфида при внутрибрюшном введении. Показано, что в дозе 3 мг/кг (1/20 от LD₅₀) гидроген сульфид усиливал противовоспалительный эффект диклофенака, о чем свидетельствует увеличение антиэкссудативной активности исследуемого антифлогистика на модели каррагенинового отека у мышей, и в то же время не увеличивал показателя острой токсичности диклофенака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроген сульфид, диклофенак, острая токсичность, каррагениновый отек.

N. I. Voloshchuk, I. V. Taran

M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ACUTE TOXICITY OF HYDROGEN SULFIDE AND ITS INFLUENCE ON THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF DICLOPHENAC IN EXPERIMENT

Summary

The main parameters of acute toxicity of hydrogen sulfide after intraperitoneal administrations were established. It was shown that hydrogen sulfide in dose 3 mg/kg (1/20 from LD₅₀) increased the antiinflammatory activity of diclophenac on the model of carrageenan edema in mice without influence the acute toxicity of NSAID.

KEY WORDS: hydrogen sulfide, diclophenac, acute toxicity, carrageenan edema.

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: Н. І. Волощук, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВІНБОРОНУ НА ГОСТРУ ТОКСИЧНІСТЬ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЩУРІВ

В експериментах було встановлено, що вінборон зменшував параметри гострої токсичності доксорубіцину в щурів, про що свідчить більший показник LD_{50} при сумісному застосуванні досліджуваних засобів порівняно з LD_{50} при введенні доксорубіцину без корекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра токсичність, доксорубіцин, вінборон, щури.

ВСТУП. Вінборон – вітчизняний лікарський засіб, якому притаманна ціла низка позитивних фармакологічних властивостей (антиоксидантна, антигіпоксична, антиагрегантна, протиішемічна, судинорозширювальна, протиааритмічна, протизапальна, знеболювальна, імуностимулювальна тощо) [4]. Виражена лікувальна дія вінборону доведена на моделях гіпоксичних станів, гострого порушення мозкового кровообігу, експериментального інфаркту міокарда, алкогольної кардіоміопатії [4]. Наявність кардіопротекторних властивостей у вінборону вказує на перспективність його застосування для запобігання кардіотоксичному ефекту антрациклінових антибіотиків, зокрема при доксорубіциновій кардіоміопатії.

Враховуючи позитивні дані попередніх досліджень захисного впливу вінборону на тлі доксорубіцинового пошкодження міокарда [1, 5], це дослідження обрано для визначення впливу вінборону на параметри гострої токсичності доксорубіцину.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент проведено на 36 білих нелінійних щурах обох статей масою 180–220 г, яких було поділено на 6 груп: 1-ша – тварини, які отримали доксорубіцин у дозі 5 мг/кг; 2-га – щури, які отримали доксорубіцин у дозі 8 мг/кг; 3-тя – тварини, які отримали доксорубіцин у дозі 11 мг/кг; 4-та – щури, які отримали доксорубіцин у дозі 14 мг/кг; 5-та – тварини, які отримали доксорубіцин у дозі 17 мг/кг; 6-та – щури, які отримали доксорубіцин у дозі 20 мг/кг. Експери-

ментальне дослідження проводили за методом В. Б. Прозоровського [2] в діапазоні доз доксорубіцину від 5–20 мг/кг маси тіла тварини при одноразовому внутрішньочеревному (в/ч) введенні препарату. Даний інтервал доз було обрано у зв'язку з тим, що, згідно з літературними даними [3], LD_{50} доксорубіцину для щурів при в/ч введенні становить 7,47 мг/кг. Вінборон вводили в/ч за годину до введення доксорубіцину в терапевтично-ефективній дозі 5 мг/кг маси тіла щура, яку запозичили з літератури [4]. Спостереження за тваринами проводили протягом двох тижнів. В експерименті оцінювали летальність та ознаки токсичного впливу досліджуваних препаратів. Тварин виводили з експерименту на 15-ту добу методом декапітації під легким ефірним наркозом.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

В перші 4 доби дослідження у тварин спостерігались загальна слабкість, млявість, сонливість, неохайність, відсутність апетиту, зниження рухової активності в усіх групах. Поступово знижувалась маса тіла щурів, особливо 4–6 груп. Натомість у тварин 1-ї та 2-ї груп протягом двох тижнів спостереження ознаки токсичного впливу препаратів поступово зменшувались: зовнішній вигляд, рухова активність та апетит нормалізувались. Збільшення дози антрацикліну (5-та і 6-та групи) викликало летальні випадки серед щурів уже на 2-гу добу після введення препаратів. Наприкінці першого тижня експерименту певний рівень летальності тварин спостерігався вже у всіх гру-

Таблиця 1 – Вплив вінборону на показники летальності щурів при гострій доксорубіциновій токсичності

Група тварин	Доза доксорубіцину, мг/кг	Кількість тварин, n	Кількість загиблих тварин					Середня летальність, %
			1-ша доба	4-та доба	7-ма доба	10-та доба	14-та доба	
1-ша	5	6	0	0	0	0	0	0
2-га	8	6	0	0	0	1	1	16,7
3-тя	11	6	0	1	2	2	2	33,3
4-тя	14	6	0	1	2	3	4	66,6
5-та	17	6	0	3	4	5	5	83,3
6-та	20	6	0	4	5	5	6	100

пах, окрім 1-ї. Надалі середні показники летальності досягали свого максимуму на 8–9 добу експерименту.

Середню летальну дозу доксорубіцину розраховували на підставі залежності рівня летальності від використаної дози методом

пробіт-аналізу. За допомогою табличних даних відсотки летальності в кожній групі тварин було переведено у пробіти (y), надалі визначено їх вагові коефіцієнти (B) та місця доз (x) із проведенням подальших необхідних розрахунків (табл. 2).

Таблиця 2 – Значення доз та рівня летальності для визначення LD₅₀ доксорубіцину (ДР) у щурів при внутрішньочеревному введенні на тлі дії вінборону за методом В. Б. Прозоровського

Доза ДР, мг/кг	Летальність, %	Місце доз, x	Пробіт, y	Ваговий коефіцієнт, B	xB	x ² B	yB	xyB
5	0	1	3,27	1,6	1,6	1,6	5,23	5,23
8	16,7	1,4	4,05	3,7	5,2	7,3	15	20,98
11	33,3	1,8	4,56	4,6	8,3	15	21	37,76
14	66,6	2,2	5,44	4,6	10	22	25	55,05
17	83,3	2,6	5,95	3,5	9,1	24	20,8	54,15
20	100	3	7,72	1,2	3,6	11	9,26	27,79
Сума				19,2	38	81	96,3	201

Для подальших розрахунків показників LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄ використовували рівняння, що відображає залежність між дозами та пробітами:

$$y = A_0 + A_1 x$$

Коефіцієнти A₀ та A₁ розраховували за такими формулами:

$$A_0 = \frac{(\sum B) - (\sum xB) \times A_1}{\sum B} \text{ та}$$

$$\frac{\sum xB}{\sum B} \times [\sum yB - (\sum xB) \times A_1] + (\sum x^2 B) A_1 = \sum xyB$$

В результаті розв'язання даних рівнянь отримали значення A₀=1,26 та A₁=1,91, що дозволило побудувати графік пробіт – аналізу залежності “летальність–доза”, за допомогою якого знайшли (y), який дорівнював: для LD₁₆ – 4, LD₅₀ – 5, LD₈₄ – 6. Одержані значення дозволили розрахувати за рівнянням y=1,91x+1,26 значення місць доз (x), для LD₁₆=1,44, LD₅₀=1,97 та LD₈₄=2,49, при цьому значення LD₅₀=9,82 мг/кг.

Стандартну помилку (s) значення LD₅₀ визначали за формулою:

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2\sqrt{n}}, s = \pm 4,37 \text{ мг/кг,}$$

де n – число спостережень;

LD₈₄ – доза доксорубіцину, при якій спостерігається летальність 84 %;

LD₁₆ – доза доксорубіцину, при якій спостерігається летальність 16 %.

ВИСНОВКИ. Результати дослідження та проведених розрахунків дозволяють зробити висновок, що LD₅₀ доксорубіцину при одноразовому в/ч введенні його щурам разом з вінбороном складає (9,82±4,37) мг/кг маси тіла тварини. Порівнявши ці дані з даними літератури [3], де LD₅₀ доксорубіцину при в/ч введенні складає 7,47 мг/кг, можна стверджувати, що доза LD₅₀ для доксорубіцину зросла на 31,5 %, що свідчить про зниження токсичності доксорубіцину, яке, напевно, відбулось за рахунок захисної дії вінборону. Отримані результати дослідження вказують на доцільність подальшого визначення захисного впливу вінборону на міокард на тлі гострого доксорубіцинового пошкодження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Іванова Е. Г. Корекція вінбороном показників кардіо- та гемодинаміки при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії / Е. Г. Іванова, І. С. Чекаман, Г. І. Степанюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2 (11). – С. 55–58.
2. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // Фармакол. и токсикол. – 1962. – № 1. – С. 115–119.
3. Состояние системы глутатиона в тканях сердца крыс при острых отравлениях доксорубицином / С. И. Глушков, С. А. Куценко, Т. М. Новикова, В. В. Аксенов // Вопр. онкологии. – 2005. – 51, № 1. – С. 108–112.
4. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун. – Москва–Вінниця : Континент-Крим, 2007. – 243 с.
5. Степанюк Г. І. Вплив вінбороону на розвиток оксидативного стресу при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії за динамікою біохімічних показників / Г. І. Степанюк, Е. Г. Іванова, Н. І. Іванова // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 56–60.

Э. Г. Иванова

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНБОРОНА НА ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ДОКСОРУБИЦИНА У КРЫС

Резюме

В экспериментах было установлено, что винборон уменьшал параметры острой токсичности доксорубицина у крыс, о чем свидетельствует больший показатель LD_{50} при совместном применении исследуемых препаратов по сравнению с LD_{50} при введении доксорубицина без коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсичность, доксорубицин, винборон, крысы.

E. H. Ivanova

M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE RESEARCH OF THE INFLUENCE OF VINBORON ON THE ACUTE DOXORUBICIN TOXICITY IN RATS

Summary

During the experiments it was determined the reducing of doxorubicin toxicity in rats after simultaneous administration with vinboron.

KEY WORDS: toxicity, doxorubicin, vinboron, rats.

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: Е. Г. Іванова, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.

ЗАСТОСУВАННЯ ІОНІВ Ca^{+2} ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ФОТОДИНАМІЧНОГО ЕФЕКТУ В МІКРОБНИХ КЛІТИНАХ

Розроблено методику ефективної направленої корекції активності мікроорганізмів у форматі фотодинамічного ефекту з одночасним усуненням деструктивної дії ультрафіолетового опромінення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фотодинамічний ефект, ультрафіолетове опромінення, мікроорганізми, іонізований кальцій.

ВСТУП. Фотодинамічний ефект на рівні живих клітин виокремився у цінний інструмент дослідження як такий, що відображає еволюційно сформовану здатність живого взаємодіяти з квантами енергії оптичного випромінювання. Дедалі частіше він знаходить використання для направленої зміни властивостей живого об'єкта в біотехнологічних процесах. Зокрема, фотодинамічний ефект у клітинах мікроорганізмів індукують за допомогою ультрафіолетових променів різного спектрального складу, причому чутливість біосистеми до світла часто посилюють шляхом внесення речовини – фотосенсибілізатора [1, 2, 4]. При цьому про досягнення фотодинамічного ефекту роблять висновок за характером деструкції клітин та порушенням її функціональної спроможності. Проте інформативність наведеного методичного підходу часто є недостатньою через суттєві, нерідко незворотні, деструктивні зміни мікробіологічного об'єкта, які відбуваються в ньому внаслідок згубної дії ультрафіолетового випромінювання. В результаті втрачається сама можливість отримання практичного позитивного результату від того чи іншого способу корекції фундаментальних властивостей живої, у даному випадку мікробної, клітини.

Метою даного дослідження було розробити методику ефективної направленої корекції активності мікроорганізмів у форматі фотодинамічного ефекту з одночасним усуненням деструктивної дії ультрафіолетового опромінення.

© О. Б. Кучмак, М. О. Винничук, С. І. Климнюк, В. В. Дем'яненко, Л. Б. Романюк, Т. І. Толокова, 2011.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для реалізації поставленої мети на предметне скло наносили 0,1 мл стандартизованої суспензії одnodенної мікробної культури *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* та 3–4-тижневої культури *Mycobacterium tuberculosis*, змішували з аналогічним об'ємом водного розчину іонізованого електрохімічним шляхом кальцію з концентрацією іонів у межах від $1,5 \cdot 10^{22}/л$ до $2,0 \cdot 10^{22}/л$ включно. Активні іони кальцію отримували безпосередньо перед дослідом електролізом 1 % водного розчину хлориду кальцію в камері із встановленою розділювальною пористою мембраною впродовж 30 хв при постійному електричному струмі 100 мА з використанням вугільних електродів (рис. 1).

Мікропрепарат поміщали на предметний столик мікроскопа, і спостерігали поляризовану флуоресценцію мікроорганізмів упродовж 5 хв. Про ступінь вираження фотодинамічного ефекту робили висновок за зміною швидкості пере-

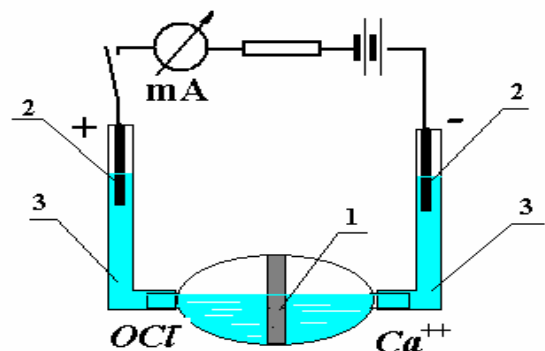


Рис. 1. Схема електрохімічного отримання активних іонів кальцію.

міщень мікробних клітин у мікропрепараті, а також за динамікою яскравості їх флуоресценції у вигляді підйому і спаду світіння на початку й наприкінці спостереження.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У всіх дослідах спостерігали індукцію поляризованим світлом фотодинамічної дії в мікробних клітинах. Прояви фотодинамічного ефекту при цьому мали однотипний характер: відразу після внесення активних іонів до мікробів на склі *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* отримували істотний, хоч і короткотривалий (упродовж 15–20 с), імпульс прискорення рухової активності. Наведений ефект збігався з короткотривалим інтенсивним наростанням яскравості сінних паличок, ешерихій та мікобактерій світіння мікробних клітин без видимих ознак грубих цитодеструктивних змін (рис. 2, 3).

Наведений феномен, на наш погляд, є наслідком того, що при індукції фотодинамічного ефекту поляризованим світлом не відбуваються цитодеструктивні явища іонізації. З іншого боку, поляризоване світло надає можливість візуалізувати мікробіологічний об'єкт безпосередньо в процесі дослідження без застосування хімічних фотосенсибілізаторів. Останнє суттєво підвищує активність мікроорганізму без будь-якого несприятливого впливу на його резистентність з боку енергії квантів оптичного випромінювання. З іншого боку, при цьому має місце відомий цитодинамічний ефект мікроелементів [3]. Наявність останніх у мікрооточенні суттєво впливає на активність живих клітин взагалі, а мікробних у тому числі. Саме це пояснює встановлений факт, з огляду на який внесення до мікробної суспензії іонів кальцію забезпечує регуляторний вплив на фотодинамічний ефект у мікробній клітині.

ВИСНОВКИ. 1. Фотодинамічний ефект на рівні мікробних клітин може ініціюватися по-

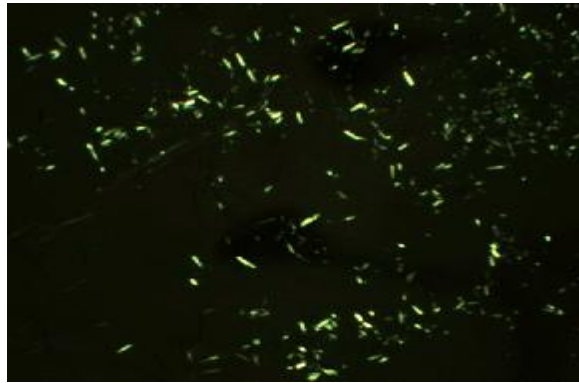


Рис. 2. Поляризована флуоресценція *B. subtilis* у середовищі з активними іонами кальцію: експозиція 30 с. Поляризаційний мікроскоп МС 200: об. х20; ок. х20.

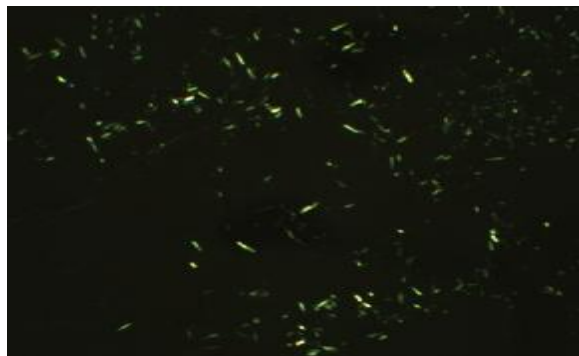


Рис. 3. Поляризована флуоресценція *B. subtilis* у середовищі з активними іонами кальцію: експозиція 300 с. Поляризаційний мікроскоп МС 200: об. х20; ок. х20.

током поляризованого світла у видимому діапазоні спектра.

2. Біологічна активність поляризованого світла відносно мікроорганізмів може суттєво змінюватися за наявності в інкубаційній системі іонів кальцію.

3. Прояви іонної стимуляції фотодинамічного ефекту характеризуються універсальними феноменами у вигляді короткочасної імпульсної стимуляції рухової активності й флуоресцентного світіння клітин без видимих ознак глибоких цитодеструктивних змін.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Красновский А. А. Итоги Науки и Техники. Со-временные проблемы лазерной физики / ред. С. А. Ахманов, В. Б. Черняева. – М. : ВИНТИ, 1990. – Т. 3. – С. 223–254.

2. Красновский А. А. Фотодинамическая регуляция биологических процессов: первичные механизмы [Электронный ресурс] : <http://library.biophys.msu.ru/PDF/3356.pdf>.

3. Оберлис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – СПб. : Наука, 2008. – 544 с.

4. Oxygen radicals in chemistry and biology / [N. I. Krinsky, Ed. W. Bors, M. Sarah, D. Tait]. – Berlin : Walter de Gruyter Co, 1984. – P. 453–464.

О. Б. Кучмак, М. О. Винничук, С. И. Климнюк,
В. В. Демьяненко, Л. Б. Романюк, Т. И. Толокова
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ПРИМЕНЕНИЕ ИОНОВ Ca^{+2} ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА В МИКРОБНЫХ КЛЕТКАХ

Резюме

Разработано методику эффективной направленной коррекции активности микроорганизмов в формате фотодинамического эффекта с одновременным устранением деструктивного действия ультрафиолетового облучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фотодинамический эффект, ультрафиолетовое облучение, микроорганизмы, ионизированный кальций.

O. B. Kuchmak, M. O. Vynnychuk, S. I. Klymnyuk,
V. V. Demyanenko, L. B. Romanyuk, T. I. Tolokova
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

APPLICATION OF IONS OF Ca^{+2} FOR CORRECTION OF PHOTODYNAMIC EFFECT IN MICROBAL CELLS

Summary

The method of effective directed correction of microbial activity according to the photodynamic effect with simultaneous removal of ultraviolet radiation destructive action was proposed.

KEY WORDS: photodynamic effect, ultraviolet radiation, microorganisms, ionized calcium.

Отримано 11.10.11

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

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ L-АРГІНІНУ НА ОКСИДАТИВНІ ПРОЦЕСИ, ВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ФАКТОРИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛІТУ

Показано, що за умов експериментального оцтового коліту в крові щурів спостерігаються зниження вмісту оксиду азоту, активація процесів перекисного окиснення ліпідів, виснаження системи антиоксидантного захисту, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів та прозапальних цитокінів. Виявлено, що L-аргінін позитивно впливає на перебіг захворювання, відновлює функцію судинного ендотелію, сприяє нормалізації процесів ліпопероксидації, антиоксидантного захисту та гуморальних факторів імунітету.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оцтовий коліт, оксид азоту, циркулюючі імунні комплекси, прозапальні цитокіни, L-аргінін.

ВСТУП. Виразковий коліт (ВК) є одним з найбільш розповсюджених гастроентерологічних захворювань, його етіологія і патогенез дотепер залишаються до кінця не з'ясованими, а лікування часто малоефективне [1].

У виникненні коліту, поряд з явищами дисбактеріозу, кишковою дисмоторикою, важлива роль відводиться порушенням факторів імунного захисту, дисбалансу процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантного захисту (АОЗ) та порушенням мікроциркуляції.

Серед патогенетичних факторів ВК важливого значення надають імунopatологічним реакціям [2]. Відомо, що між показниками імунітету і біохімічними процесами є патогенетичний зв'язок, а саме активація процесів ПОЛ та пригнічення системи АОЗ значно погіршують стан системи імунного захисту організму [4].

Отже, недостатнє вивчення механізмів виникнення та розвитку ВК робить актуальними подальше дослідження аспектів патогенезу і пошук ефективних лікарських засобів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях середньою масою 150–200 г відповідно до прийнятих етичних норм роботи з лабораторними тваринами. Виразковий коліт моделювали шляхом перректального введення 1 мл 4 % оцтової кислоти. Дослі-

© О. П. Хаврона, 2011.

дження проводили на 2-й день розвитку патологічного стану, декапітацію виконували на тлі уретанового знеболювання. Всіх тварин поділили на три групи: контрольну групу склали 15 інтактних щурів; до 2-ї групи ввійшли 20 щурів з модельованим оцтовим колітом; до 3-ї – 15 тварин, яким на фоні коліту вводили L-аргінін у дозі 100 мг/кг. Об'єктом дослідження була сироватка крові. Вміст стабільного метаболіту оксиду азоту (NO₂⁻) визначали за методом L. C. Green, A. V. David [10]. Інтенсивність процесів ліпопероксидації оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів за методом Р. А. Тімірбулатова і Є. І. Селезньова [8]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом С. Чеварі [9], каталази – за методом М. А. Королюка [7], вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методом Л. Є. Лаповець та Б. Д. Луцик [6], рівень ІЛ-1β – за допомогою ІФА. Одержані результати статистично опрацьовано за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень показали зниження вмісту NO у 2,8 раза порівняно з контрольною групою (табл. 1), що свідчить про порушення функції судинного ендотелію з пригніченням механізмів вазодилатації. За літературними даними [3, 12], недостатнє утворення NO сприяє порушенню мото-

рики шлунково-кишкового тракту та розвитку в ньому запального процесу.

Під час аналізу показників ПОЛ у крові при оцтовому коліті було виявлено підвищений у 2,2 раза рівень ТБК-активних продуктів. Підвищення їх у крові призводило до зміни структури біологічних мембран, збільшення їх проникності та в'язкості, посилення кишкової моторики та порушення процесів травлення в товстій кишці [11]. Накопичення шкідливих продуктів ПОЛ супроводжувалося пригніченням активності системи АОЗ у вигляді зниженої активності СОД – у 2,3 раза, каталази – в 1,7 раза, що можна розцінити як захисну реакцію організму на підвищення вмісту продуктів ПОЛ.

Посилення процесів ліпопероксидації призводило до порушення функції імунної системи, що проявлялось збільшенням кількості патогенних ЦІК у 2,9 раза. Відомо, що зміни в складі клітинних мембран внаслідок негатив-

ного впливу підвищеної кількості пероксидів ліпідів викликали порушення функції імунної системи. ЦІК здатні уражати клітинні біомембрани, що призводить до оксидативного стресу [5]. Розвиток коліту супроводжувався значним збільшенням у сироватці крові рівня прозапального цитокіну – ІЛ-1 β у 2,5 раза. Підвищуючи експресію молекул на поверхні імунних клітин і судинного ендотелію, ІЛ-1 β здатний активувати хемотаксис і адгезію лейкоцитів, що відіграє важливу роль у механізмах пошкодження слизової оболонки товстої кишки при виразковому коліті [2, 13].

Застосування L-аргініну позитивно впливало на процеси ПОЛ–АОЗ. Зменшувався вміст ТБК-активних продуктів – у 1,6 раза, зростала активність СОД – в 1,8 раза, каталази – в 1,2 раза. Вміст ЦІК знизився у 2,3 раза, а рівень ІЛ-1 β – у 2 рази (всі дані при лікуванні відносно групи тварин з модельованим колітом).

Таблиця 1 – Активність процесів ПОЛ–АОЗ, вміст NO та факторів імунного захисту

Досліджуваний показник	Контроль	Оцтовий коліт	Оцтовий коліт+L-аргінін
ТБК-реагуючі сполуки, мкмоль/мл	12,01 \pm 0,40	26,42 \pm 0,15**	16,51 \pm 0,29*
СОД, мкмоль/хв·мл	3,21 \pm 0,69	1,39 \pm 0,09*	2,50 \pm 0,12*
Каталаза, мкмоль/хв·мл	84,35 \pm 3,99	49,62 \pm 4,15*	59,54 \pm 2,34*
NO $_2^-$, мкмоль/л	5,84 \pm 0,36	2,08 \pm 0,15*	4,57 \pm 0,24*
ЦІК, ООГ/мл	0,569 \pm 0,114	1,650 \pm 0,090*	0,717 \pm 0,121*
ІЛ-1 β , пг/мл	15,6 \pm 0,81	39,04 \pm 0,57**	19,52 \pm 0,24*

Примітка. * – p>0,05; ** – p>0,001.

ВИСНОВКИ. При експериментальному коліті у крові щурів виявлено порушення в системі ПОЛ–АОЗ, які свідчать про біохімічні зміни на клітинному рівні, деформацію та пошкодження клітинних біомембран і судин, що збільшує їх проникність з подальшим порушенням клітинного травлення та посиленням запального процесу при коліті. Відзначене підви-

щення рівня патогенних ЦІК та ІЛ-1 β може сприяти посиленню судинного тону, погіршенню мікроциркуляції, гіпоксії та розвитку оксидативного стресу. Спостерігали позитивний вплив L-аргініну на досліджувані процеси, що вказує на можливість застосування цього препарату в комплексній терапії коліту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. – М. : Триада, 2002. – 127 с.
2. Береза Н. М. Цитокини і їх застосування у лікуванні неспецифічного виразкового коліту / Н. М. Береза, О. О. Крилова // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. – № 2. – С. 39–44.
3. Гріднева С. В. Роль окису азоту і процесів ліпопероксидації у розвитку хронічного невиразкового коліту / С. В. Гріднева // Сучасна гастроентерол. – 2003. – № 2 (12). – С. 43–46.
4. Звягинцева Т. Д. Коррекция нарушенной антиокислительного гомеостаза и иммунной реактив-

ности организма у больных хроническим неспецифическим колитом / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гріднева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 158.

5. Крилова О. О. Зміни імунного статусу при хворобі Крона і неспецифічному виразковому коліті та ефективність імунокорекції / О. О. Крилова // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. Шупика. – К., 2003. – Вип. 12. – С. 327–334.

6. Лаповець Л. Є. Лабораторна імунологія / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик. – К., 2004. – С. 132.

7. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

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

9. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10.

10. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and (1515) nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. V. David // Anal. Biochem. – 1982. – **126**. – P.131–138.

11. Kruidenier L. Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease-Radicals or ridiculous / L. Kruidenier, H. W. Verspaget // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2002. – **16**, № 12. – P. 1997–2015.

12. Reifen R. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model / R. Reifen, Z. Matas, L. Zeidel // Digestive Diseases and Sciences. – 2000. – **9**, № 45. – P.1820–1827.

13. Van Bodegraven A. A. Baak Hemostatic imbalance in active and quiescent ulcerative colitis / A. A. Van Bodegraven, M. Schoorl, J. P. A // American J. of Gastroenterology. – 2001. – **96**, № 2. – P. 487–493.

О. П. Хаврона

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ L-АРГИНИНА НА ОКСИДАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДА АЗОТА И ФАКТОРЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

Резюме

Показано, что при экспериментальном уксусном колите в крови крыс наблюдаются снижение содержания оксида азота, активация процессов липопероксидации, истощение системы антиоксидантной защиты, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов. Выявлено, что L-аргинин положительно влияет на течение заболевания, восстанавливает функцию сосудистого эндотелия, способствует нормализации процессов липопероксидации, антиоксидантной защиты и гуморальных факторов иммунитета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: уксусный колит, оксид азота, циркулирующие иммунные комплексы, провоспалительные цитокины, L-аргинин.

O. P. Khavrona

DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF L-ARGININE ON OXIDATIVE PROCESSES, NITRIC OXIDE CONTENT AND FACTORS OF IMMUNE DEFENSE IN BLOOD OF THE RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL COLITIS

Summary

Under conditions of experimental acetic acid-induced colitis in rats we showed the decreased content of nitric oxide in blood, activation of the processes of peroxide oxidation of lipids, the decrease of the antioxidative defense system, increase of the level of the immune circulating complexes and proinflammatory cytokins. We evaluated that L-Arginine has a positive influence on the course of the disease, renews the function of the vascular endothelium, induces the normalisation of lipoperoxidation processes and antioxidative defense as well as the factors of the humoral immunity.

KEY WORDS: acetic acid-induced colitis, nitric oxide, immune circulating complexes, proinflammatory cytokins, L-Arginine.

Отримано 11.10.11

Адреса для листування: О. П. Хаврона, вул. Сорочинська, 8, кв. 40, Львів, 79058, Україна.

**ВПЛИВ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ФОСФОРОРГАНІЧНИХ ПЕСТИЦИДІВ
НА ОБМІН БІЛКІВ В УРАЖЕНИХ БІЛИХ ЩУРІВ**

Досліджено хронічний вплив плумбум ацетату, купрум сульфату, гліфосату та їх поєднаної дії на показники білкового обміну. Доведено, що дані токсиканти зменшують вміст загального білка, сечовини в крові уражених тварин, порушують активність амінотрансфераз.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: плумбум ацетат, купрум сульфат, гліфосат, обмін білків, хронічний вплив, щури.

ВСТУП. Важкі метали належать до найпоширеніших і найтоксичніших речовин, які, потрапляючи в атмосферу, призводять до погіршення екологічного балансу та забруднення навколишнього середовища. Для цих ксенобіотиків характерні пряма дія на молекули-мішені й утворення вторинних, більш токсичних сполук, які викликають порушення цілої низки обмінних процесів [7].

Не менш токсичними є фосфорорганічні сполуки, які широко використовують у сільсько-господарстві як пестициди. Сучасні пестициди – це складні синтетичні сполуки, токсичні не лише для об'єктів застосування, а й для людини і фауни. При потрапленні в організм, крім прямої токсичної дії, вони можуть викликати побічні хвороботворні явища. Гліфосат (фосфонометил-гліцин) – один з найбільш застосовуваних у світі неселективних гербіцидів системної дії, який вважається малотоксичним і належить до третього класу токсичних речовин [2, 4, 6]. Однак існують дані [9], що він, як і всі фосфорорганічні сполуки, впливає на нервову та серцево-судинну системи, підвищує артеріальний тиск, тому доцільним є дослідження впливу солей важких металів та гліфосату на обмінні процеси в організмі.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для вивчення особливостей дії плумбум ацетату, купрум сульфату, гліфосату, а також їх поєднаної дії використовували білих статевозрілих безпо-

© Я. І. Гонський, Є. Б. Дмухальська, М. І. Куліцька, 2011.

родних щурів-самців масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Хронічне ураження викликали шляхом 30-денного внутрішньошлункового введення щурам водного розчину плумбум ацетату в дозі 11 мг/кг маси тіла ($1/20 LD_{50}$), купрум сульфату в дозі 13 мг/кг маси тіла ($1/20 LD_{50}$), гліфосату в дозі 250 мг/кг маси тіла ($1/20 LD_{50}$) [3]. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість дистильованої води.

Усіх піддослідних тварин було поділено на такі групи: 1-ша – інтактні (контрольні); 2-га – уражені купрум сульфатом; 3-тя – уражені плумбум ацетатом; 4-та – уражені гліфосатом; 5-та – поєднане ураження купрум сульфатом, плумбум ацетатом та гліфосатом.

Декапітацію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом на 1-шу добу після 30-денного введення отрут. Утримування щурів та експерименти проводили відповідно до науково-практичних рекомендацій та положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей [5].

Вплив ксенобіотиків на білковий обмін в організмі уражених щурів оцінювали за вмістом у крові загального білка, сечовини, молекул середньої маси (МСМ) та активністю аланін-амінотрансферази (АлАТ) та аспартатаміно-трансферази (АсАТ) [8]. Отриманий нами цифровий матеріал піддавали статистичному аналізу з використанням t-критерію Стьюдента [1]. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму "Excel" (Microsoft).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як показали наші дослідження (табл. 1), за дії купрум сульфату, плумбум ацетату, гліфосату та їх комбінації на щурів спостерігались істотні зміни показників білкового обміну. Так, вміст ендogenous компонентів МСМ перебував на підвищеному рівні в усіх групах уражених тварин (табл. 1), найвищий рівень МСМ мав місце в щурів за поєднаної дії ксенобіотиків. У плазмі крові щурів цієї групи вміст МСМ₁ зріс в 1,5, а МСМ₂ – в 1,7 раза. За дії ксенобіотиків спостерігались пригнічення синтезувальної функції печінки та порушення проникності плазматичних мембран, про що свідчили зростання вмісту залишкового азоту, підвищення активності амінотрансфераз, зменшення вмісту загального білка та сечовини. Ці показники зазнали порушень в усіх групах піддослідних тварин. Так, вміст сечовини за дії купрум сульфату зни-

звився в 1,28, плумбум ацетату – в 1,48, гліфосату – в 1,19, їх поєднання – в 1,71 раза. Одноразово зі зменшенням сечовини зростала концентрація залишкового азоту в плазмі крові уражених щурів, при дії купрум сульфату вона становила 125,9 %, плумбум ацетату – 137,7 %, гліфосату – 150,5 %, їх поєднання – 164,2 % від рівня контролю (інтактні тварини). Активність амінотрансфераз була найвищою в плазмі крові тварин за поєднаної дії плумбум ацетату, купрум сульфату, гліфосату і зросла в 3,6 раза для АлАТ та в 2,7 раза для АсАТ від рівня інтактних тварин.

Отже, одержані дані, ймовірно, вказують на зниження білокотворювальної функції печінки, посилення катаболічних процесів та порушення проникності клітинних мембран, що супроводжується наростанням ендogenous інтоксикації організму.

Таблиця 1 – **Зміни показників білкового обміну в крові щурів, уражених плумбум ацетатом, купрум сульфатом, гліфосатом та за їх поєднаної дії (M±m, n=6)**

Показник	Група тварин				
	інтактні	ураженні			
		CuSO ₄	(CH ₃ COO) ₂ Pb	гліфосат	поєднана дія
Сечовина, ммоль/л	6,84±0,20	5,34±0,28*	4,61±0,30*	5,72±0,32*	4,00±0,42*
Загальний білок, г/л	73,2±3,1	69,9±3,9*	51,5±3,6*	52,6±2,4*	49,1±1,8*
МСМ ₁ , ум. од.	0,378±0,011	0,425±0,017*	0,474±0,011*	0,418±0,012*	0,584±0,010*
МСМ ₂ , ум. од.	0,055±0,007	0,074±0,011	0,086±0,005*	0,074±0,005*	0,095±0,005
АлАТ, мкмоль/(г білка·год)	4,80±0,41	12,53±0,88*	15,62±1,01*	10,77±0,81*	17,34±1,90*
АсАТ, мкмоль/(г білка·год)	5,63±0,83	8,31±0,82*	11,71±1,21*	9,58±1,38*	15,28±1,12*
Залишковий азот, ммоль/л	21,2 ±1,2	26,7±1,8*	29,2±2,1*	31,9±2,3*	34,8±1,9*

Примітка. * – зміни достовірні відносно інтактних тварин (p<0,05).

ВИСНОВКИ. 1. Хронічна 30-денна інтоксикація купрум сульфатом, плумбум ацетатом та гліфосатом у допорогових дозах (1/20 DL₅₀) супроводжується порушенням білоксинтезувальної функції печінки. На це вказує достовірно зниження концентрації загального білка плазми крові в усіх групах уражених щурів.

2. Поєднана дія гліфосату і солей міді й свинцю спричиняє підвищення активності АсАТ та АлАТ, розклад білків з порушенням знешкодження кінцевих продуктів їх обміну, про що свідчать із зростання вмісту залишкового азоту та зниження концентрації сечовини в плазмі крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биметрия / под ред. Г. Ф. Ланкина. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.87.1.002. – К., 1998. – 181 с.
3. Губский Ю. И. Химические катастрофы и экология / Ю. И. Губский, В. Б. Долго-Сабуров, В. В. Храпак. – К. : Здоров'я, 1993. – 224 с.
4. Доповнення до переліку пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні.

5. Кожем'якіна Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота з ними / Ю. М. Кожем'якіна, О. С. Хромова, М. А. Філоненко. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
6. Кузнецова Е. М. Глифосат: поведение в окружающей среде и уровни остатков / Е. М. Кузнецова, В. Д. Чміль // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 1. – С. 87–95.

7. Курант В. З. Роль білкового обміну в адаптації риб до дії іонів важких металів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. біол. наук / В. З. Курант. – К., 2003. – 43 с.

8. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / под ред.

В. С. Камышникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.

9. Фітофармакологія [М. Д. Євтушенко, Ф. М. Марютін, В. П. Туренко та ін.]. – К. : Вища освіта, 2004. – 432 с.

Я. И. Гонский, Е. Б. Дмухальская, М. И. Кулицкая

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ВЛИЯНИЕ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ НА ОБМЕН БЕЛКОВ В ПОРАЖЕННЫХ БЕЛЫХ КРЫС

Резюме

Исследовано хроническое влияние свинца ацетата, меди сульфата, глифосата и их совместного действия на показатели белкового обмена. Доказано, что данные токсиканты уменьшают содержание общего белка, мочевины в крови пораженных животных, нарушают активность аминотрансфераз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: свинца ацетат, меди сульфат, глифосат, обмен белка, хроническое влияние, крысы.

Ya. I. Honskyi, Ye. B. Dmukhalska, M. I. Kulitska

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

EFFECT OF HEAVY METAL SALTS AND PHOSPHORORGANIC PESTICIDES ON THE PROTEINS METABOLISM IN AFFECTED WHITE RATS

Summary

It was researched the chronic effects of lead acetate, copper sulfate, glyphosate and their combination on the protein metabolism indices. It was shown that these toxicants decreased content of total protein and urea, changes activity of aminotransphrases in the blood of affected animals.

KEY WORDS: lead acetate, copper sulfate, glyphosate, protein metabolism, chronic effects, rats.

Отримано 11.10.11

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

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЕРИТРОЦИТАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ ХЛОРПІРИФОСУ

Проведено дослідження впливу хлорпірифосу при його надходженні в організм щурів через шкіру на основні показники системи антиоксидантного захисту в еритроцитах. Встановлено, що за умов хронічної дії протягом одного місяця хлорпірифос викликає дозозалежні зміни цих показників у еритроцитах щурів, зокрема зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хлорпірифос, перекисне окиснення ліпідів, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід.

ВСТУП. Фосфорорганічні сполуки, зокрема ті, що входять до складу багатьох пестицидів, деяких засобів побутової хімії, використовуються у промисловості, при потраплянні в організм навіть у незначних концентраціях можуть бути дуже небезпечними для здоров'я людини. Однією з найтоксичніших фосфорорганічних речовин, яку широко застосовують в Україні, є хлорпірифос (*O,O*-Діетил-*O*-3,5,6-трихлор-2-піридилфосфоротіоат, $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$). Він інгібітор ацетилхолінестерази, яка відіграє важливу роль у передачі нервового імпульсу. Встановлено, що хлорпірифос може негативно діяти на проліферацію, диференціацію нервових клітин, формування синапсів. Крім нейротоксичної дії, доведено також його шкідливий вплив на імунну та репродуктивну системи організму. Поряд із цим, останнім часом у науковій літературі з'явилось багато повідомлень про те, що отруєння організму хлорпірифосом може індукувати оксидативний стрес, який може бути одним із молекулярних механізмів токсичності [6–8]. Оксидативний стрес також вважають одним із важливих факторів нейродегенеративних захворювань, зокрема синдромів Паркінсона та Альцгеймера, бокового аміотрофічного склерозу, епілепсії, розсіяного склерозу.

Наші попередні дослідження [4, 5] підтвердили нейротоксичну дію хлорпірифосу і те, що отруєння ним спричиняє оксидативний стрес

© Ю. Т. Салига, Н. І. Талоха, О. М. Стефанишин, З. І. Сав'як, Г. Р. Будзан, 2011.

у клітинах різних відділів головного мозку щурів. Такі результати спонукають до ширшого вивчення впливу даного токсиканта на показники системи антиоксидантного захисту різних тканин організму, в тому числі крові. Маловивченими залишаються питання щодо відмінностей токсичної дії хлорпірифосу за різних шляхів його надходження в організм і тривалості впливу. У зв'язку з цим, метою даної роботи було провести порівняльний аналіз ключових показників системи антиоксидантного захисту в еритроцитах щурів, інтоксикованих хлорпірифосом шляхом його хронічного проникнення в організм через шкіру.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на білих лабораторних щурах лінії Вістар масою 120–180 г, яких утримували в умовах віварію на збалансованому раціоні з необмеженим доступом до питної води. Експерименти виконували відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Було сформовано три групи (одну контрольну (К) і дві дослідні (Д)) тварин по 5 щурів у кожній. Протягом місяця тварин груп Д1 і Д2 щоденно піддавали дії хлорпірифосу шляхом занурення хвоста у розчин цієї речовини відповідної концентрації протягом 3 хв. У контрольній групі замість хлорпірифосу використовували дистильовану воду. Вихідним розчином хлорпірифосу слугував комерційний препарат "Дурс-

бан” з концентрацією діючої речовини 480 г/л. Для експериментів препарат розводили у 5 (Д1) і 50 (Д2) разів.

Кров, отриману після декапітації тварин, збирали у пробірки з гепарином, відділяли плазму, а еритроцити тричі промивали 0,9 % NaCl, центрифугуючи суспензію клітин при 3000 г впродовж 10 хв. У гемолізатах, одержаних шляхом трикратного заморожування–розморожування водних суспензій еритроцитів, визначали активність каталази (КАТ), супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), а також вміст малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон’югатів.

Активність супероксиддисмутази (1.15.1.1) визначали за методом Є. Є. Дубініної та ін. [1], який ґрунтується на відновленні супероксидними аніонами нітросинього тетразолію до нітроформазону. Вимірювання інтенсивності поглинання світла продуктом відновлення проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм. Активність каталази (1.11.1.6) визначали за ступенем розкладу цим ферментом пероксиду водню і його здатністю утворювати із солями молібдату кольоровий комплекс з максимальним поглинанням світла при довжині хвилі 410 нм [3], активність глутатіонпероксидази (1.11.1.9) – за швидкістю окиснення глутатіону при наявності гідроперексиду третинного бутілу, вміст малонового діальдегіду – за методом Е. М. Коробейникової [2], в основі якого лежить реакція між МДА і тіобарбітуровою кислотою (ТБК), яка при високій температурі й кислому середовищі перебігає з утворенням триметинового комплексу, що містить одну молекулу МДА і дві молекули ТБК. Концентрацію білка визначали за методом Лоурі.

Одержані результати обробляли статистично за допомогою комп’ютерної програми “OriginPro 8” з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За нормального функціонування організму в тканинах підтримується динамічна рівновага між про- та антиоксидантною системами. Стабільний рівень активних форм кисню (АФК) забезпечується системою антиоксидантного захисту. Порушення метаболічної рівноваги в бік збільшення генерації АФК і зменшення активності ферментів цієї системи за дії токсичних чинників, зокрема інтоксикації організму хлорпірифосом, призводять до розвитку оксидативного стресу, що проявляється значною стимуляцією процесів пероксидації біомолекул та

інгібуванням активності ферментів антиоксидантного захисту. Про активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в еритроцитах за дії хлорпірифосу свідчить значне підвищення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ. З метою оцінювання інтенсивності процесів ПОЛ найчастіше проводять кількісне визначення малонового діальдегіду. Результати проведених нами досліджень вказують на достовірне ($p < 0,05$) зростання вмісту МДА та гідроперексидів ліпідів у гемолізатах еритроцитів щурів груп Д1 та Д2 (58 і 34 % відповідно) порівняно з контролем (рис. 1). Збільшення вмісту дієнових кон’югатів було менш вираженим і становило, відповідно, 25 і 17 % ($p < 0,05$).

Асоціація металів змінної валентності з молекулами білків індукуює каталізовану металом окисну модифікацію в тій частині поліпептиду, яка бере участь у його зв’язуванні. За таким механізмом здійснюється окисна модифікація низки ферментів, зокрема каталази, СОД, ацетилхолінестерази тощо, що містять в активному центрі іони металів змінної валентності. Існують припущення, що фосфорорганічні сполуки беруть участь у вищевказаному процесі, що може бути одним із важливих біохімічних механізмів ураження клітин за дії цих речовин.

Підвищення вмісту проміжних та кінцевих продуктів пероксидації біомолекул у тканинах тварин за дії хлорпірифосу безпосередньо свідчить про генерацію активних форм кисню під час розвитку оксидативного стресу і порушень ферментативної ланки у системі антиоксидантного захисту, зменшуючи її стійкість та буферну ємність. У механізмі регуляції вільнорадикальних та пероксидних процесів ключову роль відіграють такі ферменти, як СОД, КАТ і ГП. Найважливішим елементом системи антиоксидантного захисту організму є саме СОД – фермент, який складається з двох субодиниць із загальною молекулярною масою 32 кДа. СОД здійснює реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів та перетворює їх на менш реакційноздатні молекули – H_2O_2 . Тому відмінності в активності цього ферменту характеризують глибину тканинного ураження та порушення метаболізму, зумовлених оксидативним стресом. Одержані нами дані щодо активності СОД свідчать (рис. 2) про те, що посилення вільнорадикальних процесів супроводжується вірогідним зниженням активності ферменту в еритроцитах (на 48 % у тварин групи Д1 і на 30 % у щурів групи Д2). Аналогічні зміни ми спостерігали стосовно ГП еритроцитів – ферменту, який також є одним з основних показників антиоксидантного ста-

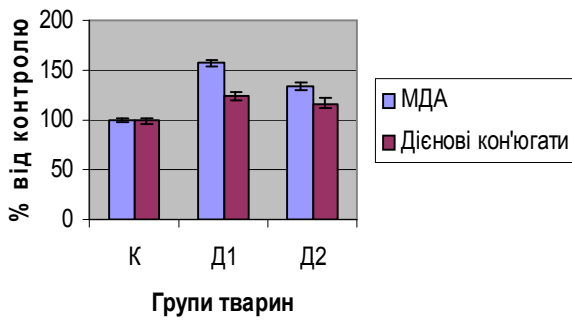


Рис. 1. Вплив різних доз хлорпірифосу на вміст продуктів ПОЛ в еритроцитах щурів.

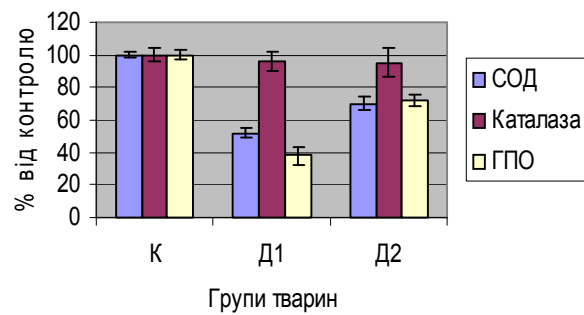


Рис. 2. Вплив різних доз хлорпірифосу на активність ферментів антиоксидантної системи в еритроцитах щурів.

тусу організму і виконує функцію інактивації перекису водню та пероксидних радикалів, захищаючи тим самим клітинні мембрани від дестабілізації (рис. 2). Разом із тим, активність каталази, що розщеплює пероксид водню, у наших дослідженнях не зазнавала достовірних змін (рис. 2).

ВИСНОВКИ. 1. Щоденний вплив на організм щурів хлорпірифосу протягом одного місяця за умов його проникнення через шкіру призводить до достовірного зниження актив-

ності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, зростання вмісту малонового діальдегіду і гідроперекисів ліпідів у гемолізатах еритроцитів щурів.

2. Одержані результати загалом підтверджують індукування хлорпірифосом оксидативного стресу, під яким мається на увазі стан гомеостазу, при котрому збільшується кількість вільнорадикальних молекул і їх продуктів. З огляду на це, необхідні глибші дослідження впливу хлорпірифосу на антиоксидантний статус організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубинина Е. Е. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30–33.
2. Коробейникова Э. Н. Модификация определения ПОЛ в реакции с ТБК / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
3. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
4. Салига Ю. Т. Вплив хлорпірифосу на деякі показники антиоксидантної системи у різних відділах головного мозку щурів / Ю. Т. Салига // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології імені С. З. Гжицького. – 2010. – № 2 (44), частина 2. – С. 260–263 (Серія “Біологічні науки”).
5. Салига Ю. Т. Дослідження нейротоксичності хлорпірифосу у щурів за допомогою водного тесту Морріса та в умовах культури клітин гіпокампа / Ю. Т. Салига, О. В. Слипаник // Фізіол. журн. – 2010. – № 2. – С. 49–50.
6. Cellular mechanisms for developmental toxicity of chlorpyrifos: targeting the adenylyl cyclase signaling cascade / X. Song, F. J. Seidler, J. L. Saleh [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1997. – № 145. – P. 158–174.
7. Role of superoxide dismutase in ischemic brain injury: a study using SOD-1 transgenic mice / H. Kinouchi, H. Kamii, S. Mikawa [et al.] // Cell Mol. Neurobiol. – 1998. – № 6. – P. 609–620.
8. Slotkin T. A. Oxidative and excitatory mechanisms of developmental neurotoxicity: transcriptional profiles for chlorpyrifos, diazinon, dieldrin, and divalent nickel in PC12 cells / T. A. Slotkin, F. J. Seidler // Environ. Health Perspect. – 2009. – № 117(4). – P. 587–396.

Ю. Т. Салыга, Н. И. Талоха, О. Н. Стефанышин, З. И. Савьяк, Г. Р. Будзан
ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ЖИВОТНИХ НААН, ЛЬВІВ

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ЭРИТРОЦИТАХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ХЛОРПИРИФОСА

Резюме

Проведено исследование влияния хлорпирифоса при его поступлении в организм крыс через кожу на основные показатели системы антиоксидантной защиты в эритроцитах. Установлено, что в условиях хронического действия в течение одного месяца хлорпирифос вызывает дозозависимые изменения этих показателей в эритроцитах крыс, в частности рост продуктов перекисного окисления липидов и снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хлорпирифос, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, малоновый диальдегид.

Yu. T. Salyha, N. I. Talokha, O. M. Stefanyshyn, Z. I. Savyak, H. R. Budzan
INSTITUTE OF ANIMAL BIOLOGY OF NAAS, LVIV

SOME PARAMETERS OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN ERYTHROCYTES OF RATS UNDER THE CHRONIC INFLUENCE OF CHLORPYRIFOS

Summary

The influence of dermal application of chlorpyrifos on the key parameters of antioxidant system in erythrocytes of rats was studied. We found that daily chlorpyrifos intake by rats during one month causes dose-related changes in these parameters in erythrocytes of rats, in particular the growth of products of lipid peroxidation (LPO) and decrease in activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase.

KEY WORDS: Chlorpyrifos, lipid peroxidation, superoxidedismutase, catalase, glutathione peroxidase, malonic dialdehyd.

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: Ю. Т. Салига, Інститут біології тварин НААН, вул. Стуса, 38, Львів, 79034, Україна.

**СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ З ГОСТРОЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ:
АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ БАГАТОРАЗОВИХ ІН'ЄКЦІЙ HSP70**

Білки теплового шоку HSP70 відіграють значиму роль у регуляції глутатіонової системи при ішемії головного мозку. Так, введення цих стрес-білків щурам з гострою церебральною ішемією призводить до збільшення рівня відновленого глутатіону та значної активації глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глутатіонтрансферази. Також спостерігається зниження вмісту маркерів окисної модифікації білків (альдегідфенілгідрозонів та кетонфенілгідрозонів), що свідчить про пригнічення розвитку оксидативного стресу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: HSP70, глутатіонова система, оксидативний стрес, церебральна ішемія.

ВСТУП. Білки теплового шоку (БТШ) є одними з найбільш вивчених захисних систем, які запобігають клітинному пошкодженню. Захисну дію цих білків пояснюють перш за все шаперонною активністю [5, 7, 9, 12]. Проте, крім безпосередньої участі всіх БТШ у захисті клітинних білків від різних видів денатурацій та окиснення, вони за допомогою різних, ще до кінця не вивчених механізмів захищають клітини від стресіндукованого апоптозу, блокуючи шляхи його активації і стабілізуючи клітинні структури [1, 2]. Революційні дослідження останнього десятиріччя розширили уявлення про високий терапевтичний потенціал HSP70 при ішемії серця, печінки, трансплантації органів, тепловому ударі, сепсисі, виразковій хворобі, інфекційних, злоякісних та нейродегенеративних захворюваннях [3, 4, 6, 8, 10, 11]. Головними завданнями, які вирішувались у цих роботах, були реалізація проєктивної функції HSP70 та отримання даних про способи підвищення стійкості модельних клітинних систем та тварин до пошкоджувальних факторів. Зміна показників тіол-дисульфідної системи залишилася невивченою.

Метою даної роботи було встановити антиоксидантний механізм захисної дії HSP70 за ступенем регуляції глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи головного мозку щурів з церебральною ішемією.

© І. Ф. Беленічев, О. В. Однокоз, К. В. Александрова, 2011.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти було проведено на дорослих щурах-самцях лінії Вістар масою 150–250 г. Під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) у тварин контрольної групи перев'язували сонні артерії для створення моделі гострої церебральної ішемії. Експериментальній групі тварин з церебральною ішемією щоденно вводили препарат HSP70 протягом трьох діб з розрахунку 8,25 мг/кг. Для експериментів використовували препарат HSP70, який містить HSP70і та HSP70с у співвідношенні 3:2, отриманий у ФГУП ГНИИ РФ. Декапітацію тварин проводили на 3 добу після операції. В цитоплазматичній фракції кори головного мозку визначали інтенсивність оксидативного стресу за вмістом альдегід- та кетонфенілгідрозонів (АФГ та КФГ). Стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи оцінювали за вмістом відновленого глутатіону та активністю таких ферментів: глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У тварин з гострою церебральною ішемією на 3 добу спостерігали достовірне зниження рівня відновленого глутатіону (GSH) на 56 % та значне зниження активності глутатіонпероксидази (GPO) на 63 %, глутатіонредуктази (GR) – на 52 % та глутатіон-S-трансферази (GST) – на 40 %. Крім того, було виявлено значне збільшення альдегід- та кетонфенілгідрозонів

(маркерів окисної модифікації білків) – АФГ і КФГ на 60 та 65 % відповідно відносно групи інтактних тварин (табл. 1).

Введення білків теплового шоку HSP70 щурам з церебральною ішемією приводило до нормалізації глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи та пригнічення розвитку оксидативного стресу. Так, введення HSP70 викликало збільшення рівня GSH, підвищення активності GPO, GR та GST. Вміст маркерів окисної деструкції білків (АФГ та КФГ) при цьому зменшувався (табл. 1).

фідної системи та пригнічення розвитку оксидативного стресу. Так, введення HSP70 викликало збільшення рівня GSH, підвищення активності GPO, GR та GST. Вміст маркерів окисної деструкції білків (АФГ та КФГ) при цьому зменшувався (табл. 1).

Таблиця 1 – Вплив білків теплового шоку HSP70 на показники глутатіонової системи та маркери окисної деструкції білка в цитоплазматичній фракції кори головного мозку щурів з церебральною ішемією

Показник	Група тварин		
	інтакт, n=10	контроль (ішемія), n=10	дослід (ішемія+HSP70), n=10
GST, ммоль/хв·г білка	12,54±1,10	7,53±1,05*	8,97±0,45
GR, ммоль/хв·г білка	13,66±0,70	6,5±0,93*	9,9±0,51**
GPO, ммоль/хв·г білка	67,20±3,90	24,90±2,27*	49,05±2,84**
АФГ, ум. од./г білка	1,324±0,07	3,307±0,121*	1,742±0,109**
КФГ, ум. од./г білка	0,861±0,04	2,437±0,093*	1,240±0,086**
GSH, мкмоль/г тканини	3,90±0,16	1,73±0,08*	2,37±0,10**

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно інтакту; ** – $p \leq 0,05$ відносно контролю.

ВИСНОВКИ. Результати наших досліджень мають фундаментальне значення для розуміння ролі HSP70 в модуляції тіол-дисульфідної системи нервової тканини. Виявлене нами підвищення функціональної активності глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи свідчить про роль HSP70 в регуляції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в ЦНС.

Ці дані можуть бути експериментальним обґрунтуванням для використання в клініці лікарських засобів, які збільшують експресію та вміст HSP70 в тканинах головного мозку й інших тканинах при лікуванні нейродегенеративних захворювань, в тому числі ішемічних та геморагічних інсультів, черепно-мозкових травм і т. д.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Взаимосвязь апоптоза и экспрессия белков теплового шока у лимфоцитов периферической крови больных с инфарктом миокарда / А. М. Сапожников, Н. А. Константинова, Е. В. Константинова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 12. – С. 622–625.
2. Косенков Д. А. Белки теплового шока и апоптоз / Д. А. Косенков, Е. С. Зыкова, А. А. Обухов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 2. – С. 52–56.
3. Макарова О. В. Белки теплового шока и их роль в развитии патологии / О. В. Макарова, И. М. Богданова, В. В. Малайцев // Архив патологии. – 2008. – № 6. – С. 31–38.
4. Манухина Е. Б. Стресс-белки при болезни Альцгеймера / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 7. – С. 40–46.
5. Москалева Е. Ю. Роль шаперонов в развитии некоторых заболеваний / Е. Ю. Москалева, И. А. Рыч-

- ков // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 4. – С. 49–54.
6. Мухоедова Т. В. Протеины теплового шока в противоинфекционной и полиорганной защите / Т. В. Мухоедова, О. В. Жидкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 69–73.
7. Пастухов Ю. Ф. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа / Ю. Ф. Пастухов, И. В. Екимова // Межд. научно-практ. журнал нейронауки. – 2005. – 2 (2). – С. 3–25.
8. Сравнение уровня экспрессии Hsp70 на клеточных линиях меланомы / А. Ю. Барышников, И. Н. Михайлова, Т. В. Михайлова [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 43–47.
9. Структура, функции, биологическая активность белка теплового шока HSP70 / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко, Е. С. Северин, А. В. Катлинский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2003. – № 4. – С. 3–11.

10. Giuseppina Turturici Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases / Giuseppina Turturici, Gabriella Sconzo, Fabiana Geraci // Biochem. Res. Int. – 2011 618127.

11. Hsp70 ATPase Modulators as Therapeutics for Alzheimer's and other Neurodegenerative Diseases /

Umesh K. Jinwal, John Koren III, John C. O'Leary III [et al.] // Mol. Cell Pharmacology. – 2010. – 2 (2). – P. 43–46.

12. Mayer M. P. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism / M. P. Mayer, B. Bukau // Cell Mol Life Sci. – 2005. – 62(6). – P. 670-684.

И. Ф. Беленичев, Е. В. Однокоз, Е. В. Александрова
ЗАПОРІЖСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОГО ЗВЕНА ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ: АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МНОГОРАЗОВЫХ ИНЪЕКЦИЙ HSP70

Резюме

Белки теплового шока HSP70 выполняют значимую роль в регуляции глутатионовой системы при ишемии головного мозга. Так, введение этих стресс-белков крысам с острой церебральной ишемией приводит к увеличению уровня восстановленного глутатиона и значительной активации глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы. Также наблюдается снижение содержания маркеров окислительной модификации белков (альдегидфенилгидразонов и кетонфенилгидразонов), что свидетельствует об угнетении развития окислительного стресса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **HSP70, глутатионовая система, окислительный стресс, церебральная ишемия.**

I. F. Bielenichev, O. V. Odnokoz, K. V. Aleksandrova
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

THE STATE OF GLUTATHIONE LINK OF BRAIN THIOL-DISULFIDE SYSTEM OF RATS WITH ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA: ANTIOXIDANT EFFECTS OF REPEATED HSP70 INJECTIONS

Summary

Heat shock proteins Hsp70 significantly take part in regulation of glutathione system at cerebral ischemia. So this stress-proteins introduction to rats with cerebral ischemia leads to an increase of reduced glutathione level and to a significant activation of Glutathione peroxidase, Glutathione reductase and Glutathione-S-transferase. It's also results in a decrease of markers of protein oxidative modification (Adehyde phenylhydrazones and Ketone phenylhydrazones) indicative of oxidative stress development suppression.

KEY WORDS: **HSP70, glutathione system, oxidative stress, cerebral ischemia.**

Отримано 18.10.11

Адреса для листування: *І. Ф. Беленічев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.*

ХАРАКТЕРИСТИКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

Досліджено особливості біохімічних показників, що характеризують стан кісткової тканини (кальцій, фосфор та лужна фосфатаза), у жінок із лейоміомою матки та оцінено ефективність проведеної корекції виявлених змін.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лейоміома матки, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, резорбція, мінеральна щільність кісткової тканини, денситометрія, естрогени, прогестерон.

ВСТУП. Лейоміома матки є однією з найбільш поширених доброякісних пухлин у жінок. Ця патологія, за даними літератури, у світі зустрічається в кожній п'ятій жінки [2]. Особливої актуальності дане захворювання набуває у жінок репродуктивного віку. Відомо, що провідну роль у контролі росту та розвитку міоматозних вузлів відіграють статеві стероїди [1]. Одночасно статеві стероїди, естроген та прогестерон зумовлюють значний вплив на формування скелета та попереджують втрату кісткової тканини [4, 5]. Тому в пацієнок із даною патологією повинні спостерігатись порушення обміну речовин, мікроелементів (Ca, P, Mg). Вивчення змін показників, які характеризують мінеральну щільність кісткової тканини, у жінок із лейоміомою матки набуває все більшої актуальності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Пацієнтки з лейоміомою матки підлягали динамічному клініко-лабораторному та ультразвуковому обстеженню до і після проведеного комплексного лікування. Досліджено гормональний фон у 82 жінок віком (36,1±0,5) року з лейоміомою матки. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок репродуктивного віку (35,7±0,7) року. Вивчали концентрації гіпоталамо-гіпофізарних та яєчникових стероїдів у сироватці крові на 5–7 та 21–22 дні менструального циклу. Виконано біохімічне дослідження, яке визначає показники мінерального обміну, такі, як вміст кальцію, фосфору та активної лужної фосфатази в сироватці крові обстежених жінок

із лейоміомою матки до і після лікування. Дане обстеження проводили з використанням наборів "HUMAN" (Німеччина) та стандартних наборів реактивів фірми "LACHEMA" (Чеська Республіка) [3].

Діагностику стану кісткової тканини проведено шляхом вивчення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта на рівні L₁–L₄ за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра (DualEnergy X-Ray Absorptiometry – DXA) фірми "Lunarcorp".

Отриманий нами цифровий матеріал піддавали статистичному аналізу з використанням t-критерію Стьюдента. Для розрахунків застосовували комп'ютерну програму "Excel" (Microsoft).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У результаті проведеного дослідження гормонального статусу пацієнок було поділено на три групи. До 1-ї групи ввійшли жінки з лейоміомою матки, в сироватці крові яких виявлено явища абсолютної гіперестрогенемії. За даними денситометричного обстеження, у цих пацієнок діагностовано тенденцію до остеосклерозу. До 2-ї і 3-ї груп ввійшли хворі жінки з явищами відносної гіперестрогенемії (на тлі нормального рівня естрадіолу виявлено зниження рівня прогестерону та підвищення концентрації лютеїнізуючого гормону). Оцінюючи стан МЩКТ у даних пацієнок, відзначено явища остеопенії різного ступеня вираження.

Пацієнтки 1-ї групи отримували лікування за допомогою гестагену діюфастону по 100 мг

двічі на добу з 5 до 25 дня менструального циклу протягом шести місяців. Жінки 2-ї групи одержували терапію дюфастоном по 100 мг двічі на добу з 15 до 25 дня менструального циклу та препаратом кальцію – кальцеміном по 1 таблетці двічі на день протягом шести місяців. Пацієнтки 3-ї групи отримували корекцію виявлених порушень дюфастоном по 100 мг двічі на добу та препаратом кальцію – кальцеміном протягом трьох років за схемою. Навесні з березня до червня жінки приймали призначене лікування, потім робили перерву протягом двох місяців, далі з вересня до грудня продовжували призначену терапію.

Отримані результати дослідження динаміки показників кальцієво-фосфорного обміну в обстежених жінок із лейоміомою матки свідчать про стабілізуючий вплив розроблених методів терапії на розвиток резорбційних порушень у кістках (табл. 1).

У пацієнок 1-ї групи з тенденцією до остеосклерозу суттєвих змін біохімічних показників у сироватці крові, що характеризують стан кісткової тканини, не виявлено. Проте у хворих 2-ї групи з явищами відносної гіперестрогенемії та остеопенією різного ступеня відмічали позитивну динаміку покращення біохімічних показників. Так, рівень кальцію з нижньої межі норми до лікування достовірно ($p < 0,05$) підвищився на 5 % до середньої межі норми після проведеного лікування гестагеном та препаратом кальцію протягом шести місяців. Аналогічна тенденція спостерігалась і в зміні концентрації фосфору та лужної фосфатази. Показник фосфору після терапії в 2-й групі

достовірно ($p < 0,05$) зріс на 7 % порівняно з рівнем до лікування та фактично не відрізнявся від показника контрольної групи. Одночасно активність лужної фосфатази зменшилась на 13 % від показника до лікування та недостовірно ($p > 0,05$) відрізнялась від показника контрольної групи.

Оцінюючи результати обстеження пацієнок 3-ї групи, можна відмітити покращення показників кальцію, фосфору та лужної фосфатази від проведеного протягом трьох років лікування. Так, концентрація кальцію в сироватці крові до та після лікування достовірно ($p < 0,001$) підвищилась на 9 % та наблизилась до показника контрольної групи. Рівень фосфору в сироватці крові в результаті комплексного лікування достовірно зріс ($p < 0,001$) на 14 %. Щодо показника активності лужної фосфатази відмічали суттєве зменшення її концентрації після лікування на 24 % та недостовірну відмінність від рівня лужної фосфатази в групі практично здорових жінок.

ВИСНОВКИ. 1. У пацієнок із лейоміомою матки спостерігаються зміни біохімічних показників, які характеризують стан кісткової тканини (кальцій, фосфор, лужна фосфатаза).

2. Використання комбінованого препарату кальцію – кальцеміну та гестагену дюфастону сприяє позитивній динаміці маркерів резорбції кісткової тканини у пацієнок із лейоміомою матки, явищами відносної гіперестрогенемії та остеопенією різного ступеня через шість місяців лікування та у віддалений період.

Таблиця 1 – Біохімічні показники в сироватці крові обстежених жінок після проведеного лікування ($M \pm m$)

Обстежені		Кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза, Од/л
1-ша група (n=31)	до лікування	2,36±0,03	1,18±0,02	165,84±7,32
	після лікування	2,35±0,01	1,16±0,01	170,19±4,65
	p_1	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
	p_2	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
2-га група (n=31)	до лікування	2,21±0,01	1,05±0,02	206,42±8,72
	після лікування	2,31±0,01	1,13±0,01	183,55±6,09
	p_3	$p < 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	p_4	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
3-тя група (n=20)	до лікування	2,15±0,01	0,98±0,02	237,10±6,87
	після лікування	2,34±0,01	1,12±0,01	190,05±2,50
	p_5	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	p_6	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
КГ (n=20)		2,39±0,02	1,13±0,03	173,40±8,06

Примітка. p_1 – достовірність між показниками 1-ї групи до і після лікування; p_2 – достовірність між показниками 1-ї групи після лікування і контрольної групи; p_3 – достовірність між показниками 2-ї групи до і після лікування; p_4 – достовірність між показниками 2-ї групи після лікування і контрольної групи; p_5 – достовірність між показниками 3-ї групи до і після лікування; p_6 – достовірність між показниками 3-ї групи після лікування і контрольної групи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 768 с.
2. Дубоссарская З. М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) : учебно-методическое пособие / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская. – Д. : Лири ЛТД, 2008. – 416 с.
3. Ермакова И. П. Биохимические маркеры костного обмена : биохимические, аналитические, клинические аспекты использования : руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 168–181.
4. Поворознюк В. В. Сучасні принципи діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку / В. В. Поворознюк. – К. : ВПЦ "Експрес", 2008. – 276 с. – (Збірник наукових праць. Випуск 1).
5. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic group / E. Barrett-Connor, E. S. Siris, L. E. Wehren[et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2005. – 20, № 2. – P. 185.

А. А. Котик

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

Резюме

Исследовано особенности биохимических показателей, которые характеризуют состояние костной ткани (кальций, фосфор, лужная фосфатаза), у женщин с лейомиомой матки и оценено эффективность проведенной коррекции выявленных изменений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лейомиома матки, кальций, фосфор, лужная фосфатаза, резорбция, минеральная плотность костной ткани, денситометрия, эстрогены, прогестерон.

A. O. Kotyk

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

CHARACTERISTIC OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE RESORPTION IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA

Summary

It was researched the peculiarities of biochemical markers of bone system (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase) in women with uterine myoma. There was assessed the effectiveness of the conducted correction of defined changes.

KEY WORDS: uterine myoma, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, resorption, bone mineral density, densitometry, estrogen, progesteron.

Отримано 17.10.11

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

І. В. Якубцова, Т. Д. Хілько, Т. Д. Преображенська, Л. І. Остапченко
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЛІПІДНОГО СКЛАДУ ПЛАЗМАТИЧНИХ МЕМБРАН КЛІТИН СЛИЗОВИХ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ ВИРАЗКИ

Проведено порівняльну оцінку ліпідного складу плазматичних мембран клітин слизових оболонок шлунка та дванадцятипалої кишки в нормі та за умов моделювання виразок у щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра стресова виразка шлунка, цистеамінова модель виразки дванадцятипалої кишки, ліпіди.

ВСТУП. При розвитку різних захворювань, в тому числі виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), відбуваються зміни плазматичних мембран (ПМ) слизових, що забезпечують структурно-функціональну цілісність клітин, підтримку на необхідному рівні інтенсивності обмінних процесів, іонного гомеостазу, їх нейрогуморальну та гормональну регуляцію. Зокрема, в структурі й функціонуванні мембран провідне значення мають фосфоліпіди (ФЛ) [6, 10]. Саме порівняльне вивчення спектра ФЛ у слизових шлунка та ДПК щурів з гострою виразковою хворобою є актуальною і важливою метою, адже порушення в структурі мембран при виразковій хворобі – одна з основних ланок у ланцюгу прогресування хвороби, а фосфоліпіди відіграють важливу роль у цитопротекторній системі шлунка та ДПК, вони є основою гідрофобного бар'єру слизової оболонки шлунка (СОШ), захищають її від зворотної дифузії протонів та токсичних агентів і забезпечують цілісність та нормальне функціонування слизової оболонки [4]. Досі залишається відкритим питання про взаємодію ураженого виразкою органа із сусідніми відділами шлунково-кишкового тракту, зокрема вплив виразкової хвороби шлунка на ДПК і навпаки.

Метою даної роботи було порівняльне дослідження ліпідного складу плазматичних мембран клітин слизових шлунка і дванадцятипалої кишки в нормі, за умов моделювання гос-

© І. В. Якубцова, Т. Д. Хілько, Т. Д. Преображенська, Л. І. Остапченко, 2011.

трої виразки шлунка, гострої виразки дванадцятипалої кишки в щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Постановка експериментів відповідала міжнародним біоетичним принципам експериментів на тваринах, міжнародним угодам у цій галузі [3]. З метою отримання нейродистрофічних уражень шлунка було застосовано модель іммобілізаційного стресу [1]. Виразки ДПК викликали пероральним введенням цистеаміну в дозі 30 мг/100 г двічі на день з інтервалом 4 год [14]. В досліді використовували 90 нелінійних білих щурів-самців масою 220–240 г. Тварин утримували в умовах стандартного раціону віварію. За добу до проведення дослідів щури мали доступ лише до води. Тварин поділили на три групи: 1-ша – контрольна; 2-га – тварини, в яких моделювали стресову виразку шлунка; 3-тя група – тварини, в яких моделювали цистеамінову виразку ДПК. Розвиток виразок контролювали гістологічними дослідженнями. Ізолювання препаратів плазматичних мембран клітин слизових шлунка і ДПК щурів проводили методом [2]. Якісний і кількісний склад ліпідів плазматичних мембран визначали методами, описаними [7].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження ліпідного складу ПМ клітин слизових шлунка та дванадцятипалої кишки проводили за умов експериментальних моделей виразки в щурів. Встановлено, що при стресовій виразці відбувається вірогідне зниження в 1,7 раза су-

марного вмісту ФЛ у ПМ клітин слизової оболонки шлунка (табл. 1). Найбільш вираженим було зменшення вмісту фосфатидилетаноламіну (ФЕ), фосфатидилхоліну (ФХ) та сфінгомієліну (СМ) – у 1,7, 1,8 та 2,4 раза відповідно, а також спостерігали зменшення фосфатидилінозиту (ФІ) в 1,3 раза. При цьому кількість лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) зростала у 2,2 раза, а співвідношення ФХ/ЛФХ за умов виразки знижувалося у 5,2 раза порівняно з контролем, що може бути зумовлено пригніченням механізмів реакціювання ЛФХ у клітинах СОШ при ульцерогенезі. На відміну від шлунка, проведені нами дослідження показали підвищення в 1,6 раза сумарного вмісту ФЛ у ПМ клітин слизової оболонки ДПК за умов гострої стресової виразки шлунка в щурів (табл. 1). Спостерігалось підвищення вмісту ФЕ в 1,4 раза, ФХ – у 2 рази, ФІ – в 1,4 раза, СМ та ЛФХ – в 1,6 раза відносно контролю. Можливо, такі зміни фосфоліпідного складу ПМ ДПК пов'язані з компенсаторно-приспосувальними процесами та мобілізацією захисних факторів у ДПК під дією виразкоутворення в шлунку. Показано, що за умов цистеамінової виразки у ПМ клітин СОШ щурів вміст окремих фракцій ФЛ знизився: ФЕ і ФІ – в 1,3 раза, ФХ, СМ – в 1,4 раза, сумарний вміст ФЛ зменшився у плазматичних мембранах клітин СОШ в 1,3 раза (табл. 1).

За умов цистеамінової виразки в плазматичних мембранах клітин слизової оболонки ДПК відбувалося достовірне зменшення як сумарної кількості ФЛ у 2,1 раза, так і окремих фракцій ФЛ: ФЕ – у 2,6, ФХ та СМ – у 2,7, ФІ – в 1,5 раза, а кількість ЛФХ збільшувалася в 1,5 раза. Відповідно, співвідношення ФХ/ЛФХ у тварин з пошкодженою цистеаміном слизовою ДПК, порівняно з контролем, знизилось у

4 рази. Отримані результати показали, що за умов цистеамінової виразки в ДПК хоча і спостерігалось зниження кількості ФЛ у ПМ клітин СОШ, але значно менше, ніж у ПМ клітин ДПК. Зниження вмісту ФХ призводило до зміни фазового стану мембрани, що суттєво впливало на процеси мембранного транспорту, трансмембранну передачу сигналу та активність мембранозв'язаних ферментів. ФХ є одним з основних джерел жирних кислот, які використовує клітина для подальшого синтезу важливих біологічно активних речовин, зокрема простагландинів, що можуть бути одним з активних захисних факторів СОШ від пошкоджувальної дії ульцерогенних чинників [8]. Проведені нами дослідження встановили зміни вмісту СМ в 1,2 раза порівняно з контролем, що може бути пов'язано з модифікаціями його метаболізму в клітинах досліджуваних слизових за умов виразкоутворення, гідролізу під дією ферментів сфінгомієлінази. Зміни вмісту СМ впливали на фізико-хімічні властивості ПМ, зокрема змінювались перерозподіл холестеролу та плинність мікродоменів. Зміна сфінголіпідного складу ПМ призводила до модифікації міжмолекулярних взаємодій, що впливало на функціонування мембранозв'язаних білків, які беруть участь у трансдукції сигналу в клітині [13]. Накопичення важкоокиснюваної фракції ФЛ – СМ за умов гострої стресової виразки в ДПК також свідчить про адаптивний характер змін вмісту фракцій ФЛ у мембранах. Відомо, що СМ відносять до групи метаболічно інертних ФЛ, які стійкі до дії вільних радикалів, тому що містить переважно насичені жирні кислоти, завдяки чому йому притаманна властивість знижувати проникність мембран. Однак ряд дослідників заявляє про наявність так званої

Таблиця 1 – Вміст ліпідів (мкг/мг білка) в плазматичних мембранах клітин слизових шлунка та ДПК щурів при експериментальних моделях виразки шлунка і ДПК ($M \pm m$, $n=12$)

Група тварин	Х	ФХ	ФІ	СМ	ФЕА	ЛФХ
Контроль шлунок	112,3±10,5	110,7±10	17,6±1,6	23,8±1,2	58,2±5,5	1,6±0,14
Стрес шлунок	213,4±17,3*	62,8±5,8*	13,3±1,0*	10,1±1,0*	34,9±3,0*	3,5±0,6*
Цистеамін шлунок	123,7±11,5	79,1±3,5*	13,5±1,1	17,0±2,6	44,8±3,7	1,7±0,8
Контроль ДПК	42,9±3,2	30,9±0,5	10,5±0,3	13,3±1,2	22,7±0,7	5,0±1,1
Цистеамін ДПК	85,8±2,9*	11,4±2,7*	6,9±0,9*	4,9±1,4*	8,7±2,8*	7,5±1,3*
Стрес ДПК	63,8±8,5*	62,8±2,1*	13,3±1,0*	21,1±4,1*	26,3±1,5*	4,8±0,2

Примітка. * – $p \leq 0,05$ достовірно відносно контрольної групи.

концентрації адаптивної відповідності, перевищення якої в мембранах призводить значною мірою до зниження її активності й пластичних функцій [12]. Зміни вмісту СМ в мембрані перебувають у стані рівноваги, і відхилення в будь-який бік від рівня відповідного адаптивного вмісту призводить до значних функціональних порушень, які кваліфікують як дезадаптацію. Таким чином, при експериментальному ульцерогенезі в щурів відбувається зміна вмісту всіх ФЛ, що пов'язано з пошкодженням ПМ клітин слизових шлунка та ДПК. При розвитку стресової виразки як у ПМ клітин шлунка, так і у ПМ клітин ДПК відбувалось помітне зростання відносної кількості холестеролу (Х) – 1,9 та 1,5 раза відповідно, одночасно знижувався відносний вміст інших ліпідних компонентів, зокрема ФХ, ФІ, СМ та ФЕА (табл. 1). Збільшення кількості Х викликало зменшення проникності ПМ, збільшення відповідного ступеня жорсткості мембран [15]. Аналіз співвідношення Х/ФЛ показав, що у контролі воно дорівнювало 0,59, а при виразці суттєво зросло до 2,51 та 2,24 відповідно. Моделі виразкоутворення свідчать про порушення фізико-хімічних і динамічних властивостей ПМ. Аналіз отриманих результатів показав симетричний характер змін ліпідних компонентів ПМ клітин шлунка та ДПК при розвитку виразкових пошкоджень слизових, який проявлявся збільшенням вмісту холестеролу в ПМ клітин, його відносної частки та зменшенням вмісту ФЛ компонентів (ФХ, ФІ, СМ та ФЕА). Рівень вмісту ЛФХ зростав у шлунку та знижувався у ДПК. Накопичення деградованих, метаболічно відпрацьованих ФЛ комплексів, таких, як ЛФХ, характеризує стан дестабілізації мембран [5, 11]. Згідно з даними літератури [9], інтенсивне накопичення лізоформ ФЛ у мембранах клітин пов'язане з тен-

денцією до транспорту цих деградованих форм ФЛ у сироватку крові з наступною елімінацією їх з організму чи включенням у процеси ресинтезу відповідних клітинних ФЛ. Цікавим фактом є описані нами зміни складу ФЛ в органах травного тракту, які розміщені дистальніше або проксимальніше ураженого органа. При цьому спостерігаються більш виражені зміни у напрямку проксимальний–дистальний, ніж навпаки. Різниця у співвідношеннях різних фракцій ФЛ свідчить про зміни в структурно-функціональній організації ПМ клітин слизових шлунка і ДПК за умов виразкоутворення.

ВИСНОВКИ. Вперше за умов гострої стресової та цистеамінової моделі виразкоутворення проведено комплексне порівняльне дослідження ліпідного складу плазматичних мембран клітин слизових шлунка та дванадцятипалої кишки. При гострій цистеамінової виразці встановлено зміни ліпідного складу плазматичних мембран, які полягають у зниженні вмісту основних фосфоліпідів та зростанні вмісту холестеролу як у слизовій оболонці шлунка, так і в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки. Встановлені зміни були більш вираженими у дванадцятипалій кишці. За умов гострої стресової виразки вперше виявлено різнонаправлені зміни фосфоліпідного складу плазматичних мембран клітин слизових шлунка і дванадцятипалої кишки. У шлунку встановлено зниження вмісту основних фосфоліпідів (ФХ, ФЕА, СМ, ФІ), у дванадцятипалій кишці – його підвищення. В обох досліджуваних слизових відбувалось збільшення вмісту холестеролу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ полягають у необхідності розробки і пошуку ефективних методів лікування виразкової хвороби, спрямованих на загальноорганізменний вплив мембранотропними факторами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гройсман С. Д. О влиянии атропина на стрессорные поражения слизистой оболочки желудка у крыс / С. Д. Гройсман, Т. Г. Каревина. – 1979. – № 3. – С. 19–24. – Деп. в ВИНТИ.
2. Древаль В. І. Ізолювання препаратів плазматичної мембрани клітин слизової оболонки шлунка / В. І. Древаль, А. В. Фінаін, Є. А. Баранник // Укр. біохім. журн. – 1989. – **61**, № 2. – С. 37–40.
3. Commission Recommendation of 18 June 2007 on guidelines for the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2007. – **50**, № L197. – P. 1–89
4. Fruhwirth G. O. Oxidized phospholipids: from molecular properties to disease / G. O. Fruhwirth, A. Loidl, A. Hermetter // Biochim Biophys Acta. – 2007. – **1772**, № 7. – P. 718–736.
5. Fuchs B. Lysophospholipids: their generation, physiological role and detection. Are they important disease markers? / B. Fuchs, J. Schiller // Mini. Rev. Med. Chem. – 2009. – **9**, № 3. – P. 368–378.
6. Geor R. J. Gastric surface active phospholipid— a role in protection of the squamous epithelial mucosa? / R. J. Geor // Equine Vet J. – 2000. – **32**, № 6. – P. 458–459.
7. Kates M. Techniques of lipidology. Isolation,

analysis and identification of lipids / M. Kates / Amsterdam : Elsevier, 1986. – P. 37–40.

8. Kurinets A. Phosphatidylcholine-associated aspirin accelerates healing of gastric ulcers in rats / A. Kurinets, L. M. Lichtenberger // Dig. Dis. Sci. – 1998. – **43**, № 4. – P. 786–790.

9. Leitinger N. The role of phospholipid oxidation products in inflammatory and autoimmune diseases: evidence from animal models and in humans / N. Leitinger // Subcell Biochem. – 2008. – **49**. – P. 325–350.

10. Lingwood D. Lipid rafts as a membrane-organizing principle / D. Lingwood, K. Simons // Science. – 2010. – **327**, № 5961. – P. 46–50.

11. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects / E. Niki // Free Radic Biol Med. – 2009. – **47**, № 5. – P. 469–484.

12. Nixon G. F. Sphingolipids in inflammation: pathological implications and potential therapeutic targets / G. F. Nixon // Br. J. Pharmacol. – 2009. – **158**, № 4. – P. 982–993.

13. Ozbayraktar F. B. Molecular facets of sphingolipids: mediators of diseases / F. B. Ozbayraktar, K. O. Ulgen // Biotechnol. J. – 2009. – **4**, № 7. – P. 1028–1041.

14. Robert Cysteamine-induced duodenal ulcers: a new model to test antiulcer agents / Robert, J. E. Nezamis, C. Lancaster // Digestion. – 1974. – **11**, № 3–4. – P. 199–214.

15. Slotte Cholesterol interactions with phospholipids in membranes / H. Ohvo-Rekila, B. Ramstedt, P. Lepimaki [et al.] // Prog. Lipid Res. – 2002. – **41**, № 1. – P. 66–97.

И. В. Якубцова, Т. Д. Хилько, Т. Д. Преображенская, Л. И. Остапченко
КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛИПИДНОГО СОСТАВА ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН КЛЕТОК СЛИЗИСТЫХ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ЯЗВЫ

Резюме

Проведена сравнительная оценка липидного состава плазматических мембран клеток слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки в норме и в условиях моделирования язв у крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая стрессовая язва желудка, цистеаминовая модель язвы двенадцатиперстной кишки, липиды.

I. V. Yakubtsova, T. D. Khilko, T. D. Preobrazhenska, L. I. Ostapchenko
TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF PLASMA MEMBRANES LIPIDS OF GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA CELLS AT THE MODELING OF EXPERIMENTAL ULCERS

Summary

Comparative evaluation of lipids' composition of plasma membranes of cells of gastric and duodenum mucosa in the normal and at the conditions of modeling of experimental ulcers in rats was carried out.

KEY WORDS: stress gastric ulcer, cysteamine duodenal ulcer, lipids.

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: І. В. Якубцова, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна.

ВПЛИВ ОЛІЇ АМАРАНТУ НА СТАН СИСТЕМИ L-АРГІНІН/NO-СИНТАЗИ/NO В ТОВСТІЙ КИШЦІ ПРИ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

У роботі наведено дані про вплив олії амаранту на стан системи L-аргінін/NO-синтази/NO при виразковому коліті. Показано, що олія амаранту, будучи багатокомпонентною біологічно активною речовиною, знижує активність індукційної NO-синтази та продукцію нітрогену оксиду в слизовій оболонці товстої кишки і полегшує перебіг виразкового коліту, причому її інгібіторна активність є не меншою, ніж у селективного блокатора iNO-синтази – аміногуанідину. Це дає змогу рекомендувати олію амаранту для застосування у хворих з колітом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: виразковий коліт, олія амаранту, система L-аргінін/NO-синтази/NO, аміногуанідин.

ВСТУП. В попередніх дослідженнях нами було показано, що при введенні олії амаранту на фоні експериментального коліту спостерігалось полегшення перебігу захворювання: зменшувалась площа уражень слизової оболонки товстої кишки (СОТК), знижувались процеси ліпопероксидації в СОТК, а також відновлювалось співвідношення ненасичені/насичені жирні кислоти в плазмі крові [3].

Відомо, що в розвитку коліту, крім оксидативних процесів, значну роль відіграє система L-аргінін/NO-синтази (NOS)/NO. За умов коліту відзначають зростання експресії iNOS, що зумовлює продукування великої кількості нітрогену оксиду утворення цитотоксичного пероксинітриту. На даний час існують специфічні блокатори iNOS, але актуальним є пошук лікарських препаратів рослинного походження, здатних блокувати активність iNOS, запобігати загостренню та полегшити перебіг коліту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 40 білих безпородних щурах-самцях і виконано згідно з етичними критеріями роботи з лабораторними тваринами. Анестезію здійснювали за допомогою тіопенталу в дозі 40 мг/кг, умертвіння – шляхом декапітації. Моделювання коліту в щурів проводили введенням 4 % оцтової кислоти в товсту кишку на 30 с [4]. Серії досліджень: 1-ша – інтактні тва-

рини; 2-га – тварини, в яких моделювали коліт; 3-тя – тварини, яким при коліті вводили селективний блокатор iNOS – аміногуанідин у дозі 20 мг/кг; 4-та – тварини, які отримували олію амаранту при коліті в дозі 2 мл/кг. Препарати вводили двічі – за 30 хв до моделювання коліту та на 2 день.

У гомогенаті СОТК визначали активність NO-синтаз [11], вміст NO [2], у плазмі крові – концентрацію L-аргініну [1].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми "Statistica 7".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Виразковий коліт супроводжувався зростанням активності загальної NOS – майже в 2,5 раза ($p < 0,05$), в основному за рахунок активності iNOS (в 7 разів) ($p < 0,05$). При цьому рівень нітрит-аніона підвищувався на 69 % ($p < 0,05$). Концентрація L-аргініну в сироватці крові знижувалась на 52 % ($p < 0,05$).

Введення аміногуанідину зменшувало активність iNOS на 45 % ($p < 0,05$), вміст нітрит-аніона – на 29 % ($p < 0,05$) в СОТК, а концентрація L-аргініну в плазмі крові зростала на 55 % ($p < 0,05$).

При введенні олії амаранту на фоні коліту активність загальної NOS зменшувалась на 56 % ($p < 0,01$), iNOS – на 64 % ($p < 0,01$), рівень нітрит-аніона знижувався на 31 % ($p < 0,05$). Концентрація L-аргініну в плазмі крові зростала на 21 % (табл. 1).

Розвиток виразкового коліту супроводжується підвищенням інфільтрації слизової оболонки нейтрофілами та моноцитами, які при активації виділяють прозапальні цитокіни – TNF- α , IFN- γ , IL-1 β та кисневі радикали, внаслідок чого підвищується експресія iNOS, ЦОГ-2, ядерного транскрипційного фактора NF- κ B та зростають процеси перекисного окиснення ліпідів. Це призводить до виникнення деструктивних пошкоджень слизової оболонки товстої кишки – порушується слизовий бар'єр, спостерігаються набряк, виразки, ерозії, крововиливи [5, 9].

Надходження в організм ненасичених жирних кислот викликає зниження експресії iNOS у щурів з колітом. Цей ефект зумовлений антиоксидантними властивостями компонентів олій, пов'язаних із взаємозв'язками між оксидативним стресом та регуляцією експресії iNOS [13]. Оскільки існує взаємозв'язок між активацією NF- κ B та посиленням експресії iNOS, інгібування того чи іншого сигнального каскаду може також пояснювати інгібіторний ефект на експресію iNOS в кишці, що спостерігається в щурів з експериментальним колітом при застосуванні різних олій [12, 13].

Жирні кислоти та їх метаболіти можуть проявляти цитопротекторний ефект шляхом зв'язування з PPAR γ -рецепторами, що впливає на експресію генів, а також без участі PPAR γ -рецепторів [6]. У товстій кишці PPAR γ -рецептори експресуються в епітеліальних клітинах і, мен-

шою мірою, в макрофагах та лімфоцитах [3]. Вони беруть участь у регуляції процесів запалення в кишці. Чисельні ліганди PPAR γ -рецепторів проявляють виражений протизапальний ефект на різних моделях коліту в гризунів і людей шляхом зменшення продукції прозапальних цитокінів – IL 1 β , 6, 8 та ФНП- α [7]. Ліноленова кислота, крім того, інгібує продукцію інтерферону- γ та прозапальних ферментів – iNOS та ЦОГ-2. Це зумовлено її впливом на промотор iNOS [6]. ω -3 ненасичені жирні кислоти також модулюють жирнокислотний склад фосфоліпідів мембран клітин. Їх протизапальний ефект може бути пов'язаний і з інгібуванням тол-подібних рецепторів-4 (TLR4) [10].

Докозагексенова та ейкозапентенова (ЕПК) кислоти значно знижують рівень ПГЕ₂ і ЛТВ₄ та індують продукцію ПГЕ₃ і ЛТВ₅, що мають протизапальний ефект у людей при коліті та в експериментальних тварин [7, 8]. Резольвіни, похідні з ЕПК, проявляють виражені протизапальні властивості за умов TNBS-індукованого коліту [6].

ВИСНОВОК. Встановлено, що олія амаранту, будучи багатим природним джерелом різних біологічно активних речовин (ненасичені жирні кислоти, вітамін Е, сквален, фітостерини, фосфоліпіди), проявляє виражений ефект на роботу NO-синтазної системи в СОТК при коліті, справляючи цитопротекторний ефект, що дозволяє рекомендувати її для профілактики та лікування виразкового коліту.

Таблиця 1 – Активність NO-синтаз, вміст нітрит-аніона у СОТК і концентрація L-аргініну в плазмі крові за умов блокування iNOS та введення олії амаранту при коліті (M \pm m)

Серія досліджень	NOS, нмоль/хв·мг білка	cNOS, нмоль/хв·мг білка	iNOS, нмоль/хв·мг білка	Нітрит-аніон, мкмоль/г	L-аргінін, мкг/мл
Інтактні тварини (контроль), n=10	1,09 \pm 0,09	0,85 \pm 0,10	0,24 \pm 0,07	1,4 \pm 0,11	42,7 \pm 5,0
Виразковий коліт, n=10	2,57 \pm 0,33*	0,88 \pm 0,12	1,69 \pm 0,29*	2,36 \pm 0,21*	20,5 \pm 3,6*
Інгібування iNOS при коліті, n=10	1,59 \pm 0,22	0,66 \pm 0,15	0,93 \pm 0,10 [#]	1,67 \pm 0,05 [#]	31,7 \pm 3,8 [#]
Дія олії амаранту при коліті, n=10	1,13 \pm 0,12 ^{##}	0,53 \pm 0,10	0,61 \pm 0,07 ^{##}	1,64 \pm 0,17 [#]	24,9 \pm 3,6

Примітка. * – p<0,05 порівняно з показниками інтактних тварин; # – p<0,05, ## – p<0,01 порівняно з показниками тварин з колітом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алейникова Т. Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т. Л. Алейникова, Г. В. Рубцова. – М. : Высшая школа, 1988. – 239 с.
2. Інформ. лист Укрмедпатентінформ МОЗ України/ Визначення нітрит-аніону в слині, як специфічного маркера перебігу запального процесу / О. Я. Склярів, І. П. Федорович, Н. В. Фартушок. – 2004. – 118, 5.

3. Склярів О. Я. Зміни процесів ліпопероксидації та активності ферментів системи антиоксидантної захисту при введенні олії амаранту за умов експериментального виразкового коліту / О. Я. Склярів, Н. Б.Ковалик // Мед. хімія. – 2006. – 8, № 3. – С. 63–66.

4. Acute experimental colitis decreases colonic circular smooth muscle contractility in rats / B. S. Myers,

J. S. Martin, D. T. Dempsey [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 1997. – **273**. – P. 928–936.

5. Aoi Y. Roles of nitric oxide and NO synthases in healing of dextran sulfate sodium-induced rat colitis / Y. Aoi, S. Terashima, M. Ogura // J. Physiol. Pharmacol. – 2008. – **59**, № 2. – P. 315–336.

6. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma / R. Marion-Letellier, P. Dechelotte, M. Lacucci [et al.] // Gut. – 2009. – **58**. – P. 586–593.

7. Effects of Highly Purified Eicosapentaenoic Acid on Erythrocyte Fatty Acid Composition and Leukocyte and Colonic Mucosa Leukotriene B4 Production in Children With Ulcerative Colitis / Shimizu Toshiaki, Fujii Tohru, Suzuki Ryuyo [et al.] // J. of Ped. Gastr. & Nutr. – 2003. – **37**, № 5. – P. 581–585.

8. Fan Y. Y. Dietary (*n*-3) polyunsaturated fatty acids remodel mouse T-cell lipid rafts / Y. Y. Fan, D. N. McMurray, L. H. Ly // J. Nutr. – 2003. – **133**. – P. 1913–1920.

9. Kucharzik T. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies / T. Kucharzik, C. Maaser, A. Lugerling // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – **12**. – P. 1068–1083.

10. Lee J. Y. Differential modulation of Toll like receptors by fatty acids: preferential inhibition by *n*-3 polyunsaturated fatty acids / J. Y. Lee, A. Plakidas, W. H. Lee // J. Lipid Res. – 2003. – **44**. – P. 479–486.

11. Sklyarov A. Ya. Role of nitric oxide-synthase and cyclooxygenase/lipoxygenase systems in development of experimental ulcerative colitis / A. Ya. Sklyarov, N. B. Panasyuk, I. S. Fomenko // J. of Phys & pharm. – 2011. – **62**, № 1. – P. 65–73.

12. The influence of membrane fluidity, TNF receptor binding, cAMP production and GTPase activity on macrophage cytokine production in rats fed a variety of fat diets / P. S. Tappia, S. Ladha, D. C. Clark, R. F. Grimble // Mol. Cell Biochem. – 1997. – **166**. – P. 135–143.

13. Venkataranganna M. V. NCB-02 (standardized Curcumin preparation) protects dinitrochlorobenzene-induced colitis through down-regulation of NFκ-B and iNOS / M. V. Venkataranganna, M. Rafiq, S. Gopumadhavan // World J. Gastroenterol. – 2007. – **13**, № 7. – P.1103–1107.

Н. Б. Панасюк, А. Я. Скляр

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ВЛИЯНИЕ АМАРАНТОВОГО МАСЛА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ L-АРГИНИН/NO-СИНТАЗЫ/NO В ТОЛСТОЙ КИШКЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Резюме

В работе приведены данные о влиянии амарантового масла на состояние системы L-аргинин/NO-синтазы/NO при язвенном колите. Показано, что амарантовое масло, будучи многокомпонентным биологически активным веществом, снижает активность индуцибельной NO-синтазы и продукцию нитрогена оксида в слизистой оболочке толстой кишки и облегчает течение язвенного колита, причем его ингибиторная активность не меньше, чем у селективного блокатора iNO-синтазы – аминоганидина. Это позволяет рекомендовать амарантовое масло к применению у больных колитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, амарантовое масло, система L-аргинин/NO-синтазы/NO, аминоганидин.

N. B. Panasyuk, O. Ya. Sklyarov

DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE INFLUENCE OF AMARANTH OIL ON THE STATUS OF L-ARGININE/NO-SYNTASES/NO SYSTEM IN LARGE INTESTINE AT ULCERATIVE COLITIS

Summary

The paper presents data on the influence of amaranth oil on the status of L-arginine/NO-synthases/NO system in ulcerative colitis. We showed that amaranth oil, being multicomponent biological active substance, decreases the activity of iNO-synthase and NO production in the mucosa of the large intestine and has favourable impact on the course of the ulcerative colitis. Its inhibitory activity is lower than of the selective iNO-synthase blocker aminoguanidine. This gives predispositions to recommend amaranth oil for the treatment of patients suffering from colitis.

KEY WORDS: ulcerative colitis, amaranth oil, L-arginine/NO-synthases/NO, aminoguanidine.

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: Н. Б. Панасюк, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

МОДЕЛЮВАННЯ АКТИВНОСТІ NO-СИНТАЗ ТА ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЗА УМОВ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

В експериментах на щурах на моделі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету встановлено, що двотижневе введення L-аргініну або селективного блокатора індукційної NO-синтази аміногуанідину викликало зменшення активності NO-синтаз, зниження рівня процесів ліпопероксидації та активності ензимів антиоксидантного захисту в тканині підшлункової залози, зростання концентрації L-аргініну в плазмі крові. Введення L-аргініну знижувало рівень глікемії. Незважаючи на різний механізм дії, дані речовини сприяють позитивному ефекту в тканині підшлункової залози при цукровому діабеті.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, активність NO-синтаз, L-аргінін, аміногуанідин, оксидативний стрес.

ВСТУП. У підшлунковій залозі (ПЗ) експресується три ізоформи NO-синтаз – eNOS, iNOS та nNOS [13]. Нітрогену оксид, що синтезується NO-синтазами за фізіологічних умов у підшлунковій залозі, бере участь у регуляції кровотоку, нейротрансмісії, секретії травних ензимів та виділенні інсуліну β -клітинами. Роль нітрогену оксиду у виникненні цукрового діабету (ЦД) є неоднозначною: з однієї сторони, значна продукція NO спричиняє цитотоксичний ефект на β -клітини, з іншого – NO та його донори проявляють цитопротекторний вплив (підвищують секретію інсуліну та зменшують рівень гіперглікемії) [10, 14]. Розвиток ЦД супроводжується підвищенням активності прозапальних ензимів, зокрема індукційної NO-синтази (iNOS), зростанням процесів вільнорадикального окиснення, зміною активності ензимів антиоксидантного захисту (АОЗ) у клітинах підшлункової залози [13, 15].

Значна роль за умов ЦД у регуляції активності NO-синтаз та оксидативних процесів належить їх селективним та неселективним блокаторам та L-аргініну. L-аргінін, будучи прекурсором нітрогену оксиду, впливає на рівень глюкози в крові, активує синтез інсуліну, проявляє антиоксидантні та антирадикальні властивості за умов ЦД [2, 8]. Дія неселективних та селективних блокаторів NO-синтаз у тканині

ПЗ за умов ЦД на процеси ліпопероксидації та активність NO-синтаз потребує поглибленого вивчення.

Метою даного дослідження було вивчити активність NO-синтаз, процеси ліпопероксидації, активність ензимів антиоксидантного захисту (СОД і каталази) у тканині ПЗ та концентрацію L-аргініну в плазмі крові за умов моделювання активності NO-синтаз при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 24 білих щурах-самцях масою 100–150 г і виконано згідно з правилами, передбаченими Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних дослідів за участю експериментальних тварин. Було проведено 4 серії досліджень: 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини з ЦД, який моделювали шляхом введення стрептозотоцину в дозі 40 мг/кг/день інтраперитонеально протягом 5 днів (концентрація глюкози у крові становила більше 14 ммоль/л) [16]; 3-тя – тварини з ЦД, яким протягом двох тижнів внутрішньочеревно в дозі 300 мг/кг вводили L-аргінін (L-Arg); 4-та – тварини з ЦД, яким протягом двох тижнів внутрішньочеревно вводили селективний блокатор індукційної NO-синтази (iNOS) аміногуанідин (AG) в дозі 20 мг/кг. Активність процесів ліпопероксидації вивчали за вмістом

© О. Б. Панчишин, О. Я. Склярів, 2011.

ТБК-активних продуктів [7], активність АОЗ – за визначенням супероксиддисмутази [9] і каталази [4]. Стан NO-синтазної системи оцінювали за активністю NO-синтаз за методом В. В. Сумбаєва [6], вміст нітрит-аніона – за допомогою реактиву Гріса [12] у тканині ПЗ та концентрацією L-аргініну в плазмі крові [1].

Результати оброблено методом варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення “ANOVA” з визначенням t-критерію Стьюдента. Статистично достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Введення стрептозотоцину призводило до зростання рівня глюкози у крові з $(6,5 \pm 0,6)$ до $(28 \pm 1,8)$ ммоль/л. У тканині ПЗ відзначено підвищення активності загальної NO-синтази вдвічі ($p < 0,05$), рівень активності iNOS зріс у 4,3 раза ($p < 0,01$), вміст нітрит-аніона – на 16 %, активність cNOS змінювалась недостовірно. У плазмі крові відмічено зменшення концентрації L-аргініну на 24 % ($p < 0,05$) (табл. 1). При цьому вміст ТБК-активних продуктів у тканині збільшувався з $(423,7 \pm 15,9)$ до $(506,8 \pm 20,8)$ мкмоль/г ($p < 0,05$), активність СОД та каталази мала динаміку до зростання порівняно з контролем.

Двотижневе введення L-аргініну призводило до зниження рівня глікемії на 40 %, активності загальної NO-синтази – на 40 % ($p < 0,05$), iNOS – на 49 % ($p < 0,05$), активність cNOS та вміст нітрит-аніона достовірно не змінювались, концентрація L-аргініну в крові зростала на 18 % (табл. 1). Введення L-аргініну проявляло антиоксидантну дію: вміст ТБК-активних продуктів зменшився на 14 %, активність СОД та каталази знижувалась до показників контролю.

Двотижневе введення аміногуанідину на тлі ЦД призводило до зменшення активності iNOS на 45 % ($p < 0,05$), активність cNOS, вміст ТБК-активних продуктів у тканині ПЗ та рівень глюкози у крові достовірно не змінювались.

В основі позитивного впливу L-аргініну за умов цукрового діабету лежить його здатність стимулювати секрецію інсуліну панкреатичними β -клітинами, відновлювати синтез нітрогену оксиду, який покращує кровотік, стимулювати транспортування глюкози та засвоєння її відповідними клітинами [11], знижувати вміст ТБК-активних продуктів, зумовлювати утворення S-нітрозоглутатіону, антиоксидантні властивості якого значно сильніші, ніж у глутатіону [9].

Таблиця 1 – Активність NO-синтаз, вміст нітрогену оксиду в тканині підшлункової залози та концентрація L-аргініну в плазмі крові за умов введення L-аргініну та блокування iNOS аміногуанідином у щурів з стрептозотоциніндукованим ЦД 1-го типу ($M \pm m$, $n=6-8$)

Серія досліджень	NOS, нмоль/хв·мг	cNOS, нмоль/хв·мг	iNOS, нмоль/хв·мг	Нітрит-аніон, мкмоль/г	L-аргінін, мкг/мл
Контроль	$0,699 \pm 0,12$	$0,484 \pm 0,08$	$0,214 \pm 0,12$	$17,8 \pm 0,83$	$38,2 \pm 2,42$
ЦД	$1,361 \pm 0,24^*$	$0,437 \pm 0,17$	$0,926 \pm 0,11^*$	$20,6 \pm 1,13$	$28,9 \pm 2,66^*$
ЦД+ L-Arg	$0,822 \pm 0,07^{\#}$	$0,342 \pm 0,08$	$0,480 \pm 0,15^{\#}$	$20,2 \pm 1,16$	$34,1 \pm 3,51$
ЦД+AG	$0,879 \pm 0,11^{\#}$	$0,371 \pm 0,09$	$0,508 \pm 0,08^{\#}$	$20,3 \pm 1,11$	$32,0 \pm 5,16$

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи; # – $p < 0,05$ порівняно з показниками при цукровому діабеті.

ВИСНОВКИ. 1. Розвиток цукрового діабету супроводжувався зростанням рівня активності NO-синтаз, вмісту нітрит-аніона, процесів вільнорадикального окиснення, активності ензимів АОЗ у тканині підшлункової залози та зменшенням концентрації L-аргініну в плазмі крові порівняно з контролем.

2. Двотижневе введення екзогенного L-аргініну викликало зниження активності

iNOS на 49 %, вмісту ТБК-активних продуктів – на 14 %, активності АОЗ та призводило до зростання концентрації L-аргініну і зниження рівня глікемії в плазмі крові на 40 % порівняно з показниками при цукровому діабеті.

3. Двотижневе блокування iNOS аміногуанідином викликало зниження активності iNOS на 45 %, активність cNOS, вміст ТБК-активних продуктів у тканині ПЗ та рівень глюкози у крові достовірно не змінювались.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алейникова Т. Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т. Л. Алейникова, Г. В. Рубцева, Н. А. Павлова. – М. : Медицина, 2000. – 128 с.
2. Гнатуш А. Фізико-хімічні характеристики плазматичних мембран лейкоцитів за умов експериментального цукрового діабету / А. Гнатуш, І. Бродяк, Н. Сибірня // Молодь і поступ біології. – 2008. – С. 23–24.
3. Зміни екзокринної функції підшлункової залози за цукрового діабету / В. Г. Передерій, С. М. Ткач, В. Б. Доготар [та ін.] // Клін. ендокринологія та ендокрин. хірургія. – 2004. – № 2. – С. 12–17.
4. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Скляр О. Я. Активність панкреатичної α -амілази в плазмі крові за умов введення L-аргініну, аміногуанідину та блокування ЦОГ-2 у підшлунковій залозі щурів з цукровим діабетом 1 типу / О. Я. Скляр, О. Б. Панчишин, І. О. Нектегаєв // Мед. хімія. – 2009. – 3, № 11. – С. 47–49.
6. Сумбаев В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. – 2000. – № 3. – С. 3–7.
7. Тимирбулатов Р. А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнов // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.
8. Филимоненко В. П. Антиоксидантные эффекты L-аргинина в сердце крыс при экспериментальном рабдомиолизе / В. П. Филимоненко, И. В. Никитченко, П. А. Калиман // Укр. біохім. журн. – 2009. – 81, № 1. – С. 114–121.
9. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
10. Beneficial effects of L-arginine-nitric oxide-producing pathway in rats treated with alloxan / A. Vasiljevic, B. Buzadzic, A. Korac [et al.] // J. Physiol. – 2007. – 584, № 3. – P. 921–993.
11. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats / R. Kohli, C. J. Meininger, T. E. Haynes // J. Nutr. – 2004. – 134, № 3. – P. 600–608.
12. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. David // Anal. Biochem. – 1982. – № 126. – P. 131–138.
13. Involvement of inducible isoform of COX and NOS in streptozotocin-pancreatic damage in the rat: interactions between nitrergic and prostanoid pathway / E. Gonzales, J. Rosello-Catafau, Jawerbaum [et al.] // Prostaglandins Leukot. Esset Fatty Acids. – 2001. – 64, № 6. – P. 311–316.
14. Mendez J. D. Regulation of hyperglycemia and dyslipidemia by exogenous L-arginine in diabetic rats / J. D. Mendez, F. Balderas // Biochimie. – 2001. – 83, № 5. – P. 453–458.
15. Potential role of NO in modulation of COX-2 expression and PGE2 production in pancreatic beta-cells / Ling J. J., Sun Y. J., Zhu D. Y. [et al.] // Acta. Biochem. Biophys. Sin. (Shanghai). – 2005. – 37, № 2. – P. 139–146.
16. Wielosz-Tokarzewska E. The effect of Ukrain on the serum vasoactive intestinal polypeptide level in diabetic mice / E. Wielosz-Tokarzewska, E. Jagiello-Wojtowicz // Int. J. Immunotherapy. – 2003. – XIX, № 2-4. – P. 189–191.

О. Б. Панчишин, А. Я. Скляр

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

МОДЕЛИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ NO-СИНТАЗ И ОКСИДАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ В УСЛОВИЯХ СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА

Резюме

В экспериментах на крысах на модели стрептозототининдуцированного сахарного диабета установлено, что двухнедельное введение L-аргинина и селективного блокатора индуцибельной NO-синтазы амингуанидина вызывало уменьшение активности NO-синтаз, снижение уровня процессов липопероксидации и активности ферментов антиоксидантной защиты в ткани поджелудочной железы, возрастание концентрации L-аргинина в плазме крови. Введение L-аргинина снижало уровень гликемии. Несмотря на разный механизм действия, данные вещества содействуют позитивному эффекту в ткани поджелудочной железы при сахарном диабете.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, активность NO-синтаз, L-аргинин, амингуанидин, оксидативный стресс.

MODELING OF NOS ACTIVITY AND OXIDATIVE PROCESSES IN THE PANCREATIC TISSUE UNDER CONDITIONS OF DIABETES MELLITUS

Summary

In the experiments on rats under condition of modeled diabetes mellitus (DM), it has been shown that NO-precursor L-arginine and selective blocker iNOS aminoguanidine cause reduction of NO-synthases activity, decrease of the level of lipoperoxidative processes and the activity of antioxidant protection enzymes in the tissue of pancreas. In spite of different mechanism of action these substances produce positive effect in the pancreatic tissue under conditions of DM.

KEY WORDS: **diabetes mellitus, activity of NO-synthase, L-arginine, aminoguanidine, oxidative stress.**

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: О. Б. Панчишин, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

**ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ГІПОАЦИДНОСТІ НА СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ
МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ “СИМБІТЕР®”**

За умов тривалої шлункової гіпохлоргідрії виявлено порушення окисно-антиоксидантного балансу в гепатоцитах та зміни функціональної активності печінки. Мультипробіотик “Симбітер” сприяв відновленню структурно-функціонального стану гепатоцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тривала шлункова гіпохлоргідрія, печінка, мультипробіотик “Симбітер®”.

ВСТУП. У структурі захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) важливе місце займають гіпоацидні стани, які виникають внаслідок порушення секреції гідрохлоридної кислоти (НСІ) парієтальними клітинами шлунка [12, 17]. У зв'язку з тим, що НСІ є одним з головних стимуляторів жовчовиділення, її рівень безпосередньо впливає на зовнішньосекреторну функцію печінки. Порушення процесів секреції і виділення жовчі викликає затримку її компонентів у гепатоцитах, що сприяє їх структурно-функціональним змінам. Також зниження рівня гідрохлоридної кислоти у шлунковому соку створює умови для колонізації ШКТ патогенною мікрофлорою, яка може призвести до контамінації жовчних шляхів бактеріальними збудниками інфекцій та розвитку холангітів [25]. У зв'язку з цим, тривала шлункова гіпохлоргідрія може бути причиною розвитку патологічних процесів у гепатобіліарній системі.

Аналіз літератури показав наявність поодиноких та розрізаних даних стосовно взаємозв'язку тривалої шлункової гіпохлоргідрії та структурно-функціонального стану печінки. Фактична інформація не розкриває цілісної картини цих змін і потребує подальшого вивчення та пошуку можливих шляхів їх корекції.

Метою даної роботи було визначити біохімічні параметри функціонального стану печінки щурів за умов гіпоацидного стану та їх корекцію мультипробіотиком “Симбітер®”.

© Т. В. Берегова, К. О. Дворщенко, О. О. Берник, Л. М. Гайда, Л. І. Остапченко, 2011.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами. Робота виконана в межах науково-дослідної теми “Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій” (№ 11БФ036-01) Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складової комплексної державної наукової програми “Здоров'я людини”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі дотримувалися міжнародних рекомендацій стосовно проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин відповідно до Європейської конвенції (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes). Досліди виконано на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях. Гіпоацидний стан моделювали шляхом внутрішньочеревного (в/ч) введення тваринам 14 мг/кг омепразолу (ОМ) (“Sigma”, США) 1 раз на добу впродовж 28 діб. Щури 2-ї групи одночасно з введенням омепразолу отримували мультипробіотик “Симбітер® ацидофільний” концентрований (симбітер) (виробництва ТОВ “О.Д. Пролісок”, Україна) перорально в дозі 0,14 мл/кг, розчинений у 0,5 мл води для ін'єкцій. Як контроль використовували щурів, яким протягом 28 діб вводили в/ч 0,2 мл та перорально 0,5 мл води для ін'єкцій.

Гепатоцити з печінки щурів виділяли неферментативним шляхом [5]. Ліпіди з гепатоцитів щурів екстрагували за методом Фолча

хлороформ-метанольною сумішшю (2:1, за об'ємом) [16]. З отриманих сумарних ліпідів знімали спектри на інфрачервоному (ІЧ) Фур'є-спектрометрі "Nexus" ("Thermo Nicolet", США), обладнаному датчиком DTGS. Вимірювання площин піків на ІЧ-спектрах проводили за допомогою програмного забезпечення приладу OMNIC (версія 5.1). Кількісну оцінку структурних елементів ліпідів здійснювали методом нормування площ і визначали їх у відсотках [20]. Вміст дієнових кон'югатів визначали в гептан-ізопропанольному екстракті спектрофотометричним методом, шифових основ – флуориметричним методом [2]. Вміст ТБК-активних сполук визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [6]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали з використанням нітросинього тетразолію [7]. Оцінку активності каталази (КАТ) проводили за М. А. Королюк [4]. Активність глутатіонпероксидази (ГП) визначали за накопиченням окисненого глутатіону, глутатіон-S-трансферази (ГТ) – за швидкістю утворення хромогенного глутатіонового кон'югату з 1-хлор-2,4-динітробензолом [1], глутаті-

онредуктази (ГР) – за перетворенням окисненого глутатіону у відновлену форму з використанням водню нікотинамідних коферментів [1]. Вміст відновленого глутатіону встановлювали згідно з методом [10]. Параметри функціонального стану печінки в сироватці крові визначали відповідно до стандартних методів із застосуванням тест-наборів фірми "Філісіт-Діагностика". Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За умов тривалої шлункової гіпохлоргідрії спостерігались суттєві зміни в структурній організації ліпідів гепатоцитів щурів (табл. 1): вміст гідроксильних груп збільшувався у 2,4 раза, альдегідних груп – в 1,7 раза, фосфатних груп – в 1,4 раза, транс-ізомерів – в 1,2 раза порівняно з контролем. Одночасно знижувався вміст карбонільних груп та цис-ізомерів в 1,3 та 1,5 раза відповідно. Встановлене зростання в печінці щурів кількості гідроксильних і альде-

Таблиця 1 – Показники окисно-антиоксидантної системи гепатоцитів щурів за умов тривалої гіпоацидності ($M \pm m$, $n=10$)

Досліджуваний параметр	Група тварин		
	контроль	омепразол	омепразол+симбітер
Вміст функціональних груп ліпідів (% від загальної кількості) печінки			
Гідроксильні групи	11,06±1,01	26,61±1,85*	16,93±1,52*/#
Цис-ізомери	2,65±0,12	1,71±0,09*	2,07±0,14*/#
СН-групи	45,95±2,53	32,81±2,09*	44,26± 2,15#
Карбонільні групи	22,28±1,92	16,06±1,47*	18,52±1,63*/#
Альдегідні групи	1,67±0,09	2,91±0,11*	1,37±0,12*/#
СН ₂ -групи	6,95±0,70	6,87±0,81	6,74±0,42
Фосфатні групи	7,78± 0,84	11,02± 1,03*	8,51± 0,69#
Транс-ізомери	1,66±0,08	2,01±0,13*	1,60±0,07#
Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів			
Дієнові кон'югати, нМоль·мг білка ⁻¹	290,69±19,46	632,71±37,37*	401,13±29,85*/#
ТБК-активні сполуки, нМоль·мг білка ⁻¹	74,81±5,58	125,81±11,43*	87,57±5,55*/#
Шифові основи, ум. од.·мг білка ⁻¹	8,65±0,55	13,43±0,85*	10,21±0,56*/#
Активність ферментів антиоксидантної системи			
Супероксиддисмутаза, ум. од.·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹	2,69±0,24	2,23±0,19*	2,81±0,21#
Каталаза, нМоль·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹	69,63±5,61	52,79±4,93*	62,98±4,38#
Глутатіонпероксидаза, мкМоль GSSG·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹	0,87±0,08	0,51±0,04*	0,86±0,07#
Глутатіонтрансфераза, мкМоль·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹	1,13±0,09	0,65±0,06*	1,51±0,14*/#
Глутатіонредуктаза, нМоль НАДФН·хв ⁻¹ ·мг білка ⁻¹	3,23±0,29	2,39±0,21*	2,92±0,28#
Вміст відновленого глутатіону, нМоль·мг білка ⁻¹	7,65±0,76	4,02±0,36*	4,38±0,42*

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем; # – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким вводили омепразол.

гідних груп на фоні зниження цис-ізомерів та збільшення транс-ізомерів свідчить про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), оскільки саме подвійні зв'язки цис-ізомерів поліненасичених жирних кислот є головною мішенню вільних радикалів. Тому наступна серія експериментів була присвячена визначенню параметрів окисно-антиоксидантного балансу в гепатоцитах щурів в умовах тривалої гіпоацидності.

Встановлено, що після тривалого пригнічення секреції HCl омепразолом у гепатоцитах вміст продуктів ПОЛ зростає: дієнових кон'югатів – у 2,2 раза, ТБК-активних сполук – в 1,7 раза та шифових основ – в 1,6 раза відносно контролю. При цьому активність ензимів антиоксидантної системи знижувалась: СОД та КАТ – в 1,2 раза, ГП та ГТ – в 1,7 раза, ГР – в 1,4 раза, вміст відновленого глутатіону зменшувався в 1,9 раза відносно контролю (табл. 1).

Встановлені порушення окисно-антиоксидантного статусу гепатоцитів щурів за умов тривалої гіпохлоргідрії свідчать про можливі зміни функціональної активності печінки. Тому наступним етапом досліджень було визначення біохімічних параметрів функціонування печінки. Важливим критерієм стану печінки є її біосинтетична функція. За умов тривалої гіпоацидності в сироватці крові спостерігалось зниження вмісту тканиноспецифічного білка альбуміну в 1,5 раза порівняно з контролем (табл. 2). Причиною розвитку гіпоальбумінемії може бути посилення катаболізму альбуміну, що часто спостерігається при гострій відповіді печінки на стресові фактори [14].

Показано, що введення щурам ОМ впродовж 28 діб призводило до зниження в сироватці крові вмісту сечовини в 2,1 раза відносно контролю (табл. 2), що може бути пов'язано з підвищенням рівня сечової кислоти (на

27 %), яка є інгібітором синтезу N-ацетилглютамату, що в нормі активує ключовий ензим циклу сечовини карбамоїлфосфатсинтетази-1 [15]. Збільшення вмісту сечової кислоти може бути наслідком активації ксантиноксидази у гепатоцитах за умов тривалої гіпоацидності (неопубліковані дані). Зниження вмісту загального білірубину на 26 % (табл. 2) при тривалій гіпохлоргідрії може вказувати на розлад детоксикаційної функції печінки та бути наслідком інфекційного процесу в організмі [24]. Це узгоджується з фактом підвищеного ризику розвитку кишкових інфекцій за умов тривалої гіпоацидності [13].

Через добу після 28 днів введення ОМ активність аланінамінотрансферази знижувалась в 1,6 раза відносно контролю. Активність аспаратамінотрансферази при цьому не змінювалась (табл. 2). Розрахунок коефіцієнта де Рітиса показав, що у тварин з гіпоацидним станом він значно підвищувався і становив 2,3, що свідчить про розвиток патологічних процесів у печінці [19]. Тривала гіпоацидність призводила до зростання активності γ -глутамілтранспептидази в 7 разів порівняно з контрольними значеннями, що вказує на наявність запальних процесів та розвиток оксидативного стресу [26]. При цьому активність лужної фосфатази в сироватці крові знижувалась в 1,5 раза відносно контролю, що може бути пов'язано з дефіцитом вітаміну B₁₂, оскільки за умов нестачі кислоти шлункової секреції засвоєння організмом даного вітаміну послаблюється [11]. Зниження активності холінестерази в 4 рази у щурів з гіпоацидним станом узгоджується з літературними даними [22], що, на думку авторів, свідчить про гепатотоксичні явища та розвиток гепатиту [23] (табл. 2).

В сироватці крові щурів "омепразолової" групи сумарна активність ізоформ лактатдегід-

Таблиця 2 – Біохімічні показники функціонального стану печінки в сироватці крові щурів за умов тривалої гіпоацидності (M \pm m, n=10)

Досліджуваний параметр	Група тварин		
	контроль	омепразол	омепразол+симбітер
Показники біосинтетичної функції печінки			
Альбумін, г/л	42,28 \pm 3,95	28,81 \pm 2,43*	36,07 \pm 3,59 [#]
Сечовина, ммоль/л	7,05 \pm 0,49	3,28 \pm 0,27*	6,82 \pm 0,52 [#]
Сечова кислота, ммоль/л	0,45 \pm 0,04	0,57 \pm 0,05*	0,51 \pm 0,04 [#]
Вміст метаболітів, що видаляються печінкою з крові			
Загальний білірубін, мкмоль/л	2,72 \pm 0,21	2,01 \pm 0,14*	2,42 \pm 0,22 [#]
Активність маркерних ензимів печінки, Од/л·мг білка			
Аланінамінотрансфераза	3,67 \pm 0,21	2,26 \pm 0,12*	2,76 \pm 0,23*/ [#]
Аспаратамінотрансфераза	5,14 \pm 0,31	5,20 \pm 0,31	5,34 \pm 0,49
γ -глутамілтранспептидаза	0,08 \pm 0,01	0,62 \pm 0,04*	0,06 \pm 0,01 [#]
Холінестераза	197,99 \pm 13,86	53,09 \pm 2,65*	144,51 \pm 12,78*/ [#]
Лужна фосфатаза	45,74 \pm 3,98	32,7 \pm 2,44*	37,05 \pm 3,51*
Лактатдегідрогеназа	359,12 \pm 25,14	728,81 \pm 51,02*	685,91 \pm 54,12*

рогенази (ЛДГ) була в 2 рази вищою, ніж у контролі (табл. 2). В медичній практиці сумарну активність ізоформ ЛДГ використовують як одну з діагностичних ознак гострого гепатиту, хоча для остаточного діагнозу є необхідним визначення рівня окремих ізоформ ензиму [8].

ВИСНОВКИ. За умов тривалої гіпоацидності шлункового соку спостерігаються активація процесів ПОЛ та виснаження системи антиоксидантного захисту, що зумовлює функціональні розлади в печінці.

Мультипробіотик “Симбітер®” при одночасному введенні з ОМ сприяє відновленню структурно-функціонального стану гепатоцитів (табл. 1, 2). Позитивна дія симбітеру на печінку пов’язана з широким спектром його фізіологічної активності, зокрема протимікробними, імуномодуючими та антирадикальними властивостями [3]. Так, до складу мультипробіотика “Симбітер®” входять бактерії, що синте-

зують антиоксидантні ензими та вітаміни, які безпосередньо нейтралізують утворені АФК [9]. Наявність у мультипробіотику таких мікроелементів, як цинк, марганець, мідь, що входять до складу активних центрів ензимів антиоксидантної системи, сприяє більш ефективній роботі антиоксидантного захисту клітин. Крім того, бактерії, які є у складі симбітеру, індують синтез відновленого глутатіону, який робить основний внесок у функціонування антиоксидантної системи антирадикального захисту клітин [21]. Також відомо, що пробіотичні бактерії синтезують екстрацелюлярні полісахариди, які здатні знешкоджувати вільні радикали [18]. Отримані результати свідчать про ефективність та доцільність використання мультипробіотика “Симбітер®” як мембраностабілізуючого, метаболічного й антиоксидантного засобу профілактики патологічних змін у печінці за умов тривалої гіпоацидності шлункового соку різного генезу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслегина // Лаб. дело. – 1990. – Вып. 8. – С. 19–22.
2. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.
3. Короткий О. Г. Біохімічні механізми розвитку запалення в щурів з тривалою шлунковою гіпоацидністю та за умов введення мультипробіотика “Симбітер®” : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / О. Г. Короткий. – К., 2011. – 21 с.
4. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – Вып. 1. – С. 16–18.
5. Петренко А. Ю. Выделение гепатоцитов крыс неферментативным методом: детоксикационная и дыхательная активность / А. Ю. Петренко, А. Н. Сукач, А. Д. Росляков // Биохимия. – 1991. – **56**, вып. 9. – С. 1647–1650.
6. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – Вып. 11. – С. 678–681.
8. Abdalla E. Gastrin, secretin, GIP and VIP alter levels of IL-2 and IFN-gamma in human peripheral blood mononuclear cells under various culture conditions / E. Abdalla // Iran J. Immunol. – 2008. – **5**, № 2. –

P. 107–114.

9. Anti-inflammatory properties of *Lactobacillus gasserii* expressing manganese superoxide dismutase using the interleukin 10-deficient mouse model of colitis / I. M. Carroll, J. M. Andrus, J. M. Bruno-Břrcena [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – **293**. – P. 729–738.

10. A simple technique to determine glutathione (GSH) levels and synthesis in ocular tissues as GSH-bimane adduct: application to normal and galactosemic guinea-pigs / R. Kannan, D. Tang, J. Mackic [et al.] // Exp. Eye. Res. – 1993. – **56**, №1. – P. 45–50.

11. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels / B. Schenk, E. Kuipers, E. Klinkenberg-Knol [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – **13**. – P. 1343–1346.

12. Cammarota G. Long-term omeprazole treatment and risk of gastric cancer / G. Cammarota, R. Cianci, G. Gasbarrini // Gastroenterol. – 2000. – **119**, Is. 4. – P. 1176–1177.

13. Canani R. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections / Canani R., Terrin G. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – **26**, №1. – P. 31–35.

14. Doweiko J. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states / J. Doweiko, D. Nompleggi // Journal of Enteral and Parenteral nutrition. – 1991. – **15**, № 4. – P. 207–211.

15. Down-regulation of hepatic urea synthesis by oxypurines: xanthine and uric acid inhibit N-acetylglutamate synthase / I. Nissim, O. Horyn, I. Nissim [et al.] // J. of Biol. chem. – 2011. – **286**, №25. – P. 22055–22068.

16. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch,

- M. Lees, G. H. S. Stanley // J. Biol. Chem. – 1957. – **226**. – P. 497–509.
17. Garcha Rodriguez L. A. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK / L. A. Garcha Rodriguez, J. Lagergren, M. Lindblad // Gut. – 2006. – **55** (11). – P. 1538–1544.
18. Kodali V. P. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium / V. P. Kodali, R. Sen // Biotechnol. J. – 2008. – **3** (2). – P. 245–251.
19. Kuntz E. Hepatology. Principles and Practice / E. Kuntz, H. D. Kuntz Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006. – 906 p.
20. Lamba O. P. Fourier transform infrared study of the rod outer segment disk and plasma membranes of vertebrate retina / O. P. Lamba, D. Borchman, P. J. O'Brien // Biochemistry. – 1994. – **33**. – P. 1704–1712.
21. Lutgendorff F. Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis / F. Lutgendorff, L. M. Trulsson, L. P. Minnen // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2008. – **295**. – P. 1111–1121.
22. Mequid S. Serum cholinesterase inhibition by omeprazole and lansoprazole / S. Mequid, I. Ramzan // Pharmazie. – 2004. – **59**, № 9. – P. 733.
23. Schiff E. Schiff's diseases of the liver / E. Schiff, M. Sorrell, W. Maddrey Lippincott Williams & Wilkins, 10th ed., 2006. – 1856 p.
24. Textbook of gastroenterology / T. Yamada, D. Alpers, A. Kalloo [et al.] – Wiley-Blackwell; 5th ed, 2008. – 3712 p.
25. Williams C. Proton Pump inhibitors and bacterial overgrowth / C. Williams, K. E. L. McColl // Alimentary pharmacol. and Therap. – 2006. – **23**. – P. 3–10.
26. Zhang H. Redox regulation of r-glutamyl transpeptidase / H. Zhang, H. J. Forman // Am. J. of Respiratory Cell and Mol. Biol. – 2009. – **41**. – P. 509–515.

Т. В. Береговая, Е. А. Дворщенко, О. О. Бернык, Л. Н. Гайда, Л. И. Остапченко
 КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОАЦИДНОСТИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКОМ “СИМБИТЕР®”

Резюме

В условиях длительной желудочной гипохлоргидрии выявлено нарушение окислительно-антиоксидантного баланса в гепатоцитах и изменения функциональной активности печени. Мультипробиотик “Симбитер®” способствовал восстановлению структурно-функционального состояния гепатоцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **длительная желудочная гипохлоргидрия, печень, мультипробиотик “Симбитер®”.**

T. V. Berehova, K. O. Dvorshchenko, O. O. Bernyk, L. M. Hayda, L. I. Ostapchenko
 TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY

EFFECT OF LONG-TERM HYPOACIDITY ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF HEPATOCYTES AND ITS CORRECTION BY MULTIPROBIOTIC “SYMBITER®”

Summary

It was established a significant deviation of oxidation-antioxidant balance in hepatocytes and changes in functional activity of the liver upon the long-term gastric hypochlorhydria. Multiprobiotic Symbiter contributed to the restoration of structural and functional state of hepatocytes.

KEY WORDS: **long-term gastric hypochlorhydria, liver, multiprobiotic “Symbiter®”.**

Отримано 18.10.11

Адреса для листування: Т. В. Береговий, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ТРАВИ ДЕРЕВІЮ ЗВИЧАЙНОГО

У результаті вивчення якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук трави деревію звичайного та надземних органів встановлено, що фенольні сполуки досить рівномірно накопичуються в усій надземній частині рослини, тільки в листі вміст флавоноїдів та похідних гідроксикоричної кислоти децю вищий. У траві деревію звичайного виявлено 33 фенольні сполуки, 14 з яких ідентифіковано.

Екстракти з надземних органів трави деревію звичайного проявляють антимікробну активність відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фенольні сполуки, деревій звичайний, листя, квітки, стебло, трава, антимікробна активність.

ВСТУП. Рід деревію *Achillea* налічує понад 150 видів, поширених у Європі, Азії, Північній Африці та Північній Америці. На території України зростає 19 видів деревію. В офіційній медицині використовують в основному деревій звичайний *Achillea millefolium* L.s. [5].

На ринку України та Російської Федерації існує близько 20 препаратів (ротокан, вундехіл тощо), до складу яких входять біологічно активні речовини (БАР) трави деревію, що мають кровоспинну, антимікробну та протизапальну дії [4].

Трава деревію містить ефірні олії, флавоноїди, дубильні та гіркі речовини, вітамін К, алкалоїди та органічні кислоти [5]. Найбільш глибоко та ретельно вивчено якісний склад та кількісний вміст ефірної олії, в якій містяться сесквітерпеноїди (проазулені – до 25–30 %) та монотерпеноїди. Але всі ці дані наведено тільки для цільної трави деревію, щодо даних про хімічний склад надземних органів, то в доступній нам літературі їх не виявлено. Тому метою цієї роботи було дослідити якісний склад та кількісний вміст фенольних сполук надземних органів трави деревію звичайного і визначити антимікробну активність їх спиртових екстрактів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами дослідження були трава, листя, стебло та квітки деревію звичайного, зібрані на території Харківської області влітку 2010 року. Аналіз даної сировини проводили відповідно до вимог ДФУ [3]. Екстрагували суму БАР 96 % спиртом етиловим.

© О. А. Кисличенко, О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко, Т. П. Осолодченко, 2011.

Для виділення та ідентифікації БАР використовували фракціонування у системі рідина–рідина, методи паперової хроматографії (ПХ) та хроматографії в тонкому шарі сорбенту (ТШХ).

Похідні гідроксикоричної кислоти. Одержані з трави деревію звичайного витяжки обробляли етилацетатом. Етилацетатну фракцію упарювали та хроматографували на папері з достовірними зразками гідроксикоричних кислот у системах: I – н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2) і II – 15 % оцтова кислота з наступною обробкою хроматограм парами аміаку та діазореактивом. Встановили, що в траві деревію містяться кофейна (I – $R_s=0,81$; II – $R_s=0,50$) та хлорогенова кислоти (I – $R_s=0,63$; II – $R_s=0,71$). В подальшому ці сполуки було виділено в індивідуальному стані методом препаративної ТШХ та ідентифіковано на основі фізичних, хімічних властивостей та їх УФ-спектральних характеристик. В екстракті також виявили три похідні гідроксикоричної кислоти, які ідентифікувати не вдалося.

Флавоноїди. Етилацетатно-спиртову фракцію (8:2) витяжки вивчали за допомогою двомирної ПХ (Filtrak № 4): I – н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2); II – 2 % оцтова кислота. Хроматографічно було виявлено не менше 10 флавоноїдних сполук. Для встановлення аглікону, який входить до складу цих сполук, після сумарного гідролізу досліджуваної фракції 5 % сірчаною кислотою методом ПХ із достовірними зразками агліконів у системах н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2), 30 та 60 % оцтова кислота, хлороформ–оцтова кислота–вода (13:6:2) було ідентифіковано апи-

генін, лютеолін та кверцетин. Продукти сумарного гідролізу було розділено методом колонкової хроматографії (сорбент – поліамід). В результаті отримано зазначені аглікони, які ідентифікували за температурою плавлення та характеристикою УФ-спектрів.

Кумарини. Для пошуку кумаринових сполук спиртовий екстракт з трави деревію упарювали та водний залишок фракціонували сумішшю хлороформу та спирту (9:1). Отримані хлороформно-спиртові (9:1) витяжки хроматографували в системах хлороформ (формамід 25 %) та гексан (формамід 25 %). При перегляді хроматограм у фільтрованому УФ-світлі та обробці 10 % спиртовим розчином гідроксиду калію виявлено 5 речовин кумаринової природи. Для диференціації виявлених речовин кумаринової природи від похідних гідроксикоричної кислоти було проведено реакцію відщеплення різних замісників у кумариновому ядрі йодистоводневою кислотою [1] в середовищі рідкого фенолу й оцтового ангідриду.

Якісний склад і кількісний вміст основних фенольних сполук трави деревію звичайного та його надземних органів (табл. 1) вивчали за допомогою вискоєфективного рідинного хроматографа фірми “Agilent Technologies” (модель 1100), укомплектованого проточним вакуумним дегазатором G1379A, чотириклапанним насосом градієнта низького тиску G13111A, автоматичним інжектором G1313A, термостатом колонки G13116A та діодноматричним детектором G1316A.

0,5 г екстракту (точна наважка) поміщали у віалу на 5,0 мл та доводили до мітки 90 % метанолом. Після цього віалу герметично закривали та витримували 30 хв на ультразвуковій бані, настоювали при кімнатній температурі протягом 3–4 год. Потім зразок знову поміщали на ультразвукову баню на 15 хв. Вміст віали центрифугували та фільтрували крізь мембранний тефлоновий фільтр з розміром пор 0,45 мкм у віалу для аналізу.

Для хроматографування використовували колонку розміром 2,1×150 мм, заповнену октадецилсилільним сорбентом, зернистістю 3,5 мкм, “ZORBAX-SB C-18”; як рухому фазу – розчин А (0,6 % трифтороцтова кислота), розчин В (70 % MeOH та 0,6 % трифтороцтова кислота) та розчин С (100 % MeOH); швидкість подачі рухомої фази – 0,25 мл/хв; робочий тиск елюенту – 240–300 кПа; температура термостата колонки – 35 °С; об'єм проби – 2 мкл. Параметри детектування встановлено такі: масштаб виміру – 1,0, час сканування – 0,5 с, кожен пік – 190–600 нм. Ідентифікацію фенольних сполук проводили за часом утриман-

ня стандартів (Sigma Chemical Company, США) та спектральними характеристиками.

Кількісне визначення похідних гідроксикоричної кислоти, флавоноїдів та поліфенольних сполук проводили спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі Spescol 1500 (Швейцарія) за відповідної довжини хвилі. Вміст похідних гідроксикоричних кислот визначали в перерахунку на хлорогенову кислоту при довжині хвилі 327 нм, вміст суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин при 417 нм після утворення комплексу з алюмінієм хлоридом, вміст суми поліфенольних сполук – у перерахунку на галову кислоту при 270 нм [2]. Для статистичної достовірності досліди проводили не менше п'яти разів.

Вивчення антибактеріальної активності спиртових екстрактів, одержаних з надземних органів трави деревію звичайного, проводили методом дифузії в агар в Інституті мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ під керівництвом канд. біол. наук. Т. П. Осолодченко.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, для оцінки активності препаратів використовували рефренс-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NCTC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Candida albicans* 885/653 ATCC. Для дослідження використовували 1 % спиртові розчини екстрактів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Ваговим методом встановили, що трава деревію звичайного складається з листя ((10,2±6,7) %), квіток ((54,9±14,7) %) та стебел ((34,8±9,7) %).

В результаті попереднього хімічного дослідження фенольного складу в усіх органах трави деревію звичайного встановлено наявність похідних гідроксикоричної кислоти, кумаринів, флавоноїдів та поліфенольних сполук [2].

Якісний склад і кількісний вміст основних фенольних сполук трави деревію звичайного та його надземних органів наведено в таблиці 1.

У траві деревію звичайного виявлено 33 фенольні сполуки, 14 з яких ідентифіковано.

Статистично оброблені результати кількісного визначення БАР наведено в таблиці 2. З одержаних даних видно, що фенольні сполуки досить рівномірно накопичуються в усій надземній частині рослини, тільки в листі вміст флавоноїдів та похідних гідроксикоричної кислоти дещо вищий.

Результати дослідження антимікробної активності екстрактів наведено в таблиці 3.

Таблиця 1 – Фенольний склад трави деревію звичайного

Час утримання, хв	Речовина	Кількісний вміст, мг/кг			
		трава	листя	квітки	стебло
12.53	Хлорогенова кислота	1468,3	1752,5	85,8	469,7
13.02	Похідна кофейної кислоти 1	78,5	88,7	10,7	30,1
15.66	Віценін-2	676,2	1075,5	103,9	62,6
16.38	Флавоноїд 1	181,5	18,5	13,5	0,0
17.03	Лютеолін-3',7'-О-диглюкозид	298,4	97,0	87,9	27,6
17.23	Флавоноїд 2	36,2	338,8	0,0	88,5
17.37	Глікозид апігеніну	177,2	918,4	170,6	0,0
17.73	Похідна кофейної кислоти 2	1276,1	685,5	418,1	24,6
18.56	Похідна кофейної кислоти 3	143,8	200,7	63,7	28,8
18.80	Похідна кофейної кислоти 4	2660,6	2494,0	422,0	339,8
19.09	Похідна кофейної кислоти 5	291,5	884,1	225,6	168,7
19.33	Лютеолін-7'-О-глюкозид	2797,1	2728,9	3711,5	163,5
19.64	Рутин	625,6	1894,8	0,0	410,6
20.00	Флавоноїд 3	1663,1	1020,8	592,8	357,8
20.24	Похідна кофейної кислоти 6	1855,0	3044,6	508,5	544,6
20.57	Апігенін-7'-О-рутинозид	552,7	183,1	533,8	94,5
20.87	Апігенін-7'-О-глюкозид	666,1	163,6	1249,6	0,0
21.04	Флавоноїд 4	2814,7	2475,6	867,4	747,7
21.26	Флавоноїд 5	1177,6	1222,6	1612,1	146,8
22.42	Похідна апігеніну 1	321,7	246,2	120,5	81,7
22.80	Похідна апігеніну 2	582,6	186,4	1144,5	0,0
24.23	Лютеолін	1335,7	241,8	5799,7	12,6
25.84	Апігенін	153,9	41,8	1263,9	4,5
26.21	Флавоноїд 6	236,7	95,1	769,6	23,5
26.65	Хризаріол	159,4	1246,6	0,0	42,7
27.48	Флавоноїд 7	298,0	123,6	38,3	0,0
27.88	Дисметин	272,4	404,1	532,7	20,4
28.95	Флавоноїд 8	315,1	550,8	790,0	32,0
29.45	Флавоноїд 9	175,6	97,1	0,0	0,0
29.57	Флавоноїд 10	337,0	101,1	63,4	4,3
30.22	Генкваніїн	58,1	54,4	0,0	0,0
30.39	Флавоноїд 11	522,4	317,0	369,7	9,2
30.91	Акацетин	108,9	33,9	0,0	0,0

Таблиця 2 – Кількісний вміст фенольних сполук у траві деревію звичайного

Метод аналізу	Кількісний вміст, % (в перерахунку на суху сировину)			
	трава	листя	квітки	стебло
Вихід спиртового екстракту, %	1,92	1,98	1,29	1,06
Похідні гідроксикоричної кислоти				
Спектрофотометричний метод у перерахунку на хлорогенову кислоту	0,468±0,011	0,499±0,023	0,47±0,041	0,466±0,021
Флавоноїди				
Спектрофотометричний метод у перерахунку на рутин	0,0315±0,016	0,049±0,006	0,035±0,003	0,032±0,004
Фенольні сполуки				
Спектрофотометричний метод у перерахунку на галову кислоту	0,410±0,015	0,320±0,002	0,332±0,004	0,279±0,003

Таблиця 3 – Антимікробна активність екстрактів з трави деревію звичайного

Мікроорганізм	Діаметр зони затримки росту, мм			
	трава	листя	квітки	стебло
<i>S. aureus</i> 25923	20	21	21	20
<i>E. coli</i> 25922	13	18	16	16
<i>Proteus vulgaris</i> 4636	–	–	–	11
<i>B. subtilis</i> 6633	15	15	15	16
<i>P. aeruginosa</i> 27853	–	–	12	11
<i>S. pyogenes</i> 2432	12	–	12	12
<i>Candida albicans</i> 885/653	13	–	12	11

Примітка. "–" – ріст мікроорганізму.

Екстракти з надземних органів трави деревію звичайного проявляють антимікробну активність відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*.

ВИСНОВКИ. В результаті вивчення якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук трави деревію звичайного та надземних органів рослини встановлено, що фенольні сполуки досить рівномірно накопичуються в усій надземній частині рослини, тільки в листі вміст флавоноїдів та похідних гідроксикорич-

ної кислоти дещо вищий. Враховуючи вихід спиртових екстрактів, отриманих з різних видів досліджуваної сировини, доцільно використувати обмолочену траву деревію звичайного, але це потребує подальшого вивчення. У траві деревію звичайного виявлено 33 фенольні сполуки, 14 з яких ідентифіковано. Екстракти з надземних органів трави деревію звичайного проявляють антимікробну активність відносно *S. aureus*, *B. subtilis* та *E. coli*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гиоргобиани Э. Д. Действие йодистоводородной и хлористоводородной кислот на природные кумарины / Э. Д. Гиоргобиани, Н. Ф. Комиссаренко // Сообщ. АН ГрССР. – 1969. – 32, № 2. – С. 265–268.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. Дослідження фенольних сполук листя евкалипта / О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко, А. М. Ковальова [та ін.] // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 151–161.

4. Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. – 14 изд. – М. : Новая волна, 2000. – 608 с.

5. Фармацевтична енциклопедія / під ред. В. П. Черних. – 2-ге вид. – К. : МОРІОН, 2010. – С. 415–416.

А. А. Кисличенко, О. Н. Кошевой, А. Н. Комиссаренко, Т. П. Осолодченко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТРАВЫ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО

Резюме

В результате изучения качественного состава и количественного содержания фенольных соединений травы тысячелистника обыкновенного и надземных органов установлено, что фенольные соединения довольно равномерно накапливаются во всей надземной части растения, только в листьях отмечается несколько большее содержание флавоноидов и производных гидроксикоричной кислоты. В траве тысячелистника обыкновенного обнаружено 33 фенольных соединения, из которых 14 было идентифицировано.

Экстракты из надземных органов травы тысячелистника обыкновенного проявляют антимикробную активность по отношению к *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фенольные соединения, тысячелистник обыкновенный, листья, цветки, стебло, антимикробная активность.

О. А. Kyslychenko, О. М. Koshovyi, А. М. Komisarenko, Т. Р. Osolodchenko
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

STUDY OF ACHILLEA MILLEFOLIUM HERBS PHENOL COMPOUNDS

Summary

As a result of the study of qualitative and quantitative composition of *Achillea millefolium* herbs phenol compounds and elevated organ, the fact that phenol compounds are enough accumulated in the whole elevated part of the plant was installed, only in leaves a little more flavonoids and derivatives of hydroxycinnamic acids are kept. In *Achillea millefolium* herb 33 phenol compounds were installed, from which 14 were identified. The Extracts of *Achillea millefolium* elevated organs show antibacterial activity against to *S. aureus*, *B. subtilis* and *E. coli*.

KEY WORDS: phenol compounds, *Achillea millefolium*, leaves, flower, stem, antibacterial activity.

Отримано 18.10.11

Адреса для листування: О. М. Кошовий, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.

Медична і клінічна хімія — т. 13, 4, 2011

Л. Я. Штанова, Т. М. Говоруха, В. М. Бабан, Т. В. Вовкун,
С. П. Весельський, М. Ю. Макаруч

НДІ ФІЗІОЛОГІЇ ІМЕНІ ПЕТРА БОГАЧА

ННЦ "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ" КИЇВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ ЕФЕКТІВ ВАЗОПРЕСИНУ НА БАЗАЛЬНУ І СТИМУЛЬОВАНУ ГІСТАМІНОМ КИСЛУ ШЛУНКОВУ СЕКРЕЦІЮ ТА РІВЕНЬ ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ

У гострих досліджах на щурах, наркотизованих уретаном, досліджували механізми дії аргінін-вазопресину (АВП) на базальну та стимульовану гістаміном кислую шлункову секрецію (КШС) і його вплив на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у слизовій оболонці шлунка (СОШ). Інфузований через стегнову вену АВП у дозі 1 нг/кг/год не впливав на жоден із досліджуваних видів КШС, а в дозах 2 і 8 нг/кг/год частково дозозалежно пригнічував як базальну, так і стимульовану гістаміном КШС. Попереднє введення індометацину не змінило гальмівного ефекту АВП на КШС у жодному з досліджуваних епізодів КШС. Вибірковий агоніст V2-рецепторів – десмопресин не впливав на хід секреторного процесу в шлунку. Такі результати свідчать про те, що ні V2-рецептори, ні простагландини не задіяні в антисекреторних ефектах АВП у шлунку щура. Чотиригодинна внутрішньовенна інфузія АВП (80 нг/кг/год) викликала збільшення вмісту малонового діальдегіду в СОШ. Імовірно, в щурів уповільнення КШС під дією АВП є наслідком зменшення кровотоку в СОШ. Тривале і значне підвищення рівня АВП у крові викликало активацію процесів ПОЛ у СОШ щура.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шлунок, кисла шлункова секреція, шлунковий кровотік, аргінін-вазопресин, простагландини, перекисне окиснення ліпідів.

ВСТУП. 8-аргінін-вазопресин (АВП), окрім виконання основної функції – регуляції осмотичного і кардіоваскулярного гомеостазу, впливає на перебіг інших фізіолого-біохімічних процесів. До таких складних процесів належить і коригування функцій шлунка. Зокрема, при периферичному введенні АВП прискорює евакуацію їжі зі шлунка [15], справляє трофічні ефекти в кишечнику [6], гальмує кислотну шлункову секрецію (КШС) у собак [11] та зменшує кровотік у шлунку різних ссавців [8, 14]. На декількох моделях виразки було одержано підтвердження агресивної ролі АВП відносно слизової оболонки шлунка (СОШ), а в щурів та людей із низьким рівнем утворення АВП в організмі відмічають значно меншу чутливість СОШ до дії ульцерогенних факторів [2, 12]. Вплив АВП на шлунок і шлункову секрецію та шляхи, через які цей вплив здійснюється, залишаються маловивченими, в тому числі й при збільшенні його кількості в кров'яному руслі, що має місце при різних патологіях [13]. Відомо, що АВП може активувати синтез простагландинів (ПГ) [9], у зв'язку з чим ми припустили, що останні можуть бути посередниками ефектів АВП.

© Л. Я. Штанова, Т. М. Говоруха, В. М. Бабан, Т. В. Вовкун, С. П. Весельський, М. Ю. Макаруч, 2011.

Метою даної роботи було вивчити вплив різних доз вазопресину на базальну та стимульовану гістаміном кислотну шлункову секрецію щура, в тому числі в умовах пригніченого синтезу ендогенних простагландинів у СОШ, і стан ліпопероксидних процесів у ній після тривалої внутрішньовенної інфузії даного нейропептиду.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В роботі були використані препарати: уретан, гістаміну дигідрохлорид, вазопресин (фірма "Sigma Chemical Co., St.Louis MO"); індометацин ("HAFSLUND NYCOMED", Австрія); десмопресин ("Ameda Pharma", Pvt. Ltd, Ahmedabad, Індія). Кислотну шлункову секрецію досліджували перфузійним методом за [7] в гострих досліджах на наркотизованих уретаном (1,1 г/кг) білих щурах-самках. Досліди розпочинали після 24-годинного голодування тварин. В експерименті досліджували базальну та стимульовану гістаміном (3 мг/кг) КШС, як самостійно, так і на тлі внутрішньовенної інфузії вазопресину (1 нг/кг/год, 2 нг/кг/год, 8 нг/кг/год), з попереднім введенням індометацину (ІМ) (5 мг/кг) чи без нього. Для уточнення механізму впливу АВП на КШС окремим групам тварин вводили селективний агоніст V2-рецепторів – десмопресин (2 мкг/кг). У разі вивчення стимульованої гістаміном КШС

АВП починали інфузувати за 10 хв до ін'єкції гістаміну (3 мг/кг). Секрецію кислоти оцінювали за допомогою титрування *in vitro* кожної 10-хвилинної проби перфузату розчином 0,01 N NaOH до pH=7,0. Шляхом сумачії дебітів усіх проб обчислювали загальний дебіт кислоти, що виділилася протягом усього досліджу (мкмоль/100 хв). В окремій серії дослідів вивчали дію 4-годинної інфузії вазопресину (80 нг/кг/год, внутрішньовенно) на рівень малонового діальдегіду (МДА) (нмоль/г тканини) у слизовій шлунка. Вміст останнього в тканині СОШ вимірювали за відомим тестом із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) [1]. Статистичний аналіз результатів проводили з використанням W-тесту Шапіро-Вілка та t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблиці 1 наведено дані щодо вивчення впливу АВП на КШС в умовах спокою, у тому числі на тлі пригніченого синтезу ендогенних простагландинів у СОШ, а також ефекту аналога АВП – десмопресину на даний вид КШС. Для проведення досліджень щурів випадково поділили на сім груп по 6 тварин у кожній: норма – інфузували через стегонову вену фізіологічний розчин; АВП1, АВП2 і АВП8 – інфузували АВП у дозах 1, 2 і 8 нг/кг/год відповідно; ІМ – за

30 хв до початку вивчення базальної КШС щурам вводили індометацин; ІМ+АВП8 – ІМ вводили за 30 хв до початку інфузії АВП у дозі 8 нг/кг/год. Результати дослідів наведено в таблиці 1.

Наступна частина досліджень, результати яких наведено в таблиці 2, була присвячена вивченню впливу АВП і десмопресину на стимульовану гістаміном КШС. До дослідних груп, окрім групи нормального контролю, додалася група позитивного контролю, тваринам якої вводили лише внутрішньовенно гістамін. АВП1+гіст, АВП2+гіст і АВП8+гіст – це групи тварин, яким вазопресин інфузували, відповідно, у дозах 1, 2 і 8 нг/кг/год на тлі стимуляції КШС гістаміном.

Ще одна серія експериментів була присвячена дослідженню впливу 4-годинної внутрішньовенної інфузії АВП (80 нг/кг/год) на вміст МДА в СОШ щурів. Тваринам контрольної групи інфузували фізіологічний розчин (0,2 мл/год). Результати проведеної роботи показано на рисунку 1. В дослідній групі щурів, порівняно з контрольною, кількість МДА в тканині слизової шлунка зросла на 27 % ($p < 0,01$).

В досліді на ізольованих фрагментах слизової шлунка АВП частково послаблює базальну і стимульовану гістаміном КШС, і цей ефект блокується специфічним антагоністом

Таблиця 1 – Вплив вазопресину на дебіт соляної кислоти базальної шлункової секреції у нормальних щурів та в щурів із пригніченим синтезом ендогенних простагландинів

Група тварин	Доза	Дебіт соляної кислоти, мкмоль/100 хв	Ефект, %
Норма (фіз. р-н)	–	30,7±1,7	–
АВП1	1 нг/кг/год	25,8±2,1	–
АВП2	2 нг/кг/год	18,0±1,7***	38 (зменш.)
АВП8	8 нг/кг/год	13,0±1,2***/+	58 (зменш.)
Десмопресин	2 мкг/кг	28,0±1,0	–
ІМ	5 мг/кг	35,3±0,7*	13 (збільш.)
ІМ+АВП8	–	13,9±0,6***	54 (зменш.)

Примітки: 1. Результати наведено як $M \pm S.E.M.$; W-тест Шапіро-Вілка; t-тест Стьюдента.

2. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ проти нормального контролю; + – $p < 0,05$ проти АВП2; n=6.

Таблиця 2 – Вплив вазопресину на дебіт соляної кислоти шлункової секреції, стимульованої гістаміном, у нормальних щурів та в щурів із пригніченим синтезом ендогенних простагландинів

Група тварин	Доза	Дебіт соляної кислоти, мкмоль/100 хв	Ефект, %
Норма (фіз. р-н)	–	30,7±1,7	–
Контроль (гістамін)	3 мг/кг	67,4±5,4 ^{^^^}	120 (збільш.)
АВП1+гіст	1 нг/кг/год	63,9±3,6	–
АВП2+гіст	2 нг/кг/год	50,1±2,4*	26 (зменш.)
АВП8+гіст	8 нг/кг/год	42,5±2,4***/+	37 (зменш.)
Десмопресин+гіст	2 мкг/кг	62,6±4,5	–
ІМ+гіст	5 мг/кг	87,3±2,5**	29,5 (збільш.)
ІМ+АВП8+гіст	–	43,6±2,8**	35 (зменш.)

Примітки: 1. Результати наведено як $M \pm S.E.M.$

2. ^{^^^} – $p < 0,001$ проти норми; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ проти позитивного контролю; + – $p < 0,05$ проти АВП2.

V1a-рецептора [5]. До таких гальмівних ефектів АВП *in vitro* може бути причетний лише фактор, який криється в самій СОШ. Оскільки відомо, що АВП в різних тканинах, діючи через активацію V1a-рецептора, стимулює синтез ПГ [9], ми припустили, що останні можуть бути посередниками гальмівного впливу АВП на КШС. Проте результати наших дослідів не підтвердили дане припущення, тому що пригнічення ендogenous синтезу ПГ не впливало на зменшення вазопресином КШС, як базальної, так і стимульованої гістаміном. Також відсутність змін КШС при використанні десмопресину в наших дослідіах свідчить про непричетність V2-рецептора до участі в опосередкуванні впливу АВП на КШС. Тому нам залишається приєднатися до думки тих дослідників, які вважають, що причиною зменшення КШС при дії АВП є вазоконстрикторні властивості останнього [8, 10]. Було виявлено, що АВП регулює не лише тиск у судинах, але й об'єм крові [3]. Окрім цього, вважають, що саме вазоконстрикторні властивості АВП сприяють підвищенню чутливості СОШ до дії агресивних чинників [2, 4]. До сьогодні процеси в СОШ, які тягне за собою збільшення кількості АВП як у кров'яному руслі, так і в ній самій, досліджено мало. Загалом відомо, що зменшення кровонаповнення органа може ставати причиною ішемічних явищ у ньому, а останнє може сприяти ПОЛ, яке відіграє значну роль у пошкодженні різних органів, у тому числі й шлунка. Тому ми досліджували в нашій роботі саме показники інтенсивності ПОЛ і виявили значне зростання кількості МДА в СОШ. Останнє свідчить про інтенсифікацію у тканині СОШ вільнорадикальних процесів, які вважають однією з головних причин деструкції клітин-

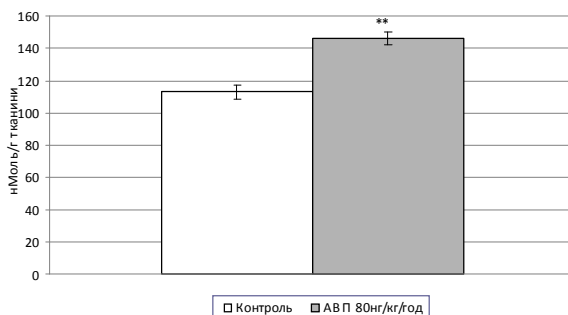


Рис. 1. Вплив 4-годинної внутрішньовенної інфузії аргінін-вазопресину (80 нг/кг/год) на вміст малонового діальдегіду в слизовій оболонці шлунка піддослідних щурів.

Примітки: 1. Результати наведено як $M \pm S.E.M.$
2. ** – $p < 0,01$ проти контролю.

ної мембрани і руйнування самої клітини. Виявлене нами на тлі тривалої інфузії АВП посилення процесів ПОЛ у слизовій шлунка щура може бути однією з причин підвищеної чутливості СОШ до дії ульцерогенних факторів у таких умовах.

ВИСНОВКИ. Вазопресин не впливає на кислую шлункову секрецію щура у фізіологічних умовах, проте за певних обставин, пов'язаних зі збільшенням його кількості в крові, він може зменшувати як базальну, так і стимульовану шлункову секрецію соляної кислоти. Простагландини та V2-рецептори не беруть участі в гальмівних ефектах аргінін-вазопресину на кислую шлункову секрецію. Імовірно, при підвищенні рівня аргінін-вазопресину в крові саме спричинена ним вазоконстрикція є тим чинником, який обмежує кислую шлункову секрецію. Тривале зростання рівня АВП у кров'яному руслі активує в слизовій оболонці шлунка ліпопероксидні процеси.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Наука, 1981. – 391 с.
2. Aggressive role of vasopressin in development of different gastric lesions in rats / F. Laszlo, G. I. Karacsony, I. Pavo [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – **258**. – P. 15–22.
3. Aoyagi T. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice / Aoyagi T., Koshimizu T. A., Tanoue A. // Kidney Int. – 2009. – **76**, №10. – P. 1035–1039.
4. Aravich P. Activity-stress ulcers are associated with increased gastric mucosal vasopressin content / P. Aravich, S. Downing // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1993. – **689**. – P. 461–464.
5. Caltabiano S. Kinter In vitro inhibition of gastric

acid secretion by vasopressin / S. Caltabiano, F. N. Brennan, L. B. Kinter // Eur. J. Pharmacol. – 1987. – **139**. – № 3. – P. 281–286.

6. Cristia E. Role of vasopressin in rat distal colon function / E. Cristia, C. Amat, R. J. Naftalin // J. Physiol. – 2007. – **578** (Pt 2). – P. 413–424.

7. Ghosh M. N. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat / M. N. Ghosh, H. O. Schild // Br. J. Pharmacol. Chemother. – 1958. – **13**, №1. – P. 54–61.

8. Hildebrand L. B. Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock / L. B. Hildebrand, V. Krejci, S. M. Jacob // Anesthesiology. – 2007. – **106**, № 6. – P. 1156–1167.

9. Immediate prostaglandin E2 synthesis in rat 3Y1 fibroblasts following vasopressin V1a receptor stimulation / Y. Nakatani, Y. Chin, S. Hara, I. Kudo // Biochem. Biophys.

Res. Commun. – 2007. – **354**, №3. – P. 676–680.

10. Kauffman G. L. Blood flow and gastric secretion / G. L. Kauffman // Fed. Proc. – 1982. – **41**, № 6. – P. 2080–2083.

11. Lenz H. J. Corticotropin-releasing factor. Mechanisms to inhibit gastric acid secretion in conscious dogs / H. J. Lenz, S. E. Hester // J. Clin. Invest. – 1985. – **75**, № 3. – P. 889–895.

12. Pavo I. Vasopressin deficiency decreases the frequency of gastroduodenal ulceration in humans / I. Pavo, E. Morschl // J. Physiol. Paris. – 2000. – **94**, №1. – P. 63–66.

13. Russell J. C. The Physiology and Clinical Applications of Vasopressin in Critical Illness / J. C. Russell, P. J. Glover // Critical Care and Resuscitation. – 2002. – № 4. – P. 181–191.

14. Semb B. Effect of vasopressin on canine gastric mucosal circulation / B. Semb, S. Steen, J. H. Solhaug // Scand. J. Physiol. – 1982. – **17**, № 7. – P. 843–848.

15. The oxytocin/vasopressin receptor antagonist atosiban delays the gastric emptying of a semisolid meal compared to saline in human / B. Ohlsson, O. Bjorgell, O. Ekberg, G. Darwiche // BMC Gastroenterol. – 2006. – № 6. – P. 11.

Л. Я. Штанова, Т. Н. Говоруха, В. Н. Бабан, Т. В. Вовкун, С. П. Весельский, Н. Е. Макаrchук
НИИ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ ПЕТРА БОГАЧА
УНЦ “ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ” КИЕВСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ВАЗОПРЕССИНА НА БАЗАЛЬНУЮ И СТИМУЛИРОВАННУЮ ГИСТАМИНОМ КИСЛУЮ ЖЕЛУДОЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ И УРОВЕНЬ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС

Резюме

В острых опытах на крысах, наркотизированных уретаном, изучали механизмы действия аргинин-вазопрессина (АВП) на базальную и стимулированную гистамином кислую желудочную секрецию (КЖС). АВП в дозе 1 нг/кг/час не влиял на производство соляной кислоты в желудке, увеличение его количества в 2 и 8 раз влекло за собой дозозависимое угнетение КЖС. Предварительное введение индометацина не изменяло показателей КЖС под влиянием АВП. Такие результаты свидетельствуют о том, что продукция простагландинов не имеет отношения к антисекреторному действию АВП в желудке крысы ни в состоянии покоя, ни при стимуляции КЖС гистамином. Вероятно, уменьшение КЖС является следствием возможного снижения кровотока в слизистой желудка под воздействием АВП. Продолжительное и значительное повышение уровня вазопрессина в крови вызывало активацию процессов липопероксидации в слизистой оболочке желудка крысы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **желудок, кислая желудочная секреция, желудочный кровоток, аргинин-вазопрессин, простагландины, перекисное окисление липидов.**

L. Ya. Shtanova, T. M. Hovorukha, V. M. Baban, T. V. Vovkun, S. P. Veselskyi, M. Yu. Makarchuk
PETRO BOHACH SCIENTIFIC-RESEARCH INSTITUTE OF PHYSIOLOGY
SRC “INSTITUTE OF BIOLOGY” OF TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY

STUDY OF VASOPRESSIN PERIPHERAL EFFECTS ON BASAL AND STIMULATED BY HISTAMINE GASTRIC ACID SECRETION AND LEVEL OF LIPID PEROXIDATION IN RATS’ GASTRIC MUCOSA

Summary

The present study investigated mechanisms of arginin-vasopressin (AVP) gastric antisecretory action in urethane-anesthetized rats. Gastric acid secretion (GAS) was investigated by perfusion method. 1 ng/kg of AVP did not influence on gastric acid secretion, but 2 ng/kg and 8 ng/kg of AVP by dose-dependent manner inhibited GAS both basal and stimulated by histamine. Pretreatment with indomethacin did not change AVP gastric antisecretory effects as basal, and in histamine stimulation case. These results suggest that prostaglandins production are not involved in gastric antisecretory effect of AVP. Probably, decrease of GAS that we observed is a consequence of the possible reduction in gastric mucosa blood flow under the influence of vasopressin infusion. Long-lasting and significant increase of AVP blood levels induced activation of lipid peroxidation in rat gastric mucosa.

KEY WORDS: **stomach, gastric acid secretion, gastric blood flow, arginin-vasopressin, prostaglandins, lipid peroxidation.**

Отримано 11.10.11

Адреса для листування: Л. Я. Штанова, просп. Оболонський, 18А, кв. 61, Київ, 04205, Україна.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ПІСЛЯ РЕГІОНАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ

У роботі показано вплив регіональної поліхіміотерапії (РПХТ) на активність ключових ферментів обміну вуглеводів і нуклеотидів на 3–4 день проведення першого курсу й після трьох курсів РПХТ. Активність лактатдегідрогенази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази збільшується на 3–4 день першого курсу РПХТ, тоді як після трьох курсів РПХТ активність ферментів статистично значимо не відрізняється від такої в групі пацієнтів, які отримали інтенсивний курс променевої терапії. Клітини крові залишаються інтактними після проведення РПХТ, що свідчить про низький ступінь токсичності даного способу введення хіміопрепарату. В пухлинній і суміжній тканинах активність лактатдегідрогенази й аденозіндезамінази підвищується після проведення трьох курсів РПХТ. Такий вплив хіміотерапії на метаболізм має протипухлинний механізм, тому що він пов'язаний з посиленням катаболізму аденозину й зменшенням аденозинергічної імуносупресії як у пухлині, так і в суміжних тканинах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: регіональна поліхіміотерапія, рак молочної залози, лактатдегідрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, аденозіндезаміназа, тимідинфосфорилаза, цитотоксичність.

ВСТУП. Важлива роль у пухлинному рості належить особливостям стану обміну вуглеводів та нуклеотидів [5, 7, 10] як у пухлинній тканині, так і в усьому організмі. У тканинах аденокарциноми молочної залози відбувається посилення гліколітичного й прямого окиснення глюкози [11]. Ключовим ферментом гліколізу є лактатдегідрогеназа (ЛДГ), продуктом якої є сигнальна молекула – лактат [13].

Регуляторним ферментом пентозо-фосфатного шляху (ПФШ) або прямого окиснення глюкози є глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (Г6ФДГ). ПФШ – це комплекс послідовних реакцій, що забезпечують клітину субстратами, необхідними для біосинтетичних реакцій, він відіграє принципову роль у реалізації програм проліферації клітин як у нормі, так і у випадках порушень зростання і диференціювання [9].

Основною мішенню протипухлинної терапії є ферменти, які беруть участь як у катаболізмі нуклеотидів, так і в “запасному” шляху їх синтезу. Аденозіндезаміназа (АДА) – ключовий фермент обміну пуринових нуклеотидів, що каталізує реакцію дезамінування аденозину. В пухлині концентрація аденозину підвищена, що призводить до аденозинергічної іму-

носупресії [8]. Збільшення активності АДА в сироватці крові є несприятливою прогностичною ознакою при одночасному її зниженні в лімфоцитах. У працях, присвячених вивченню ендолімфальної терапії, показано, що активність АДА в лімфоцитах підвищується. Автори висловлюють припущення, що ендолімфальне введення хіміопрепаратів збільшує функціональну активність лімфоцитів [3]. Вони передбачають, що поліхіміотерапія не лише призводить до зміни функціонального стану ферментів нуклеотидного обміну, а й може впливати на генетичний апарат клітини: експресію білків-ферментів, реалізацію програм апоптозу [15].

Тимідинфосфорилаза (ТФ) – ключовий фермент катаболізму піримідинових нуклеотидів, що оборотно перетворює тимідин у тимін [2]. ТФ бере участь в анаболізмі фторпіримідинів і реалізації їх цитостатичної дії.

Одним з компонентів схеми ЦМФ, яку використовують як для регіональної поліхіміотерапії (РПХТ), так і для ендолімфальної поліхіміотерапії (ЕЛПХТ), є фторпіримідиновий антиметаболіт 5-фторурацил (5-ФУ). Даний препарат активує ген ТФ, яка бере участь у перетворенні 5-ФУ в активну цитостатичну похідну [4]. Активність же ТФ використовують як критерій клінічного перебігу раку молочної залози [12].

Показано, що гіперекспресія ТФ максимальна при пухлинах молочної залози [6]. При призначенні 5-ФУ слід враховувати активність ТФ і дигідропіримідиндегідрогенази (ДГДГ), недостатність останнього ферменту може призвести до вираженого токсичного ефекту. Більше того, загальновідомо, що ефективність фторпіримідинових цитостатиків залежить і від активності ферментів гліколітичного окиснення глюкози. Показано, що при гіперекспресії М2-ізоформи піруваткінази, ферменту, відповідального за утворення в клітині пірувату, спостерігається резистентність до хіміотерапії препаратами на основі 5-ФУ [14]. Таким чином, прискорення гліколізу знижує чутливість клітин до 5-ФУ.

При вивченні особливостей ферментів обміну вуглеводів і нуклеотидів під час ендолімфального введення хіміопрепаратів показано підвищення активності ферментів нуклеотидного обміну в клітинах крові. Водночас активність ферментів вуглеводного обміну не змінюється в клітинах крові, але збільшується ЛДГ у сироватці крові [1]. Виявлені зміни метаболізму автори пояснюють інтактністю клітин крові до впливу, що пошкоджує, при ендолімфальному введенні цитостатичних препаратів і стимуляцією функціональної активності лімфоцитів та еритроцитів.

Примітно, що за активністю сироваткової ТФ можна оцінити ефективність лікування хворих на рак шлунка, однак у своїй статті автори вказують, що активність даного ферменту залежить і від виду перенесеної операції [2].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. До 1-ї досліджуваної групи входили 16 жінок, які пройшли курс регіональної поліхіміотерапії, віком від 40 до 68 років з діагнозом рак молочної залози (РМЗ) III В стадії (Т4N1-2M0). Хіміотерапію проводили за схемою ЦМФ (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). Усі жінки одержали по три курси РПХТ. Матеріалом дослідження були кров і тканини молочної залози: пухлинні (аденокарцинома) і суміжні нетрансформовані, в яких визначали активність ключових ферментів обміну вуглеводів і нуклеотидів. Тканини отримували після проведення радикальної мастектомії.

До 2-ї досліджуваної групи входили 13 хворих на РМЗ III В стадії (Т4N1-2M0) віком від 43 і до 70 років. У жінок вивчали активність ферментів обміну вуглеводів і нуклеотидів у сироватці й формених елементах крові. Зразки крові у пацієнок 2-ї групи брали до операції і на 3–4 добу проведення першого курсу РПХТ.

Групою порівняння були 29 жінок, хворих на РМЗ, віком від 44 до 73 років, які одержали інтенсивний курс променевої терапії (ІКПТ).

Усі дослідження проводили за згодою хворих, відбори проб здійснювали під безпосереднім контролем лікарів.

Метаболізм вуглеводів і нуклеотидів оцінювали за активністю ключових ферментів: ЛДГ, Г6ФДГ, АДА й ТФ.

Активність ЛДГ визначали за допомогою комерційного набору "LDH-50" (Pliva-Lachema, Чехія). Метод оснований на тому, що ЛДГ каталізує перетворення лактату в піруват при одночасному відновленні НАД у НАДН, який далі відновлює за присутності N-метилфеназонійметилсульфату йоднітротетразолієвий фіолетовий у червоний формазаан.

Метод визначення Г6ФДГ базується на визначенні швидкості відновлення НАДФ в інкубаційному середовищі. Зміни вмісту НАДФН у досліджуваних пробах реєструють за зростанням оптичної щільності розчину, яку вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 340 нм. Використовували Spicord-200 (лампа розжарювання).

Метод визначення активності АДА оснований на зміні оптичної щільності реакційної суміші при довжині хвилі 248 нм, зумовленій накопиченням продукту реакції – інозину, яке реєстрували на спектрофотометрі Spicord-200 (воднева лампа).

Активність ТФ визначали за приростом продукту реакції (тимін) при довжині хвилі 300 нм. За одиницю ферментативної активності брали збільшення екстинції тиміну на 1 мг білка протягом 30 хв інкубації, умовні одиниці специфічної активності перераховували в нмоль/хв на 1 мг білка.

Визначення білка проводили відповідно до методики, що описана Лоурі [3].

Статистичний аналіз результатів проведено з використанням ліцензійного пакета прикладних програм "STATISTICA-6.0" (Statsoft). Дані в таблицях і по тексту наведено у вигляді середніх арифметичних (M) і їх стандартних відхилень (σ). Статистичні характеристики розподілу на графіках представлено у вигляді середніх арифметичних (M) і їх стандартних помилок (m).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При проведенні РПХТ на 3–4 день відбувалось статистично достовірне збільшення активності ключових ферментів обміну вуглеводів (ЛДГ і Г6ФДГ) у сироватці крові (табл. 1). Однак АДА в сироватці крові після внутрішньоартеріаль-

ної ПХТ на 3–4 день статистично вірогідно ($p=0,043$) була нижчою, ніж у групі хворих до хіміотерапії. Тобто РПХТ не призводила до вираженої системної цитотоксичної дії. На активність ТФ РПХТ не мала статистично значимого впливу.

У лімфоцитах і еритроцитах не відбувалось статистично значимих змін активності ферментів вуглеводного й нуклеотидного обмінів. У межах чутливості нашого методу активність ТФ в еритроцитах не визначалась.

При проведенні всіх трьох курсів РПХТ активність ЛДГ у пухлинній і суміжній нетрансформованій тканинах молочної залози була вірогідно вищою (табл. 2), ніж у хворих, які одержали ІКПТ. Примітно, що активність даного (ЛДГ) ферменту в сироватці крові не відрізнялась для цих двох груп хворих. Таким чином, навіть після всіх трьох курсів РПХТ не спостерігалось вираженої токсичної дії хіміотерапії.

На відміну від гліколітичного ферменту, для ферменту ПФП не встановлено статистично значимих відмінностей після проведення трьох курсів РПХТ.

Для ферментів нуклеотидного обміну встановлено зміну тільки активності АДА, тоді як для ТФ не виявлено ніяких відмінностей у пацієнтів після РПХТ від хворих, яким проводили ІКПТ. Активність АДА, як і ЛДГ, була вищою в пухлинних і суміжних тканинах після проведення всіх трьох курсів РПХТ. Збільшення активності АДА й, у свою чергу, зниження концентрації аденозину в пухлині й суміжних з нею тканинах після проведення РПХТ можуть мати позитивний ефект, тому що зменшення концентрації аденозину приведе до збільшення функціональної здатності Т-кілерних клітин у пухлинному вузлі.

Таблиця 1 – Активність ферментів вуглеводного й нуклеотидного обмінів на 3–4 день першого курсу РПХТ

Активність ферменту, нмоль/(хв·мг)	До ПХТ, n=14	РПХТ, n=13
ЛДГ сироватка	3,21±0,03	4,44±0,27
ЛДГ лімфоцити	1,85±0,11	1,90±0,07
ЛДГ еритроцити	13,6±0,25	13,4±0,61
Г6ФДГ сироватка	1,97±0,02	2,16±0,03
Г6ФДГ лімфоцити	1,75±0,13	1,84±0,14
Г6ФДГ еритроцити	0,75±0,017	0,75±0,06
АДА сироватка	13,9±0,36	13,1±0,38
АДА лімфоцити	44,6±0,47	44,8±1,23
АДА еритроцити	6,39±0,07	6,27±0,32
ТФ сироватка	15,7±0,92	15,8±0,54
ТФ лімфоцити	5,24±0,018	5,19±0,32

Таблиця 2 – Активність ферментів вуглеводного й нуклеотидного обмінів після проведення трьох курсів РПХТ

Активність ферменту, нмоль/(хв·мг)	РПХТ	ІКПТ	p
ЛДГ сироватка	3,15±0,25	2,99±0,18	0,061
ЛДГ пухлинна тканина	80,5±16,4	67,9±10,6	0,010
ЛДГ суміжна тканина	29,6±2,97	25,8±2,68	0,001
ЛДГ лімфоцити	1,78±0,01	1,77±0,03	0,840
ЛДГ еритроцити	13,7±0,02	13,6±0,08	0,353
Г6ФДГ сироватка	1,81±0,66	1,49±0,37	0,083
Г6ФДГ пухлинна тканина	3,28±0,71	3,13±0,51	0,486
Г6ФДГ суміжна тканина	2,53±0,57	2,48±0,42	0,791
Г6ФДГ лімфоцити	1,85±0,01	1,74±0,11	0,482
Г6ФДГ еритроцити	0,68±0,001	0,72±0,03	0,368
АДА сироватка	12,3±3,51	8,83±3,19	0,009
АДА пухлинна тканина	26,6±4,32	21,3±3,11	0,000
АДА суміжна тканина	17,7±3,86	14,1±2,93	0,005
АДА лімфоцити	55,1±0,02	51,8±5,71	0,665
АДА еритроцити	7,81±0,03	7,25±0,77	0,600
ТФ сироватка	16,6±8,24	18,7±6,34	0,416
ТФ пухлинна тканина	22,5±2,45	24,1±3,61	0,230
ТФ суміжна тканина	55,1±3,95	59,2±7,22	0,114
ТФ лімфоцити	6,31±0,01	5,96±0,62	0,683

ВИСНОВКИ. Проведення РПХТ не супроводжується вираженим цитотоксичним системним ефектом. На 3–4 день проведення першого курсу РПХТ відбувається збільшення активності сироваткових ЛДГ і ГбФДГ, тоді як активність сироваткової АДА знижується. Метаболізм вуглеводів і нуклеотидів у клітинах крові залишається інтактним. Після проведен-

ня всіх трьох курсів РПХТ, порівняно з ІКПТ, встановлено збільшення активності ЛДГ і АДА в пухлинній і суміжних тканинах. Даний вплив хіміотерапії на метаболізм має протипухлинний ефект, тому що пов'язаний з катаболізмом аденозину й зменшенням аденозинергічної імуносупресії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние эндолимфальной полихимиотерапии на обмен углеводов и нуклеотидов у больных раком молочной железы / Д. А. Хилько, О. П. Шатова, И. Е. Седаков [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2009. – **10**, № 1. – С. 26–28.
2. Динамика ферментативной активности метаболизма ДНК во время лечения пациентов с раком желудка / Б. Г. Борзенко, А. А. Горбачев, Ю. В. Думанский [и др.] // Врач. дело. – 1990. – № 4. – С. 11–13.
3. Лактатдегидрогеназная, аденозиндезаминазная и тимидинфосфорилазная активности крови и тканей при опухолях молочной железы / О. П. Шатова, Б. Г. Борзенко, И. И. Зинкович [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – **81**, № 4. – С. 88–93.
4. Behera R. K. Expression profiling of nucleotide metabolism-related genes in human breast cancer cells after treatment with 5-Fluorouracil / R. K. Behera, R. Nayak // Cancer Invest. – 2009. – **27**, № 5. – P. 561–567.
5. Dickens F. The metabolism of normal and tumour tissue: The respiratory quotient, and the relationship of respiration to glycolysis / F. Dickens, F. Simer // Biochem. J. – 1930. – **24**, №5. – P. 1301–1326.
6. Expression of thymidine phosphorylase in cancer / L. N. Jiang, S. Y. Yu, H. H. Xiong [et al.] // Zhonghua Zhong. Liu Za Zhi. – 2004. – **26**, №5. – P. 297–299.
7. Fructose induces transketolase flux to promote pancreatic cancer growth / H. Liu, D. Huang, D. L. McArthur [et al.] // Cancer Res. – 2010. – **70**, №15. – P. 6368–6376.
8. Hypoxia-adenosinergic immunosuppression: tumor protection by T regulatory cells and cancerous tissue hypoxia / M. V. Sitkovsky, J. Kjaergaard, D. Lukashov [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2008. – **14**, № 19. – P. 5947–5952.
9. Modulation of pentose phosphate pathway during cell cycle progression in human colon adenocarcinoma cell line HT29 / P. Vizan, G. Carraz-Vizan, S. az-Moralli [et al.] // Int. J. Cancer. – 2009. – **124**, № 12. – P. 2789–2796.
10. Sattler U. G. Lactate and redox status in malignant tumors / U. G. Sattler, S. Walenta, W. Mueller-Klieser // Anaesthesist. – 2007. – **56**, №5. – P. 466–469.
11. Silencing of TKTL1 by siRNA inhibits proliferation of human gastric cancer cells in vitro and in vivo / W. Yuan, S. Wu, J. Guo [et al.] // Cancer Biol. Ther. – 2010. – **9**. – P. 710–716.
12. Tsunoda Y. Evaluation of 5-fluorouracil-related genes in breast cancer to predict the effect of adjuvant therapy with CMF / Y. Tsunoda, K. Suzuki, M. Sakamoto // Gan To Kagaku Ryoho. – 2009. – **36**, №1. – P. 51–55.
13. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway / H. Shime, M. Yabu, T. Akazawa [et al.] // J. Immunol. – 2008. – **180**, № 11. – P. 7175–7183.
14. Upregulation of glycolytic enzymes in proteins secreted from human colon cancer cells with 5-fluorouracil resistance / Y. K. Shin, B. C. Yoo, Y. S. Hong [et al.] // Electrophoresis. – 2009. – **30**, № 12. – P. 2182–2192.
15. Wyatt M. D. Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil / M. D. Wyatt, D. M. Wilson // Cell Mol. Life Sci. – 2009. – **66**, №5. – P. 788–799.

О. П. Шатова, А. В. Хоменко, И. Е. Седаков, Е. В. Хомутов, И. И. Зинкович
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Резюме

В работе показано влияние региональной полихимиотерапии (РПХТ) на активность ключевых ферментов обмена углеводов и нуклеотидов на 3–4 день проведения первого курса и после трех курсов РПХТ. Активность лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы увеличивается на 3–4 день первого курса РПХТ, тогда как после трех курсов РПХТ активность ферментов статистически значимо не отличается от таковой в группе пациентов, которые получили интенсивный курс лучевой терапии. Клетки крови остаются интактными после проведения РПХТ, что свидетельствует о низкой степени токсичности данного способа введения химиопрепарата. В опухолевой и смежной тканях активность лактатдегидрогеназы и аденозиндезаминазы повышается после проведения трех курсов РПХТ. Такое влияние химиотерапии на метаболизм имеет противоопухолевый механизм, так как он связан с усилением катаболизма аденозина и уменьшением аденозинэргической иммуносупрессии как в опухоли, так и в смежных тканях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: региональная полихимиотерапия, рак молочной железы, лактатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, аденозиндезаминаза, тимидинфосфорилаза, цитотоксичность.

O. P. Shatova, A. V. Khomenko, I. Ye. Sedakov, Ye. V. Khomutov, I. I. Zinkovych
DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

PECULIARITIES OF METABOLIC SHIFTS FOLLOWING THE REGIONAL POLYCHEMOTHERAPY

Summary

The impact of regional polychemotherapy (RPCT) on carbohydrates and nucleotides metabolism key enzymes have been shown following the first course and the third following courses of treatment. LDH and G6PDH increase in 3–4 days after the first RPCT course whereas after 3 courses of RPCT their activities don't differ significantly from the group of patients that got the course of intensive radiation therapy. After RPCT blood cells remain intact that indicates on the low toxicity level of this way of the medicine administration. In tumor tissues and adjacent ones LDH and ADA activities increase following 3 RPCT courses. Such effect of chemotherapy has an antitumor mechanism due to enhancing catabolism of adenosine and releasing from adenosine suppression rather in tumor and in adjacent tissues.

KEY WORDS: regional polychemotherapy, breast cancer, lactatedehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, adenosine deaminase, thymidine phosphorylase, cytotoxicity.

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: О. П. Шатова, Донецький національний медичний університет імені М. Горького, просп. Ілліча, 16, Донецьк, 83003, Україна.

ЭФФЕКТЫ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА НАТРИЯ НА ПАРАМЕТРЫ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКИХ
МЫШЦ *TAENIA COLI* МОРСКОЙ СВИНКИ

Методом двойного "сахарозного мостика" было изучено влияние гидроген сульфида натрия (NaHS) на гладкомышечные клетки (ГМК) *taenia coli*. NaHS приводил к подавлению параметров вызванной электрической и сократительной активности гладкомышечных клеток *taenia coli* морских свинок, что сопровождалось развитием гиперполяризации и снижением сопротивления мембраны. Этот эффект существенно предотвращается тетраэтиламмонием, известным блокатором калиевых каналов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *taenia coli*, гидроген сульфид, тетраэтиламмоний.

ВСТУПЛЕНИЕ. В настоящее время, наряду с NO и CO , гидроген сульфид (H_2S) признан новым газовым посредником, который вовлекается в регуляцию функций в тканях млекопитающих [3]. Он является потенциальным, реверсивным ингибитором цитохром С оксидазы на конце электронной транспортной цепи митохондрий.

Эндогенно сероводород синтезируется ферментативным и неферментативными путями. Субстратом для ферментативного синтеза сероводорода является серосодержащая аминокислота L-цистеин, которая служит источником наработки H_2S . Она может поступать в организм с пищей, образовываться в результате распада белков и синтезироваться из L-метионина в процессе транссульфирования. Эндогенно-энзимотическая продукция H_2S в тканях млекопитающих освещена в ряде работ [1, 4].

С помощью фермента цистатионина b-синтазы из гомоцистеина и цистеина образуется цистотионин с образованием гидроген сульфида. С помощью фермента цистатионина g-лиазы происходит превращение цистеина в тиоцистин и пируват. Тиоцистин далее превращается в цистеин с образованием сероводорода.

Другим источником сероводорода является неферментативное восстановление серы в сероводород во время окисления глюкозы. Все существенные компоненты этого не-

© О. И. Антонов, В. Б. Студницкий, Ю. А. Погудин, П. Ф. Пелюх, М. А. Медведев, 2011.

ферментативного пути в норме присутствуют в естественных условиях, включая поставку серы. Ряд полученных экспериментальных данных свидетельствует о том, что H_2S в качестве посредника может обеспечивать не только локальную, но и дистантную регуляцию в различных гладкомышечных образованиях [2].

В гладкой мышце млекопитающих H_2S вызывает концентрационнозависимое расслабление в аорте, подвздошной кишке, портальной вене и *vas deferens* [4, 7]. Сердечно-сосудистые эффекты H_2S у млекопитающих заключаются в снижении кровяного давления. Некоторые эффекты действия H_2S на гладкие мышцы сосудов опосредуются через прямую активацию АТФ-чувствительных K^+ каналов [8]. С другой стороны, H_2S -опосредованная вазорелаксация может вовлекать не-АТФ-ассоциированную повышенную проводимость АТФ-чувствительных K^+ каналов. В аорте крысы физиологические концентрации H_2S опосредуют либо сокращение, либо расслабление в зависимости от напряжения O_2 [6]. В сердечной мышце млекопитающих H_2S снижает сократимость *in vivo* и *in vitro*, оказывая прямое ингибирующее действие на L-тип кальциевых каналов кардиомиоцитов [5].

В отношении гладких мышц желудочно-кишечного тракта имеющиеся литературные данные не дают однозначного представления о механизме действия H_2S . В этой связи возникает необходимость изучения основных закономерностей и особенностей реализации

сигнальной функции H_2S в гладкомышечных образованиях пищеварительного тракта.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных концентраций гидросульфида натрия на показатели электрической и сократительной активности гладкомышечных клеток *taenia coli* морской свинки.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Объектом исследования являлись гладкомышечные препараты (ГП) *taenia coli* морских свинок (массой 500–700 г) шириной 0,5–0,7 мм и длиной 10–12 мм. Исследование электрофизиологических свойств гладких мышц проводили методом двойного “сахарозного мостика”. Нормальный раствор Кребса, который использовался в опытах, имел следующий состав (мм): NaCl – 120,4; KCl – 5,9; $NaHCO_3$ – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5; глюкоза – 11,5.

В качестве экзогенного донора H_2S использовали водород сульфид натрия (NaHS).

Кислотность растворов поддерживали в пределах 7,35–7,4, температуру – в диапазоне 36,5–37,0 °C. Полученные экспериментальные данные обобщались и выражались как в абсолютных единицах, так и в процентах по отношению к исходным показателям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В нормальном растворе Кребса полоски *taenia coli* морской свинки, как правило, обладали спонтанной электрической активностью, генерируя сложные потенциалы действия, состоящие из медленной волны, на гребне которой возникали пиковые потенциалы действия. Каждый такой электрический комплекс сопровождался сократительным ответом. Действие поляризующих прямоугольных импульсов электрического тока различной полярности сопровождалось развитием электротонических потенциалов. Гиперполяризующие импульсы тока приводили к формированию анэлектротонических потенциалов, по величине которых оценивалось сопротивление мембраны. Они характеризовались расслаблением ГМ полосок, величина которых зависела от силы тока. Действие деполяризующих импульсов тока приводило к генерации одного или нескольких потенциалов действия на плато катэлектротонических потенциалов и развитию фазного сокращения.

Применение NaHS в концентрации от 10^{-6} М до 10^{-5} М не оказывало существенного влияния на параметры электрической и сократительной активности ГМК *taenia coli*.

В концентрации 10^{-4} М NaHS вызывал подавление спонтанной электрической и сокра-

тительной активности, гиперполяризацию мембраны величиной 0,3–0,5 мВ и снижение величины сопротивления мембраны на $(13,6 \pm 2,3) \%$ ($n=6$, $p>0,05$), сила вызванных сокращений уменьшалась на $(11,6 \pm 1,4) \%$ ($n=6$, $p>0,05$). Одновременно с этим снижался тонус гладкомышечных препаратов. По мере действия препарата происходило постепенное восстановление величины мембранного потенциала, сопротивления мембраны, восстановление возбудимости и силы вызванных сокращений до исходных значений в нормальном растворе Кребса к 6–7 мин.

В концентрации 10^{-3} М водород сульфид натрия гиперполяризовал мембрану на 0,8–0,9 мВ, снижал сопротивление на $(24,3 \pm 1,7) \%$ ($n=6$, $p<0,05$), а сила вызванных сокращений уменьшалась на $(42,7 \pm 2,3) \%$ ($n=6$, $p<0,05$) от исходных значений в нормальном растворе Кребса. Данный эффект сохранялся в течение 10–12 мин.

В концентрации $4 \cdot 10^{-3}$ М NaHS вызывал гиперполяризацию мембраны величиной 1,2–1,3 мВ, снижение сопротивления мембраны на $(32,6 \pm 1,2) \%$ ($n=6$, $p<0,05$) и полное подавление вызванной электрической и сократительной активности. Данный эффект сохранялся в течение 12–13 мин. Окончание действия характеризовалось восстановлением величины мембранного потенциала и сопротивления, восстановлением вызванной и спонтанной электрической и сократительной активности ГП *taenia coli*.

Для изучения роли калиевой проводимости мембраны ГМК в эффектах NaHS использовался тетраэтиламмоний (ТЭА), известный блокатор калиевых каналов, в концентрации 10^{-2} М. Считается, что в данной концентрации он вызывает ингибирование не только потенциалозависимых, но и кальцийактивируемых калиевых каналов [2].

Действие ТЭА характеризовалось гиперполяризацией мембраны ГМК, увеличением сопротивления, повышением параметров спонтанной и вызванной электрической и сократительной активности. На этом фоне NaHS в концентрации $4 \cdot 10^{-3}$ М вызывал гиперполяризацию мембраны на 0,4–0,5 мВ, снижение сопротивления на $(15,6 \pm 1,2) \%$ ($n=6$, $p<0,05$), а сила вызванных сокращений снижалась на $(17,7 \pm 1,4) \%$ ($n=6$, $p<0,05$). Данный эффект был кратковременным (3–4 мин), а в дальнейшем происходило восстановление до исходных значений, вплоть до появления анодоразмыкательных ответов и спонтанной электрической и сократительной активности (рис. 1).

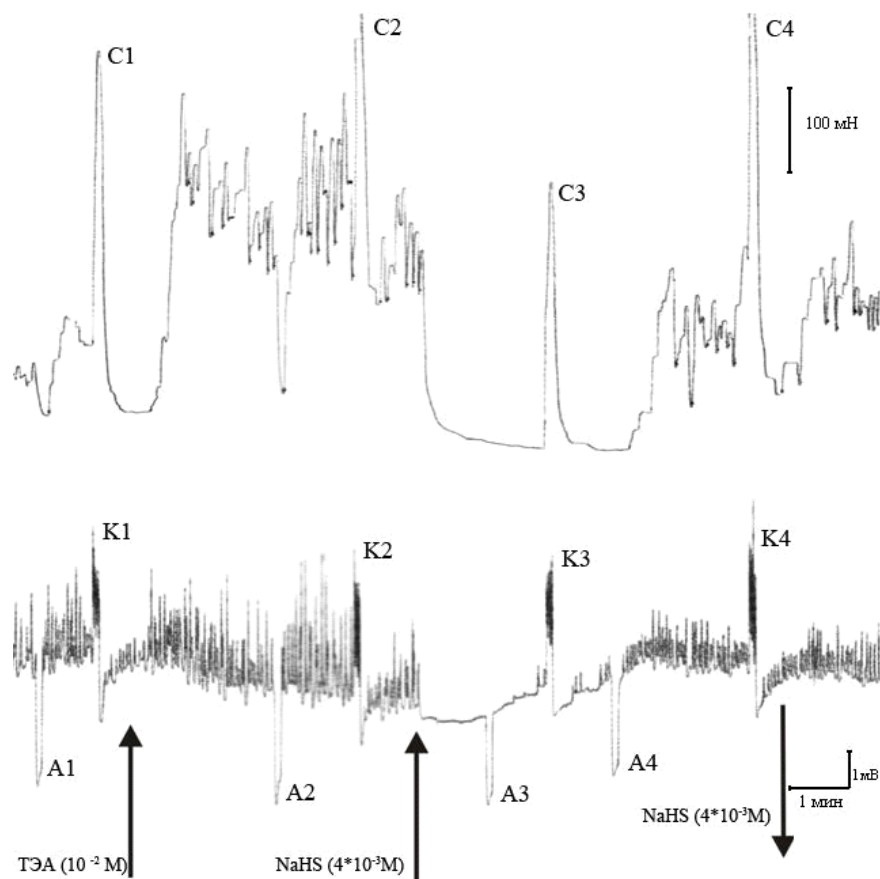


Рис. 1. Влияние гидроген сульфида натрия ($4 \cdot 10^{-3}$ M) на электрические и сократительные свойства гладких мышц *t. solі* морской свинки на фоне действия тетраэтиламмония (10^{-2} M). Регистрацию записи проводили на самопишущем потенциометре КСП-4. А1-А3 – анэлектротонические потенциалы; К1-К4 – катэлектротонические потенциалы; С1-С4 – сокращение; нижняя кривая – электрическая, верхняя – сократительная активность.

ВЫВОДЫ. Гидроген сульфид натрия приводит к подавлению параметров спонтанной и вызванной электрической и сократительной активности гладкомышечных клеток *taenia solі* морских свинок, что сопровождается развитием гиперполяризации и снижением сопротивления мембраны. Этот эффект существенно предотвращается ТЭА, известным блокатром калиевой проводимости мембраны

гладкомышечных клеток. По всей вероятности, эффекты гидроген сульфида натрия опосредуются не только через АТФ-зависимые калиевые каналы, подобно ГМК сосудов, но и через активацию потенциалозависимых и кальцийактивируемых калиевых каналов, что требует дальнейших исследований.

Исследование проведено при поддержке ФЦП № 02.740.11.5031 и № П445.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe K. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator / K. Abe, H. Kimura // *J. Neurosci.* – 1996. – **16**(3). – P. 1066–1071.
2. Activation of whole cell currents in isolated human jejunal circular smooth muscle cells by carbon monoxide / G. Farrugia, W. A. Irons, J. L. Rae [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1993. – **264**(6 Pt 1). – P. 1184–1189.
3. Carbon monoxide and hydrogen sulfide: Gaseous

- messengers in cerebrovascular circulation / Charles W. Leffler, Helena Parfenova, J. H. Jaggar, Rui Wang // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – **100**. – P. 1065–1076;
4. Hosoki R. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide / R. Hosoki, N. Matsuki, H. Kimura // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – **237**. – P. 527–531.

5. Hydrogen sulfide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes / Ying-Gang Sun, Yin-Xiang Cao, Wen-Wei Wang [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – **79**(4). – P. 632–641.

6. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner / Jeffrey R. Koenitzer, T. Scott Isbell, Hetal D. Patel [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – **292**. – P. 1953–1960.

7. L-cysteine and sodium hydrosulphide inhibit spontaneous contractility in isolated pregnant rat uterine strips *in vitro* / R. Sidhu, M. Singh, G. Samir, R. J. Carson // *Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – **88**. – P. 198–203.

8. Zhao W. H₂S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms / W. Zhao, R. Wang // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – **283**. – P. 474–480.

О. І. Антонов, В. Б. Студницький, Ю. А. Погудін, П. Ф. Пелюх, М. А. Медведєв
СИБІРСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ТОМСЬК

ЕФЕКТИ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ НАТРІЮ НА ПАРАМЕТРИ ЕЛЕКТРИЧНОЇ І СКОРОЧУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГЛАДКИХ М'ЯЗІВ TAENIA COLI МОРСЬКОЇ СВИНКИ

Резюме

Методом подвійного “сахарозного містка” було вивчено вплив гідроген сульфїду натрію (NaHS) на гладком'язові клітини (ГМК) *taenia coli*. NaHS приводив до пригнічення параметрів викликаної електричної і скорочувальної активності гладком'язових клітин *taenia coli* морських свинок, що супроводжувалось розвитком гіперполяризації і зниженням опору мембрани. Цьому ефекту суттєво запобігає тетраетиламоній, відомий блокатор калієвих каналів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *taenia coli*, гідроген сульфід, тетраетиламоній.

O. I. Antonov, V. B. Studnytskyi, Yu. A. Pohudin, P. F. Peluih, M. A. Medvediev
SIBERIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, TOMSK

EFFECTS OF SODIUM HYDROGEN SULPHIDE ON THE PARAMETERS OF ELECTRIC AND CONTRACT ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLES TAENIA COLI OF GUINEA-PIG

Summary

There was studied the effect of sodium hydrogen sulphide (NaHS) on smooth muscle cells (SMC) *taenia coli* by the double method of “saccharose bridge”. NaHS led to the suppression of parameters caused by electric and contract activity of smooth muscle cells *taenia coli* of quinea-pigs, that was accompanied by the development of hyperpolarization and the decrease of membrane resistance. This effect is significantly prevented by TEA, the known blocator of calic channels.

KEY WORDS: *taenia coli*, hydrogen sulphide, tetraethyl ammonia.

Отримано 20.10.11

Адреса для листування: О. І. Антонов, Сибірський державний медичний університет, Московський тракт, 2, Томськ, 634050, Росія.

ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Наведено результати обстеження 327 хворих на цироз печінки. Виявлено значні порушення в системі гемостазу, що має важливе значення у формуванні ускладнень цирозу печінки та прогнозуванні тривалості життя в даного контингенту пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цироз печінки, система гемостазу.

ВСТУП. Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), від яких страждає 1/3 дорослого населення планети, є однією з глобальних проблем людства [1]. Вони становлять складність не тільки в діагностичному відношенні, але і в лікуванні, що зумовлено провідною роллю печінки в метаболізмі всього організму, її ураження відображається на функції інших органів і систем. Печінка посідає центральне місце в підтримці гемостазу, оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтних протеїнів, компонентів системи фібринолізу і стимуляторів тромбоцитопоезу синтезується гепатоцитами. Порушення функції печінки при її ураженні ініціюють гемостатичні зміни, в тому числі й кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2].

Метою даної роботи було визначити зміни в системі гемостазу у хворих на цироз печінки (ЦП) та їх вплив на виникнення ускладнених форм перебігу захворювання і тривалість життя у даного контингенту пацієнтів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під нашим спостереженням перебувало 327 хворих на ЦП, які лікувалися в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях ЗОКЛ ім. А. Новака в 2008–2011 рр. Серед обстежених хворих було 182 (56 %) чоловіки віком (50,3±6,7) року, 145 (44 %) жінок віком (43,8±6,2) року. Контрольну групу складало 30 фактично здорових осіб відповідного віку і статі.

Діагноз ЦП встановлювали з урахуванням результатів стандартних лабораторно-інструментальних методів дослідження. Для визначення ступеня ураження печінки хворим про-

водили C¹³-метацетиновий дихальний тест (C¹³-МДТ), а також використовували спеціально розроблені тести, а саме: Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, FPI, PGA, PGAA. Для прогнозування тривалості життя у пацієнтів із ЦП застосовували шкалу MELD. Хворим проведено детальне дослідження крові з акцентом на визначенні основних гемореологічних і гемостатичних показників: протромбінового індексу (ПІ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого частково тромбoplastинного часу (АЧТЧ), фібриногену, фібринолітичної активності плазми. Також визначали рівень антитромбіну-III (АТ-III), фактора фон Віллебранда (ФФВ) та D-димеру шляхом проведення хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500-560 (Японія), використовуючи реактиви фірми "Siemens". Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою спеціальної комп'ютерної програми "StatPlus 2005".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При ендоскопічному обстеженні у всіх пацієнтів спостерігали варикозно змінені вени стравоходу та шлунка, а також запальні ураження верхніх відділів ШКТ. Варикозно розширені вени (ВРВ) стравоходу I ступеня діагностували лише у 17 % хворих, ВРВ стравоходу II ступеня – у 34 %, ВРВ стравоходу III ступеня – у 55 %. У 33 % пацієнтів виявили ВРВ шлунка.

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП поділили за класами тяжкості за Child-Pugh. До класу А увійшло 84 (26 %) хворих, класу В – 134 (41 %), класу С – 109 (33 %).

При дослідженні системи гемостазу у хворих на ЦП спостерігали збільшення показників

ФфВ, ПЧ, АЧТЧ, ТЧ та D-димеру з найвищими значеннями у пацієнтів класу С за Child-Pugh. Вміст тромбоцитів у крові, активність АТ-III були знижені з найменшими показниками також у хворих на ЦП класу С за Child-Pugh (табл. 1).

Нами був проведений статистичний аналіз для виявлення залежності між показниками системи гемостазу та прогнозуванням стравохідних вариксів (СВ) II–III ступенів. Встановлено високий ризик наявності СВ II–III ступенів у пацієнтів з показниками ФфВ більше 100 %, також дані лінійного регресійного аналізу показали найбільший вплив на розвиток ВРВ стравоходу підвищеної концентрації D-димеру і зниженого вмісту в крові тромбоцитів ($F=22,21$; $p<0,001$; $R\text{-квадрат}=0,68$).

Взаємозв'язок розладів гемостазу з клінічними проявами геморагічного синдрому при ЦП підтверджувався наявністю ознак кровоточивості в обстежених хворих на фоні підвищеного рівня ФфВ, ПЧ, АЧТЧ, ТЧ і знижених показників тромбоцитів. Отже, при ЦП мали місце порушення в системі гемостазу, що включали дисфункцію ендотелію, порушення у функціонуванні тромбоцитарної, коагуляційної ланок, систем фізіологічних антикоагулянтів і фібринолізу. В основі встановлених відхилень, найімовірніше, лежить гепатоцелюлярна недостатність як причина зниження продукції багатьох компонентів гемостазу на фоні запального ураження в печінці. Виражений гемостатичний дисбаланс при ЦП і наявність взаємозв'язку з різними клінічними проявами захворювання є доказом важливого клініко-патогенетичного значення порушень гемостазу в прогресуванні патологічного процесу в печінці й формуванні її ускладнень.

У динаміці однорічного спостереження після стаціонарного лікування хворих на ЦП кровотеча з ВРВ стравоходу виникла в 16,5 % осіб, рівень тромбоцитів у яких початково був вищий ніж $100 \times 10^9/\text{л}$, а в пацієнтів з рівнем тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$ дане усклад-

нення виникло в 56 % випадків на першому році спостереження. Середній час появи даного ускладнення склав $(6,12 \pm 2,36)$ місяця. Аналіз взаємозв'язку показників системи гемостазу з маніфестацією кровотечі із СВ протягом першого року спостереження показав, що у випадках розвитку кровотечі початково визначалися порівняно вищі, ніж у хворих без кровотечі, показники ендотеліальних маркерів, тривалості ПЧ (понад 22 с), АЧТЧ, ТЧ (більше 20 с) і порівняно нижчі показники тромбоцитів, АТ-III (менше 60 %). Одержані дані доводять взаємозв'язок кровотеч з верхніх відділів ШКТ при ЦП з гемостатичними дефектами, що можуть відігравати предикторну роль у прогнозуванні даного ускладнення та формуванні груп ризику для проведення превентивних заходів.

Також виявили залежність між показниками гемостазу та ступенем ураження печінки. Тяжкий фіброз/цироз печінки, за нашими даними (спеціальні неінвазивні тести та результати C^{13} -МДТ), характеризувався порівняно вищими плазмовими рівнями ендотеліальних медіаторів (ФфВ), регуляторів фібринолізу і нижчими показниками кількості тромбоцитів, рівня фізіологічних антикоагулянтів, пролонгованими значеннями ПЧ і АЧТЧ. Таким чином, в основі прогресування фіброзу можуть лежати активація коагуляційного каскаду і тромбоцитів, дисбаланс у системі фібринолізу в поєднанні з місцевим запаленням і зміною функції ендотелію внутрішньопечінкових судин.

Аналіз взаємозв'язку показників системи гемостазу зі смертністю протягом першого року спостереження дозволив встановити у випадках летального кінця порівняно вищі початкові значення всіх ендотеліальних маркерів, параметрів коагуляційного каскаду, маркерів активації гемостазу (D-димеру) і порівняно нижчі, ніж у хворих, які вижили, показники тромбоцитів.

Таблиця 1 – Зміни показників системи гемостазу у хворих на ЦП

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦП
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$274,12 \pm 8,12$	$146,25 \pm 9,2^{**}$
ПЧ, с	$13,02 \pm 0,86$	$21,42 \pm 0,33^{**}$
ТЧ, с	$17,81 \pm 0,11$	$21,53 \pm 0,74^*$
АЧТЧ, с	$24,12 \pm 0,46$	$38,6 \pm 2,01^*$
Фібриноген, г/л	$2,89 \pm 0,41$	$3,86 \pm 0,53^*$
ФфВ, %	$86 \pm 13,2$	$188,5 \pm 42,0^{**}$
АТ-III, %	$92,5 \pm 11,0$	$61,0 \pm 14,5^*$
D-димер, мг/л	$0,32 \pm 0,02$	$2,23 \pm 0,35^{**}$

Примітка. Виявлена достовірна різниця між показниками контрольної групи та групи хворих на ЦП: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Отже, причинами несприятливого перебігу ЦП є активація ендотелію, прискорене внутрішньосудинне згортання і фібриноліз, що призводять до споживання коагуляційних чинників і до тромбоцитопенії на тлі гепатоцелюлярної дисфункції. Виявлення особливостей системи гемостазу може мати предикторне значення відносно несприятливих подій при ЦП, відкриває нові можливості прогнозування кровотечі з вен стравоходу і летального кінця, дозволяє виділяти групи ризику з метою ефективної профілактики цих ускладнень.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на ЦП спостерігаються порушення показників гемостазу, що проявляються дисфункцією ендотелію, порушенням функціонування його тромбоцитарної і коагуляційної ланок та систем антикоагулянтів і фібринолізу.

2. Дослідження системи гемостазу у хворих на ЦП дозволяє стратифікувати пацієнтів з урахуванням тяжкості захворювання, прогнозувати виникнення ускладнень, що має велике значення для вибору лікувальної тактики у кожному конкретному випадку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанов Ю. М. Лікування алкогольної хвороби печінки / Ю. М. Степанов // Здоров'я України. – 2007. – № 20/1. – С. 90.

2. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / [Русин В. І., Авдеєв В. В., Румянцев К. Є. та ін.]. – Ужгород : Карпати, 2011. – 360 с.

В. І. Русин, Е. С. Сирчак, О. І. Петричко
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Резюме

Приведены результаты обследования 327 больных циррозом печени. Обнаружено значительные нарушения в системе гемостаза, что имеет важное значение в формировании осложнений цирроза печени и прогнозировании продолжительности жизни у данного контингента пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, система гемостаза.

V. I. Rusyn, Ye. S. Sirchak, O. I. Petrychko
UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY

VIOLATION IN HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Summary

The results of 327 patients: examination with liver cirrhosis are presented. There were revealed considerable violations in hemostasis system, that play an important role in forming of complications of liver cirrhosis and prognostication of life-span in these patients.

KEY WORDS: liver cirrhosis, system of hemostasis.

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: В. І. Русин, Ужгородський національний університет, вул. Капушанська, 23, Ужгород, 88000, Україна.

ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ В РОБІТНИКІВ ХІМІЧНОГО ЗАВОДУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ВІТАМІННИМ ПРЕПАРАТОМ “ТРІОВІТ”

У статті викладено результати дослідження імунного статусу в робітників хімічного заводу з виробництва азотної кислоти до та після корекції вітамінним препаратом “Тріовіт”. Встановлено, що тріовіт викликав активацію енергозабезпечення, зниження окисно-відновних процесів та відновлення бактерицидних властивостей у лейкоцитах периферичної крові, збільшення кількості Т-лімфоцитів-супресорів – регуляторів імунної відповіді, що свідчить про імуномодулюючі властивості препарату.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: робітники хімічного заводу, імунний статус, фармакологічна корекція, вітамінний препарат “Тріовіт”.

ВСТУП. Однією з важливих причин погіршення стану здоров'я людей, які працюють у шкідливих умовах або проживають в екологічно несприятливих регіонах, є зниження адаптаційної та гомеостатичної ролей імунної системи [2, 3, 10, 12, 15].

Досліджено, що порушення імунного статусу за дії токсичних речовин можуть призвести до зниження загальнобіологічної резистентності організму, підвищення його сприйнятливості до інфекцій, розвитку алергії та формування новоутворень [1, 5, 11]. З огляду на це, оцінка порушень імунологічної реактивності організму в людей, які працюють, і своєчасна їх корекція – важливе завдання профілактичної медицини, кінцевою метою якого є профілактика розвитку професійно й екологічно зумовленої патології [9, 14].

Метою даної роботи було виявити порушення імунного статусу в робітників хімічного заводу з виробництва азотної кислоти та провести їх корекцію за допомогою вітамінного препарату “Тріовіт”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 34 робітники хімічного заводу (змішана група – чоловіки, жінки), яких було поділено на дві групи: 1-ша група (19 чоловік) щодня протягом 6 тижнів приймала по 2 капсули препарату “Тріовіт”, 2-га (15 осіб) – плацебо. Кров для досліджень брали шляхом венопункції. Дослідження імунологічної реактивності включали: визначення клітинного складу периферичної

© Н. М. Дмитруха, Т. О. Білько, 2011.

крові в мазках, активності внутрішньоклітинних ферментів у лейкоцитах крові цитохімічним методом [7], оцінку показників неспецифічної резистентності, клітинного та гуморального ланцюгів імунної системи [4, 6, 8, 13]. Дослідження проводили на початку (вихідні дані), через 6 тижнів приймання препарату та через 6 тижнів після припинення приймання. Всі дослідження виконано з урахуванням біоетичних вимог з підписанням Інформованої згоди з кожним працівником. Результати проведених досліджень обраховано статистично з обчисленням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати гематологічних досліджень показали, що приймання працівниками вітамінного препарату “Тріовіт” не впливало на вміст еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові, проте сприяло зниженню відносної кількості лейкоцитів і еозинофілів. Через 6 тижнів приймання тріовіту в робітників відзначали помірний лімфоцитоз і зниження числа моноцитів. В обох обстежених групах вміст нейтрофілів у крові протягом експерименту не змінювався.

Цитохімічні дослідження встановили збільшення активності ферменту, що характеризує метаболічний шлях аеробного окиснення глюкози і визначає енергетичний потенціал клітини, зокрема сукцинатдегідрогенази (СДГ) у лейкоцитах осіб, які приймали тріовіт ($p < 0,05$ порівняно з вихідними даними). Активність ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) – маркера пентозофосфатного шля-

ху окиснення глюкози також зростала відносно вихідних даних у всіх популяціях лейкоцитів периферичної крові за умови приймання тріовіту. Активність ферменту мієлопероксидази (МП), який характеризує рівень бактерицидності лейкоцитів, була достовірно вищою за вихідні показники в нейтрофілах, моноцитах і еозинофілах (табл. 1).

Вітамінний препарат "Тріовіт" після 6 тижнів приймання викликав зниження окисно-відновних процесів у фагоцитах (НСТ-спонтанний) і підвищення їх резервних можливостей (НСТ-стимульований). Відносна кількість Т-і В-лімфоцитів у крові робітників, які приймали тріовіт, суттєво не змінилась порівняно з їх вихідними даними та показниками у групі працівників, які приймали плацебо. Одним із наслідків негативного впливу виробничих факторів на імунну систему організму працівників було збільшення відносної кількості Т-лімфоцитів з хелперною активністю, що вказує на наявну імуностимуляцію. Застосування препарату "Тріовіт" з метою корекції сприяло зниженню вмісту цих клітин у крові та збільшенню чисельності Т-супресорів порівняно з вихідними даними та особами, які отримували плацебо, що може

свідчити про включення регуляторних механізмів імунної відповіді (табл. 2).

З боку гуморальної ланки було відзначено підвищення рівня комплементу в сироватці крові обох груп обстежених робітників порівняно з донорами. Рівні сироваткових IgG, IgM, IgA та ЦІК не змінювались як через 6 тижнів після щоденного приймання препарату "Тріовіт" і плацебо, так і після їх відміни (табл. 2). Отже, препарат "Тріовіт" суттєво не впливав на формування вторинної імунної відповіді.

ВИСНОВКИ. 1. Застосування вітамінного препарату "Тріовіт" робітниками хімічного заводу з виробництва азотної кислоти справило позитивний ефект, сприяло активації процесів енергозабезпечення в імунокомпетентних клітинах периферичної крові, зниженню окисно-відновних процесів у фагоцитах та підвищенню їх функціонального резерву, збільшенню кількості Т-лімфоцитів супресорів – регуляторів імунної відповіді.

2. На підставі проведених досліджень препарат "Тріовіт" може бути рекомендований для корекції порушень імунного статусу у робітників, що підпадають під вплив несприятливих виробничих хімічних чинників.

Таблиця 1 – Активність ферментів у лейкоцитах периферичної крові робітників, які приймали тріовіт і плацебо (M±m)

Показник/ популяція лейкоцитів	Група обстежених	Строки спостереження		
		вихідні дані	через 6 тижнів приймання	після відміни препарату
Активність ферменту СДГ				
Нейтрофіли	Тріовіт	17,8±0,3	18,9±0,2 [#]	18,8±0,2 [#]
	Плацебо	18,0±0,3	18,5±0,3	18,9±0,2
Моноцити	Тріовіт	18,0±0,3	19,2±0,3 [#]	19,4±0,3 ^{**}
	Плацебо	18,2±0,2	18,6±0,3	18,1±0,2
Еозинофіли	Тріовіт	16,3±0,4	17,5±0,2 [#]	18,1±0,2 [#]
	Плацебо	17,0±0,2	16,9±0,4	17,8±0,1 [#]
Лімфоцити	Тріовіт	11,5±0,3	13,2±0,2 [#]	12,8±0,3 ^{**}
	Плацебо	11,9±0,3	12,2±0,3	11,8±0,2
Активність ферменту Г-6-ФДГ				
Нейтрофіли	Тріовіт	17,9±0,2	21,1±0,5 ^{**}	18,0±0,4
	Плацебо	18,3±0,4	18,9±0,3	18,5±0,2
Моноцити	Тріовіт	18,3±0,4	20,3±0,3 [#]	18,2±0,3
	Плацебо	18,2±0,2	19,1±0,5	18,0±0,4
Еозинофіли	Тріовіт	17,0±0,4	19,6±0,2 ^{**}	17,6±0,4
	Плацебо	18,1±0,4	18,2±0,3	18,4±0,3
Лімфоцити	Тріовіт	11,8±0,5	15,1±0,3 ^{**}	13,1±0,5
	Плацебо	12,4±0,2	13,1±0,4	12,6±0,1
Активність ферменту МП				
Нейтрофіли	Тріовіт	2,4±0,09	2,7±0,03 [#]	2,6±0,05
	Плацебо	2,4±0,05	2,6±0,04 [#]	2,6±0,04 [#]
Моноцити	Тріовіт	2,4±0,06	2,7±0,07 [#]	2,7±0,06 [#]
	Плацебо	2,4±0,06	2,6±0,07	2,6±0,06
Еозинофіли	Тріовіт	2,4±0,09	2,7±0,05 [#]	2,7±0,05 [#]
	Плацебо	2,3±0,06	2,7±0,08 [#]	2,7±0,07 [#]

Примітка. [#] – достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з вихідними даними; ^{**} – достовірна відмінність порівняно з групою робітників, які приймали плацебо.

Таблиця 2 – Показники імунного статусу в робітників, які приймали тріовіт і плацебо (M±m)

Показник	Донори	Група робітників	Строки спостереження		
			вихідні дані	через 6 тижнів	після відміни препарату
Фагоцитоз у нейтрофілах, ФІ, %	64,7±1,4	Плацебо	47,1±4,6•	35,0±3,9•	45,4±7,4•
		Тріовіт	55,6±3,6•	25,6±2,6•*#	49,8±4,0•
Фагоцитоз у нейтрофілах, ФЧ, од.	3,2±0,1	Плацебо	3,9±0,3	3,8±0,6	3,1±0,1
		Тріовіт	3,4±0,2	3,7±0,3	3,0±0,2
НСТ-спонтанний, %	7,6±1,0	Плацебо	47,0±7,8•	23,0±0,4•#	18,9±2,6•#
		Тріовіт	35,9±5,2•	24,6±1,0•#	17,3±1,6•#
НСТ-стимульований, %	15,4±0,8	Плацебо	16,1±6,3	21,3±2,8	21,6±4,3
		Тріовіт	20,3±6,3	18,1±3,3	17,8±4,3
Т-лімфоцити, %	72,3±0,8	Плацебо	70,9±3,3	76,5±3,2	76,6±3,4
		Тріовіт	73,6±4,3	77,1±2,7	73,0±5,1
В-лімфоцити, %	24,2±0,8	Плацебо	24,3±3,8	27,4±4,1	27,2±3,9
		Тріовіт	20,7±2,4	20,7±3,1	22,6±2,9
Т-хелпери, %	57,2±1,5	Плацебо	65,8±3,8•	55,5±5,8	59,5±1,9
		Тріовіт	69,7±2,3•	48,7±8,3#	54,8±2,3
Т-супресори, %	14,9±0,5	Плацебо	8,1±0,2•	23,6±5,4•#	21,3±1,2•
		Тріовіт	10,3±1,0•	27,1±4,0•#	18,9±1,2•
Титр комплементу, CH ₅₀	92,0±1,0	Плацебо	32,1±1,6•	42,2±1,7#	41,3±0,8#
		Тріовіт	30,5±4,3•	41,1±1,5#	42,9±0,7#
ЦІК в. м., ум. од. опт. густ.	0,14±0,01	Плацебо	0,04±0,01•	0,10±0,01#	0,09±0,02#
		Тріовіт	0,04±0,07•	0,06±0,02	0,06±0,01
ЦІК н. м., ум. од. опт. густ.	0,80±0,02	Плацебо	0,53±0,06•	0,54 ±0,07	0,42±0,05
		Тріовіт	0,51±0,07•	0,61±0,02	0,51±0,04
IgG, г/л	9,86±0,10	Плацебо	11,2±0,7•	9,6±0,3	11,1±0,5•
		Тріовіт	11,5±1,3	9,9±0,3	10,5±0,4
IgM, г/л	1,05±0,01	Плацебо	2,1±0,1•	1,6±0,1•*	1,9±0,2•
		Тріовіт	1,9±0,2•	1,7±0,2•	1,8±0,2•
IgA, г/л	2,30±0,01	Плацебо	1,6±0,2•	1,1±0,2•	1,4±0,1•
		Тріовіт	1,5±0,1•	1,3±0,2•	1,3±0,1•

Примітка. # – достовірна відмінність (p<0,05) порівняно з вихідними даними; * – порівняно з групою робітників, які приймали плацебо; • – порівняно з донорами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воробьева А. М. Изучение показателей иммунного статуса у рабочих вредных производств / А. М. Воробьева, З. Т. Баланник, С. Д. Кузовков // Гиг. и сан. – 1993. – № 5. – С. 21–22.
2. Вплив комбінованої дії хімічних з'єднань на імунну систему / О. І. Винарська, І. О. Черниченко, Н. О. Ніконова [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 3 (10). – С. 25–27.
3. Гжегоцький М. Р. Стан адапційних реакцій у процесі корекції негативного впливу стрес-факторів хімічної природи / М. Р. Гжегоцький, Ю. В. Федоренко // Фізіол. журн. – 2006. – 52, № 5. – С. 47–54.
4. Дмитриев Д. А. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / Д. А. Дмитриев, Е. Г. Румянцев // Гиг. и сан. – 2002. – № 3. – С. 68–71.
5. Драник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – М., 2003. – 604 с.
6. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. – К. : Здоров'я, 1995. – 210 с.
7. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
8. Лебедев К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Р. Поняткина. – М. : Наука, 1990. – С. 222.
9. Лисицина Т. С. Влияние экологических факторов на состояние иммунитета и эффективность специфической профилактики / Т. С. Лисицина, Г. В. Кожарская // Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения заболеваний : тез. докл. – Свердловск, 1991. – С. 5.
10. Литовская А. В. Состояние иммунитета при воздействии антропогенных факторов / А. В. Литовская, В. В. Садовский, А. Б. Вифлеемский // Мед. труда и пром. экология. – 1995. – № 9. – С. 30–33.
11. Литовская А. В. Состояние иммунной системы работающих в условиях влияния биологичес-

кого, химического и физического факторов / А. В. Литовская, И. В. Егорова // Мед. труда и пром. экология. – 2000. – № 2. – С. 8–11.

12. Петров Р. В. Состояние иммунной системы отдельных категорий населения / Р. В. Петров, Р. М. Лещенко, Ю. Н. Мальков // Гиг. и сан. – 1998. – № 4. – С. 66–67.

13. Сепиашвили Р. И. Введение в иммунологию / Р. И. Сепиашвили. – Цхалтубо-Кутаиси, 1997. – 230 с.

14. Сидоренко Г. И. Иммунотоксикология – важнейшее направление исследований в гигиене окружающей среды / Г. И. Сидоренко, В. Н. Федосеева, А. Н. Шарецкий // Гиг. и сан. – 1989. – № 3. – С. 7–11.

15. Устиненко А. Н. Влияние атмосферного загрязнения на здоровье населения и иммунную реактивность / А. Н. Устиненко, М. Э. Эглите, И. А. Иванова // Гиг. и сан. – 1990. – № 7. – С. 11–15.

Н. Н. Дмитруха¹, Т. А. Билько²

ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА НАМН УКРАИНЫ¹

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ БИОРЕСУРСОВ И ПРИРОДОПОЛЬЗОВАНИЯ УКРАИНЫ², КИЕВ

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОГО ЗАВОДА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИННЫМ ПРЕПАРАТОМ “ТРИОВИТ”

Резюме

В статье изложены результаты исследования иммунного статуса у рабочих химического завода с производства азотной кислоты до и после коррекции препаратом “Триовит”. Установлено, что триовит вызвал активацию энергообеспечения, снижение окислительно-восстановительных процессов и восстановление бактерицидных свойств в лейкоцитах периферической крови, увеличение количества Т-лимфоцитов-супрессоров – регуляторов иммунного ответа, что свидетельствует об иммуномодулирующих свойствах препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рабочие химического завода, иммунный статус, фармакологическая коррекция, витаминный препарат “Триовит”.

N. M. Dmytrukha¹, T. O. Bilko²

INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL HEALTH OF NAMS OF UKRAINE¹

NATIONAL UNIVERSITY OF LIFE AND ENVIRONMENTAL SCIENCES OF UKRAINE²

IMMUNE STATE DESORDER IN WORKERS OF CHEMICAL PLANT AND THEIR CORRECTION BY VITAMIN DRUG “TRIOVIT”

Summary

This article presents the results of the study of immune status in workers of chemical plant on manufacturing of nitric acid before and after “Triovit” correction. It was established the activation of energy processes in the peripheral blood leukocytes, decrease of redox and renewal of bactericidal properties of white blood cells, increase of T-suppressor cells – regulator immune response, which indicates the immune modulating properties of the drug.

KEY WORDS: chemical industry workers, immune status, pharmacological correction, a vitamin preparation “Triovit”.

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: Н. М. Дмитруха, просп. Червонозоряний, 5а, кв. 48, Київ, 03037, Україна.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО УЛЬТРАЗВУКУ НА ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ МЕДІАТОРІВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ (IL-6, IL-8, TNF-a) В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ НА ПІКУ РОЗВИТКУ КАРАГІНАНІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Проведено дослідження впливу низькоінтенсивного ультразвуку (НУЗ) на вміст прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, FNO-a) у плазмі крові на піку розвитку карагінаніндукованого запалення задньої кінцівки щурів. Відзначено достовірне зменшення показників вмісту прозапальних медіаторів гострої фази за умов впливу НУЗ, важливі ланки механізму впливу НУЗ на тканинне пошкодження запальної етіології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: низькоінтенсивний ультразвук, карагінаніндуковане запалення, цитокіни, інтерлейкіни IL-6, IL-8, TNF-a, індукція прозапальних медіаторів.

ВСТУП. Як було показано в ряді робіт [1, 3], низькоінтенсивний ультразвук (НУЗ) здатен знижувати кількість маркерних показників запалення [3]. Це дає підстави вважати, що ультразвук низької інтенсивності (до 0,5 Вт/см²) може впливати на процеси вивільнення прозапальних медіаторів із макрофагів та опасистих клітин; підвищувати секрецію медіаторів ендотеліальними клітинами. Прозапальні цитокіни (ЦК) IL-6, TNF-a, IL-1, IL-12, IFN-a, IFN-b, IFN-γ, що діють на імунокомпетентні клітини, індують запальну відповідь і, на рівні високих концентрацій, сигналізують про присутність локальних або системних патоморфологічних ознак у біологічній системі [9]. Необоротні пошкодження тканин, репараційні процеси з частковим відновленням фізіологічних функцій тканин та органів, хронізація запального процесу – прогнозовані наслідки імунопатологічного стану завищеного імунного відгуку при заниженій швидкості реакції на "свіжі антигенні надходження" [7]. Ряд авторів звертає увагу на профілактичний активуючий імуноотропний ефект НУЗ через оптимізацію взаємодії інтерлейкінів із відповідними ланками ІС, відстеживши появу прямого кореляційного зв'язку між рівнями FNO-a та циркулюючих імунних комплексів, IL-6 та лейкоцитів у крові пацієнтів із передопераційним курсовим озвученням НУЗ (Ю. М. Гринзайд, В. І. Мельни-

© В. В. Літюга, 2011.

кова, 2004; Г. В. Левченко, 2003; Н. В. Черкова, 2005; Ю. В. Бондаренко, 2010; С. В. Колюга, 2006). Доцільність застосування комплексних лікувальних методів – поєднання ультрафонофонії з фонопунктурою, послідовне озвучення НУЗ грудної клітки з УЗ-інгаляціями – у пацієнтів із дисгармонічною гострофазною відповіддю клінічно підтверджена нормалізацією показників клітинного гуморального імунітету на тлі позитивних змін системної динаміки ліпопероксидації, антиоксидантного захисту та встановлення локального балансу між протапротизапальними цитокінами (Г. Я. Ступницька, 2004; Т. А. Аскарі, 2004; Ж. В. Копітько, 2005; М. І. Канут, 2008; О. О. Рачиба, 2007).

Зважаючи на вищенаведене, метою даної роботи було визначити вміст медіаторів цитокінового профілю на піку розвитку карагінаніндукованого запалення та дослідити вплив УЗ (0,2 Вт/см²) на вміст медіаторів цитокінового профілю на піку розвитку карагінаніндукованого запалення.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Загальноприйнятою моделлю для дослідження запалення є карагінаніндукований набряк кінцівки щурів. Його друга фаза (2–6 год) характеризується виділенням простагландинів та міграцією нейтрофілів з подальшим вивільненням медіаторів запалення і виділенням реакційних кінцевих форм у вогнище запалення. Ряд дослідників

підтвердив підвищене продукування і токсичну дію реакційних кисневих форм через активацію запальної сигнальної трансдукції [1, 2].

Набряк відтворювали відповідно до методу: 0,1 мол 1 % розчину карагінану вводили в праву задню кінцівку щурів. Товщину лапки вимірювали через 1, 2, 3 год після ін'єкції. Дослідження механізмів протизапальної дії УЗ виконано на 30 білих безпородних щурах масою 180–200 г (n=6–10). Тварин було поділено на три групи: 1-ша – контрольна (інтактна); 2-га – тварини з караганіндукованим набряком; 3-тя – тварини, озвучені УЗ із караганіндукованим набряком. Щурів піддавали 10-хвилинному озвученню інтенсивністю 0,2 Вт/см² за 1 год до введення карагану в ділянку кінцівки. Контрольну групу складали тварини, яких піддавали вдаваному озвученню. З метою вивчення якості впливу УЗ на кількість прозапальних цитокінів визначали показники вмісту IL-6, IL-8, TNF-а в трьох групах. Біохімічні показники досліджували на піку розвитку набряку – через 3 год після введення карагану, на піку розвитку запалення. Концентрацію IL-6 IL IL-8 в сироватці крові щурів визначали методом ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA) відповідно до стандартного протоколу Immunoassay kit IL, Biosource та вимірювали у пг/мл крові. Вміст TNF-а в плазмі крові визначали згідно з протоколом RAT TNF-а ELISA KitProtokol. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням критерію достовірності Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Критичні стани різної етіології супроводжуються активацією взаємодії молекул медіаторів запалення з відповідними лігандами на лейкоцитах із подальшим переміщенням за хемотаксичним інгредієнтом до запального вогнища. Цитокіновий профіль прозапальної групи медіаторів складають молекули переважно локальної паракринної дії, що продукуються та елімінуються близько розташованими клітинами в короткі терміни. Біологічні УЗ-ефекти є залежними від параметрів УЗ-поля, властивостей середовища, фізіологічного та біохімічного стану самої біосистеми [1]. Сучасні дослідження складових механізму дії НУЗ експериментально підтверджують здатність енергії механічних коливань оптимізувати якість та перебіг запального процесу через скорочення термінів проліферативної і регенативної стадій та запобігання переходу гострої форми запалення в хронічну [1, 2, 9, 10]. До білків гострої фази відносять деякі компоненти системи комплексу, що беруть участь у процесах накопичення фагоцитів у вогнищі запалення та зни-

щенні патогенів. На піку розвитку запалення величини маркерних показників ЗП досягають максимальних значень. FNO-а, IL-6 є потужними стимуляторами системної реакції організму у відповідь на тканинне пошкодження. Вплив ультразвуку інтенсивністю 0,2 Вт/см² на піку розвитку запалення сприяв зниженню прозапальних медіаторів, що опосередковано гальмувало процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [3]. Здатність НУЗ впливати на перебіг запального процесу через інгібування активних форм кисню та експресію антиоксидантних ферментів залежно від фази запалення пов'язана з його модулюючим впливом на перебіг вільнорадикальних процесів та активність антиоксидантної системи [3]. Вплив ультразвуку інтенсивністю 0,2 Вт/см² достовірно зменшував кількість прозапальних медіаторів на піку розвитку запалення порівняно з групою караганіндукованого набряку з природним перебігом процесу. Вміст інтерлейкіну-6 в групі з КІЗ на піку запалення збільшувався в 2,8 раза відносно контрольної групи, тоді як у групі тварин, які зазнали впливу НУЗ, вміст IL-6 змінювався в 1,7 раза відносно контролю та був зниженим в 1,5 раза відносно групи щурів з природним перебігом процесу. Коливання показника вмісту IL-8, ймовірно за рахунок активної фази стадії нейтрофільної інфільтрації, зазнавало більш різких змін: у групі тварин із КІЗ вміст IL-8 збільшувався в 5,6 раза відносно КГ, а в групі щурів з озвученням – у 3,4 раза. Натомість при порівнянні обох груп із КІЗ відзначено достовірне зменшення показника IL-8 в 1,6 раза (рис. 1). Дослідження коливань показника вмісту TNF-а достовірно підтверджувало тенденцію до зменшення величини піку стрибка вмісту цитокіну при застосуванні НУЗ: від 14,6±1,52 в контрольній групі до 44,2±4,85 в групі із запаленням при зменшенні показника TNF-а до 26,8±3,44 в групі з КІЗ та озвученням. Тобто вплив НУЗ зменшив величину продукування монокіну на піку розвитку запалення на 38 %.

Ймовірно, ініційовані НУЗ екзоклітинні структурні зміщення в поєднанні з полегшеною дифузією субстрату полегшують діapedез – це прогнозовано підвищує варіативність хемокінезу [4, 5]. У збуреному акустичними потоками середовищі макромолекули та фрагменти ферментів “змиваються” з клітинної поверхні. Зменшення поверхневого натягу призводить до електростатичної нестійкості мембран лейкоцитів. За окреслених умов для забезпечення процесів діapedезу, хемотаксису, хемокінезу нейтрофілам потрібен буде додатковий час на зміну періодів руху й амплітуди поворотів [5].

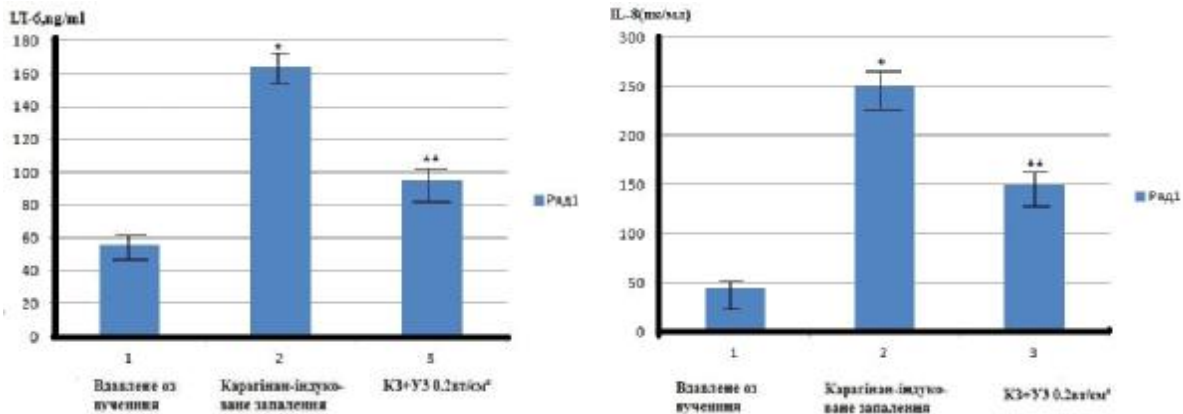


Рис. 1. Зміни вмісту IL-6 та IL-8 на піку розвитку КІЗ (2) порівняно з контрольною групою (1) та групою тварин з КІЗ, яких було піддано озвученню (3) (* – $p_1 < 0,05$ достовірна різниця відносно КГ; ** – $p_2 < 0,05$ достовірна різниця відносно групи щурів з КІЗ).

Унаслідок цього для певної кількості фагоцитуючих клітин стан респіраторного “вибуху” відтермінується, знижується кількість накопиченого надлишку продуктів ПОЛ, не виснажується система глутатіонового захисту і, найголовніше, скорочується час досягнення стану бажаної рівноваги між процесами утворення та нейтралізації продуктів ПОЛ. Ймовірно, УЗ-вплив на розвиток запального піку (найбільш продуктивного для утворення АФК) реалізується через синхронізацію процесів вивільнення прозапальних медіаторів і сприяє утриманню концентрацій цитокінів на адекватному рівні. Зважаючи на твердження про провідну роль цитокінів у розвитку запалення та імунної відповіді [6, 7], можна припустити, що НУЗ здатен перешкоджати утворенню додаткових ланцюгів вільнорадикального окиснення в запальному вогнищі. Такі ланцюгові процеси з виродженими розгалуженнями здатні призвести, відповідно, до ступеня виснаження антиоксидантної системи або до клітинного апоптозу (коли клітинний вміст деградує до нетоксичних продуктів), або до некрозу клітини через пошкодження клітинної мембрани (В. Л. Воейков, 2008). В сучасних лікувальних технологіях, використовуючи НУЗ, стимулюють і прискорюють регенерацію, сприяють вивільненню прооксидантних ферментів, зменшують проліферацію, забезпечують транспорт та депонування лікарської речовини до органа-мішені або групи клітин [1]. Вказані ефекти НУЗ по-

в’язують з акустичними мікропотоками, що зміщують параметри пристінкових мікротечій, і мікротечій, який здатен впливати на топографію клітинних пор та інтенсивність клітинного метаболізму. Натомість, реакції патологічно змінених клітин, у відповідь на озвучення, залежать від набутих при запаленні патоморфологічних ознак та палітри змін функціонального стану структурних елементів розбалансованої біологічної системи. Вказані ефекти впливу НУЗ на коливання вмісту прозапальних цитокінів доцільно враховувати при розробці нових комплексних методів фонофорезу та фонопрофілактики.

ВИСНОВКИ. 1. НУЗ достовірно знижував вміст прозапальних медіаторів у плазмі крові щурів на піку розвитку запалення. Кількість IL-8 за дії НУЗ знизилась в 1,6 раза відносно групи тварин із природним перебігом процесу запалення, кількість IL-6 – в 1,6 раза відносно групи щурів з КІЗ. Найменш чутливим до впливу НУЗ був FNO-a, вміст якого за умови озвучення зменшився на 38 %.

2. Вищевказаний вплив НУЗ може бути зумовленим: у IL-8 – впливом НУЗ на діapedез та варіативність хемокінезу; в FNO-a – максимумом значень вмісту на стадії репарації пошкоджень, інгібуванням високими значеннями вмісту IL-6; у IL-6 – плейотропністю медіатора та ініційованою НУЗ синхронізацією процесів регуляції клітинного метаболізму.

3. Вплив ультразвуку на вільнорадикальне окиснення в скелетних м’язах при їх травмуванні / П. М. Чорноморець, Н. Є. Нурищенко, М. С. Мірошніченко, А. В. Клепко // Фізика живого. – 2007. – 15. – С. 73–76.

4. Галкин А. А. Локомоторные свойства нейтрофилов и механизмы регуляции их движения /

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акоюн В. Б. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / В. Б. Акоюн, Ю. А. Ершов. – М. : Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2005. – С. 90–91, 97–101, 148–150.
2. Воейков В. Л. Благотворная роль активных форм кислорода / В. Л. Воейков // Сборник № 24-1. – 2001.

А. А. Галкин // Успехи соврем. биол. – 117, № 6. – М., 1997. – С. 690–703

5. Действие активаторов на подвижность нейтрофилов / Галкин А. А., Туманов В. А., Тимин Е. Н., Корелин А. А. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – 124, № 1. – С. 409–412.

6. Димитрис А. Папаниколау / (Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

7. Baranic M. Psychoneuroimmunology regulation of immunity at the systemic level / M. Baranic, A. Sabioncello, I. Cabrilovac // Listc.Viesn. – 2008. – 130(3-4). – P. 624.

8. Cytocine dispegylation, in flamation and well-

being / L. I. Clencov, D. G. Jezzom, A. Daly [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2005. – 12(5). – P. 255–269;

9. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevection and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. Wayne Alexander [et al.] // Circulation. – 2003. – 107. – P. 499–511.

10. Takeola M. Contribution of activated interleukin receptors intrigeminal ganglion neutrons to hyperalgesia via satellite glial interleukin-1beta paracrine mechanism / M. Takeola, M. Takashi, S. Matsumoto // Brain Behav. Immun. – 2008. – 22(7). – P. 1016–1023.

В. В. Литюга

УНЦ “ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ” КИЕВСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО УЛЬТРАЗВУКА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ (IL-6, IL-8, TNF-а) В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС НА ПИКЕ РАЗВИТИЯ КАРРАГИНАНИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Резюме

Проведено исследование влияния низкоинтенсивного ультразвука (НУЗ) на содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, FNO-a) в плазме крови на пике развития каррагинаниндуцированного воспаления задней конечности крыс. Отмечено достоверное уменьшение показателей содержания провоспалительных медиаторов острой фазы в условиях воздействия НУЗ, важные звенья механизма влияния НУЗ на тканевое повреждение воспалительной этиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **низкоинтенсивный ультразвук, каррагинаниндуцированное воспаление, цитокины, интерлейкины IL-6, IL-8, TNF-а, индукция провоспалительных медиаторов.**

V. V. Lityuha

SRC “INSTITUTE OF BIOLOGY” OF TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF LOW-INTENSITY ULTRASOUND ON THE CONTENT OF PROINFLAMMATORY MEDIATORS OF CYTOKINE PROFILE (IL-6, IL-8, TNF-a) IN THE BLOOD PLASMA OF RATS AT THE PEAK OF CARRAGEENAN - INDUCED INFLAMMATION

Summary

There was made a research of the influence of low-intensity ultrasound on the content of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, FNO-a) at the peak of carrageenan-induced inflammation of rat hind limb in the blood plasma. There was found out a significant decrease in the content of indicators of proinflammatory mediators of the acute phase under the action of MSH traced to an important link mechanism of action of MSH on inflammatory tissue injury etiology.

KEY WORDS: **low-intensive ultrasound-NUZ, carrageenan-induced inflammation, cytokines, interleukins-IL-6, IL-8, TNF-a; induction of proinflammatory mediators.**

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: В. В. Літюга, ННЦ “Інститут біології” Київського національного університету імені Тараса Шевченка, просп. академіка Глушкова, 2, Київ, Україна.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ОПІКОВУ ХВОРОБУ

Клініко-лабораторними дослідженнями підтверджено порушення метаболізму кісткової тканини та структурно-функціонального стану кісткової тканини пародонта у хворих на опікову хворобу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пародонт, пародонтит, кісткова тканина, мінеральна щільність, опікова хвороба.

ВСТУП. Розповсюдженість захворювань пародонта зумовлює високу актуальність цієї проблеми. Генералізовані захворювання пародонта характеризуються неухильним прогресуванням запально-деструктивного процесу, що з віком призводить до повного руйнування утримувального апарату і передчасної втрати зубів [1, 4, 8].

Результати численних досліджень свідчать про тісний взаємозв'язок між структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини (КТ) і дистрофічно-резорбтивними процесами, що відбуваються в альвеолярній кістці при генералізованих захворюваннях пародонта [3, 5, 6, 9]. Встановлено, що структурно-функціональні порушення КТ призводять до посилення перебігу генералізованого пародонтиту [1, 2, 9, 12].

У спеціальній літературі є неоднозначні й часто суперечливі дані стосовно стану кальцієво-фосфорного обміну в пацієнтів із захворюваннями пародонта [1, 6, 8, 9]. Особливо ці види мінерального обміну порушені у хворих на опікову хворобу (ОХ). Враховуючи такий стан даної проблеми, було доцільно визначити вміст даних компонентів мінерального обміну у хворих на опікову хворобу з генералізованим пародонтитом. Перспективними є подальше вивчення та застосування засобів з остеопротекторними властивостями, які коригують метаболічні порушення КТ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Клініко-лабораторні дослідження з вивчення впливу ОХ на тканини пародонта проведено на 108 пацієнтах віком 17–56 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

© С. І. Бойцанюк, 2011.

Вміст кальцію в сироватці крові й слині визначали за методом Каракашова і Вічева (1968), неорганічний фосфор у сироватці крові й слині визначали за методом Больца і Льюка. Рівень лужної фосфатази визначали за методом Боданського [7, 11, 13, 14]. Діагностику стану кісткової тканини скелета здійснювали методом двофотонної рентгенівської денситометрії: мінеральну щільність кісткової тканини визначали на денситометрі DEXA ("Lunar Corporation", США) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Проведений аналіз структури захворювань пародонта показав, що у хворих на ОХ найбільш розповсюдженим ураженням пародонта був генералізований пародонтит, який виявлено у 77 (71,3 %) обстежених. Хронічний перебіг генералізованого пародонтиту відзначено у 57 (52,8 %), загострений – у 20 (18,5 %) обстежених. Клінічно здорові тканини пародонта було виявлено у 8 (7,4 %) хворих.

В обстежених контрольної групи: генералізований пародонтит мав місце у 17 (56,7 %) обстежених, клінічно здорові тканини пародонта виявлено у 13 (43,3 %). Хронічний перебіг генералізованого пародонтиту відмічено у 10 (33,3 %), загострений – у 7 (23,3 %) пацієнтів.

Проведене дослідження виявило, що рівень Са у сироватці крові хворих на ОХ становив $(2,54 \pm 0,04)$ ммоль/л, у пацієнтів групи порівняння із захворюваннями пародонта – $(2,41 \pm 0,02)$ ммоль/л. Рівень Са в осіб контрольної групи при клінічно здорових тканинах пародонта складав $(2,35 \pm 0,02)$ ммоль/л. Кількісні зміни Са у відсотках невеликі, але, враховуючи, що вміст Са в крові є одним з найбільш стабільних показників гомеостазу

організму, вони суттєві. Наявність захворювань пародонта – генералізованого пародонтиту – призводила до незначного (на 2,5 %), проте статистично достовірного ($p < 0,05$) збільшення кількості Ca у сироватці крові. Це свідчить про наявність в організмі цих пацієнтів процесів руйнування КТ. Подібні тенденції виявлено відносно кількісних змін рівня фосфору. Концентрація P в осіб контрольної групи з клінічно здоровими тканинами пародонта становила ($1,03 \pm 0,01$) ммоль/л. У пацієнтів групи порівняння із захворюваннями пародонта рівень P у сироватці крові складав ($1,09 \pm 0,02$) ммоль/л. Наявність захворювань пародонта – генералізованого пародонтиту – призводила до незначного (на 5,8 %), проте статистично достовірного ($p < 0,05$) збільшення концентрації P у сироватці крові. Це опосередковано підтверджує процеси руйнування КТ у даній категорії пацієнтів (табл. 1).

Проведені денситометричні дослідження показали наявність різнопланових порушень структурно-функціонального стану КТ скелета (норма/остеопенія I–II–III ступенів/остеопороз) і метаболізму кісткової тканини у хворих на ОХ. У результаті дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) встановлено, що частка остеодefіцитних станів серед хворих на опікову хворобу складала 70,0 % обстежених, причому спостерігали великий відсоток остеопенічних уражень – 60,0 % опікових реконвалесцентів. При порівнянні вмісту мінералів у кістковій тканині за показником вмісту мінералів у кістковій тканині (ВМС) встановлено, що в L_1, L_2, L_3, L_4 і сумарно в ділянці L_1-L_4 цей показник був достовірно нижчим у хворих на опікову хворобу. В числовому вираженні вміст мінералів у кістковій тканині у L_1, L_2, L_3, L_4 зменшувався, відповідно, на 16,1, 13,6, 4,0, 9,6 %, а сумарно в ділянці L_1-L_4 – на

11,8 %. Порівняння мінеральної щільності кісткової тканини у тих же ділянках вказувало на тенденцію до зменшення її у хворих на ОХ відносно здорових у ділянці L_1, L_2, L_3, L_4 . У L_1, L_2, L_3, L_4 та L_1-L_4 зниження МЩКТ було статистично достовірним і становило, відповідно, 11,3, 1,7, 3,3, 5,1 та 5,4 %.

З метою уточнення діагностичної цінності показників мінерального обміну і біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини було проведено аналіз досліджуваних показників залежно від структурно-функціонального стану КТ (табл. 2).

ВИСНОВКИ. 1. Проведене дослідження дозволило виявити високий рівень уражень тканин пародонта у хворих на опікову хворобу, значний рівень загострення дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта порівняно з пацієнтами контрольної групи.

2. Порушення метаболізму в кістковій тканині, викликане екзо- та ендogenous факторами, сприяють розвитку дистрофічних змін у кістці альвеолярного відростка. На фоні дистрофічних змін у кістковій тканині пародонта мікроорганізми можуть реалізовувати свій агресивний пародонтопатогенний потенціал.

3. Корекція метаболічних порушень структурно-функціонального стану кісткової системи, в тому числі й альвеолярної кістки, дозволить призупинити процеси її резорбції та активувати формування кісткової тканини.

4. У зв'язку з цим, виникає потреба оптимізації діагностики, планування комплексу адекватних лікувальних заходів (терапевтичних втручань тощо) при захворюваннях тканин пародонта для кожного конкретного хворого з урахуванням структурно-функціонального стану кісткової тканини організму й альвеолярного відростка щелеп.

Таблиця 1 – Показники мінерального обміну в крові хворих на опікову хворобу

Показник	Основна група, n=78	Група порівняння, n=15	p_1	Контрольна група, n=15
Кальцій, ммоль/л	$2,54 \pm 0,04^*$	$2,41 \pm 0,02^*$	$< 0,05$	$2,35 \pm 0,02$
Фосфор, ммоль/л	$1,19 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,02^*$	$< 0,05$	$1,03 \pm 0,01$
Лужна фосфатаза, ммоль/год/л	$1,12 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,06^*$	$< 0,05$	$1,41 \pm 0,08$

Примітка. p_1 – показник достовірності відмінності даних в основній та контрольній групах; * – показники достовірно відрізняються від контрольної групи.

Таблиця 2 – Показники мінерального обміну кісткової тканини в сироватці крові залежно від структурно-функціонального стану кісткової тканини

Група дослідження	Кальцій, ммоль/л	Фосфат, ммоль/л	Лужна фосфатаза, од./л
МЩКТ у нормі, n=10	$2,24 \pm 0,13$	$1,08 \pm 0,05$	$9,60 \pm 0,16$
Остеопенія, n=17	$2,47 \pm 0,29$	$1,16 \pm 0,06$	$1,33 \pm 0,17$
Остеопороз, n=3	$2,55 \pm 0,07$	$0,96 \pm 0,05$	$1,27 \pm 0,01$

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безрукова И. В. Быстро прогрессирующий пародонтит / И. В. Безрукова. – М., 2004. – 142 с.
2. Борисенко А. В. Нарушения белкового обмена в тканях пародонта при эндокринной патологии и их коррекция в комплексном лечении : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / А. В. Борисенко. – К., 1992. – 29 с.
3. Мазур І. П. Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонту при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / І. П. Мазур. – Одеса, 2006. – 32 с.
4. Мащенко І. С. Нові аспекти патогенезу і лікування генералізованого пародонтита / І. С. Мащенко, А. В. Самойленко // Вісник стоматології. – 2002. – № 1. – С. 12–15.
5. Нейко Н. В. Взаємозв'язок структурно-функціонального стану тканин пародонту, кісткової системи опорного скелету та захворювань пародонту / Н. В. Нейко // Галицький лікарський вісник. – 2000. – 7, № 1. – С. 103–108.
6. Поворознюк В. В. Кісткова система і захворювання пародонта / В. В. Поворознюк, І. П. Мазур. – Донецьк, 2003. – 446 с.
7. Прохончуков А. А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии / А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина, Р. А. Тигранян. – М. : Наука, 1984. – 200 с.
8. Самойлович В. А. Сучасні уявлення про етіологію, патогенез і патоморфологію захворювань пародонту / В. А. Самойлович. – Харків : АНТКУ, 1995. – 80 с.
9. Системний остеопороз в розвитку захворювань пародонту / В. В. Поворознюк, І. П. Мазур, Г. Н. Вишневий [та ін.] // Вісник стоматології. – 1997. – № 4. – С. 554–556.
10. Сміян С. І. Показники мінеральної щільності кісткової тканини у здорових чоловіків за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії / С. І. Сміян, О. М. Масик, І. В. Жулкевич // Проблеми остеології. – 2002. – № 2. – С. 9–16.
11. Титов В. Н. Методические и диагностические аспекты определения содержания кальция / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1996. – № 2. – С. 23–26.
12. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community – dwelling older adults / A. Yoshihara, Y. Seida, N. Hanada [et al.] // Clin Periodontol. – 2004. – 8, № 31. – P. 680–684.
13. Gallagher J. C. Calcium and Vitamin D // Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management. Eds B. L. Riggs, L. J. III Melton. – Second edh. – Philadelphia: Lippincott–Raven Publisher, 1995 – P. 371–389.
14. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – 2, № 3. – P. 235–254.

С. И. Бойцанюк

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Резюме

Клинико-лабораторными исследованиями подтверждено нарушение метаболизма костной ткани и структурно-функционального состояния пародонта у больных ожоговой болезнью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пародонт, пародонтит, костная ткань, минеральная плотность, ожоговой болезнью.

S. I. Boytsanyuk

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

FEATURES OF BONE METABOLISM, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PERIODONTAL CONDITION IN PATIENTS WITH BURN DISEASE

Summary

Clinical and laboratory studies confirmed the breach of bone metabolism and structural and functional status in patients with periodontitis with burn disease.

KEY WORDS: periodontitis, periodontal disease, bone mineral density, burn disease.

Отримано 20.10.11

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

**ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ
ЛІПОФЛАВОНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ
ГЕПАТИТІВ**

Дослідження, проведене на тваринах з модельованими тетрацикліном, парацетамолом та ізоніазидом медикаментозними гепатитами, виявило виражену гепатопротекторну дію вітчизняного ліпосомального препарату "Ліпофлавіон". Поглиблений статистичний аналіз отриманих в експерименті біохімічних показників підтвердив високу ефективність досліджуваного засобу порівняно з відомими гепатопротекторами-антиоксидантами тіотриазоліном, силібором, токоферолом та кверцетином у гранулах. Згідно з отриманими нами результатами, ліпофлавіон не поступався за гепатопротекторною активністю тіотриазоліну та силібору і проявляв суттєво більшу ефективність, ніж токоферол та кверцетин у гранулах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний медикаментозний гепатит, гепатопротекторна дія, ліпофлавіон.

ВСТУП. Медикаментозні ураження печінки становлять близько 10 % від усіх побічних реакцій на лікарські засоби. Найчастішою причиною розвитку медикаментозного гепатиту є приймання ізоніазиду, клофібрату, тетрацикліну, метилдофи, похідних нітрофурану, сульфаніламідів, парацетамолу, хлорпромазину [4]. Гепатотоксичність ліків часто проявляється клінічними ознаками і симптомами основного захворювання [5]. Лікарські ураження в людини можуть нагадувати практично всі відомі захворювання печінки, а один і той же препарат здатний викликати декілька варіантів пошкодження, що робить діагностику більш складним завданням [1]. Прояви індукованої ліками гепатотоксичності дуже різні – від безсимптомного підвищення активності печінкових ферментів до блискавичної печінкової недостатності. Ураження можуть мати або гепатоцелюлярний характер з високою активністю амінотрансфераз, або холестатичний – із зростанням рівня лужної фосфатази (з або без гіпербілірубінемії) як основним проявом [1, 2]. Відомо, що в основному вони розвиваються у жінок після 45 років, при тривалих курсах лікування або поліпрагмазії, дифузних захворюваннях печінки та в пацієнтів, які хронічно зловживають алкоголем. Характерним є той факт, що ураження печінки виникають частіше при ентеральному застосуванні ліків, що пов'язано з особливостями кровопостачання органа та метаболізмом у ньому лікарських речовин [2, 3, 6]. Ураження печінки, зумовлені ідіосин-

кразією до лікарських засобів, виникають незалежно від дози препаратів і розвиваються у незначній кількості осіб, які мають підвищену чутливість до певного препарату.

У лікуванні медикаментозних гепатитів чільне місце займають фосфоліпідні препарати (есенціале) та антиоксиданти [5, 9]. Враховуючи вищезазначене, ми вважали доцільним дослідити в експерименті гепатопротекторну дію вітчизняного ліпосомального препарату, що містить кверцетин, "Ліпофлавіон" при медикаментозних гепатитах в експерименті та порівняти його ефективність з ефективністю відомих гепатопротекторів-антиоксидантів.

Метою даної роботи було на основі досліджень встановити особливості та ступінь вираження лікувальних властивостей ліпофлавіону при експериментальних медикаментозних гепатитах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 180 дорослих білих щурах обох статей лінії Вістар масою 230–250 г. Медикаментозні гепатити (МГ) (тетрацикліновий, ізоніазидовий та парацетамоловий) моделювали згідно з [3, 8, 10, 11].

У дослідах використано ін'єкційну форму ліпофлавіону у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі ("Біолік", Україна), 10 % розчин α -токоферолу ацетату в ампулах (ICN Pharmaceuticals АО "Октябрь", Росія), силібор у таблетках, вкритих оболонкою ("Здоров'я", Україна), 1 % розчин тіотриазоліну ("Галичфарм", Україна), кверцетин у гранулах по 2 г у паке-

тах ("Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна). Досліджували: вміст первинних та кінцевих продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-активних продуктів (ТБК-АП)) у гомогенаті печінки і сироватці крові, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази (АлАТ, АсАТ), лужної фосфатази, церулоплазміну (ЦП) та каталази. Біохімічні дослідження проводили згідно з [7]. Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стюдента, а також дискримінантного та кластерного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз проведених нами досліджень на моделях експериментальних медикаментозних гепатитів показав, що всі вони характеризувались суттєвою активацією процесів ПОЛ. Зокрема, вміст первинного продукту ПОЛ – ДК у сироватці крові зростав від 20 % ($p < 0,05$) при тетрацикліновому до 62 % ($p < 0,05$) при ізоніазидовому гепатиті. Кількість ТБК-АП теж збільшувалась як у сироватці крові – від 24 % ($p < 0,05$) при МГ, викликаному парацетамолом, до 57 % при ізоніазидовому гепатиті, так і в гомогенаті печінки – на 65 % при введенні туберкулостатика і на 53–55 % при моделюванні гепатитів тетрацикліном і парацетамолом відповідно. Оскільки ці продукти утворюються в процесі пероксидації фосфоліпідів і жирних кислот [13, 14], то їх накопичення може свідчити про пошкодження мембран гепатоцитів і є ознакою ураження печінки.

При введенні тваринам ліпофлаону у всіх експериментальних серіях модельованих гепатитів та при різному дозуванні (по 30 і 60 мг/кг при ураженні парацетамолом; по 10 і 60 мг/кг при введенні ізоніазиду і тетрацикліну) спостерігали позитивні зміни, що характеризувались вираженим пригніченням активності вільнорадикального окиснення. Зокрема, кількість ДК у сироватці крові хоч і відрізнялась від такої в інтактних тварин ($p < 0,05$), усе ж була достовірно меншою порівняно з показником нелікованого контролю. Накопичення кінцевих продуктів ліпопероксидації в гомогенаті печінки під впливом ліпофлаону теж суттєво зменшувалось і відрізнялось від контролю, хоч у всіх серіях тварин, які отримували лікування, цей показник був достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно із значеннями в інтактних тварин, що можна пояснити застосуванням великих доз відповідних лікарських засобів для створення моделей та короткою тривалістю лікування.

Введення ліпофлаону сприяло нормалізації стану системи антиоксидантних ферментів. Зокрема, активність каталази, яка була різко

пригнічена у нелікованих тварин, зростала на 80–85 % ($p < 0,05$) при парацетамоловому та на 43 % ($p < 0,05$) при ізоніазидовому гепатиті.

Активність ЦП при застосуванні досліджуваного засобу мала тенденцію до нормалізації при всіх модельованих нами формах гепатиту та дозуваннях ліпофлаону.

При введенні ліпосомального кверцетину тваринам з тетрацикліновим гепатитом рівень ЦП був вірогідно вищим при обох способах дозування, ніж в інтактних, але зменшувався на 40 % ($p < 0,05$) при 60 мг/кг ліпофлаону порівняно з контролем.

Введення ліпофлаону за умов парацетамолового гепатиту супроводжувалось вираженим зменшенням інтенсивності цитолітичних процесів. Активність АлАТ була в 2,5 раза меншою, ніж у контролі, при обох способах дозування ($p < 0,05$), а АсАТ – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Активність ЛФ знизилась на 19 % при введенні 30 мг/кг ЛК ($p < 0,05$) і на 18 % при 60 мг/кг ($p < 0,05$). При введенні тваринам ЛК у кількості 30 і 60 мг/кг відмічена чітка тенденція до нормалізації параметрів обміну речовин: вміст β -ліпопротеїдів, ХС сироватки крові, глікоген печінки наблизились до відповідних показників здорових тварин.

На основі наведених вище даних ми провели поглиблений статистичний аналіз (кластерний) активності деяких біохімічних показників, а саме: активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ) продуктів ПОЛ – ДК і ТБК-реактивних сироватки крові за умов модельованих гепатитів. Завданням статистичного аналізу було виявлення подібності й відмінності у динаміці змін вказаних показників та ролі у цьому ліпофлаону і препаратів порівняння.

За результатами статистичного вивчення достовірності впливу ліпофлаону, силібору, токоферолу, тіотриазоліну, кверцетину в гранулах та ліпіну (при парацетамоловому гепатиті) на вищевказані показники встановлено, що для всіх досліджених моделей гепатитів характерною є суттєва різниця між даними, отриманими у групах лікованих та групах інтактних і контрольних тварин, що свідчить про терапевтичний ефект (рис. 1–3).

Слід, однак, відзначити, що спостерігалась суттєва різниця між фармакотерапевтичною активністю кожного препарату зокрема. Так, за умов гепатиту, модельованого тетрацикліном та ізоніазидом, найбільш наближеними до показників інтактних тварин були дані, отримані при застосуванні ліпофлаону та тіотриазоліну (входять до одного кластера) (рис. 2, 3), а при моделюванні парацетамолового гепатиту – ліпофлаону, силібору та ліпіну (рис. 1).

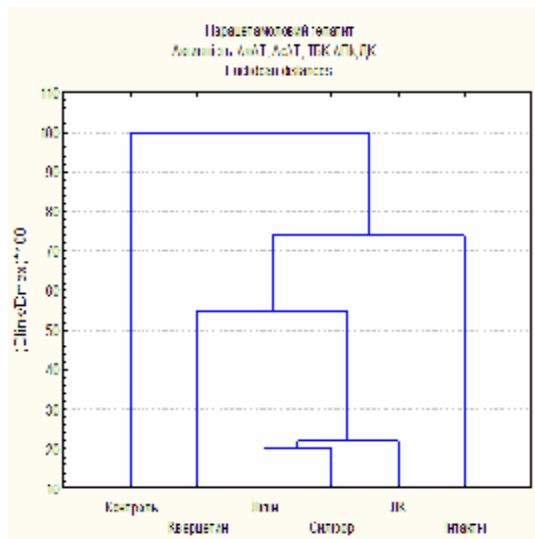


Рис. 1. Порівняльна ефективність препаратів за умов парацетамолового гепатиту за активністю АлАТ, АсАТ, ТБК-АП та ДК.

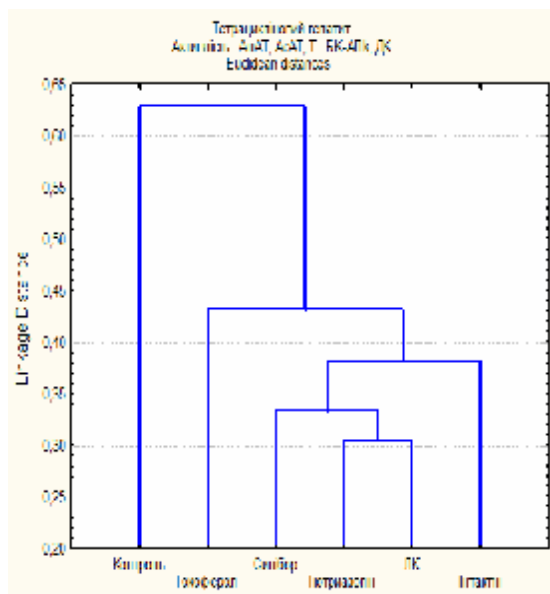


Рис. 2. Порівняльна ефективність препаратів за умов тетрациклінового гепатиту за активністю АлАТ, АсАТ, ТБК-АП та ДК.

Крім того, достовірна відмінність показників групи інтактних тварин та застосованих препаратів свідчить про те, що патологічний процес, який розвинувся при моделюванні токсичних гепатитів, не завершився і, незважаючи на тенденцію до нормалізації, функціо-

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буверов А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буверов // РМЖ. – 2001. – 9, № 13–14.
2. Дегтярева И. Применение гепатопротектора Ливолин форте при диффузных заболеваниях печени / И. Дегтярева, А. Ткачук // Ліки України. – 2003. – № 10. – С. 49–54.

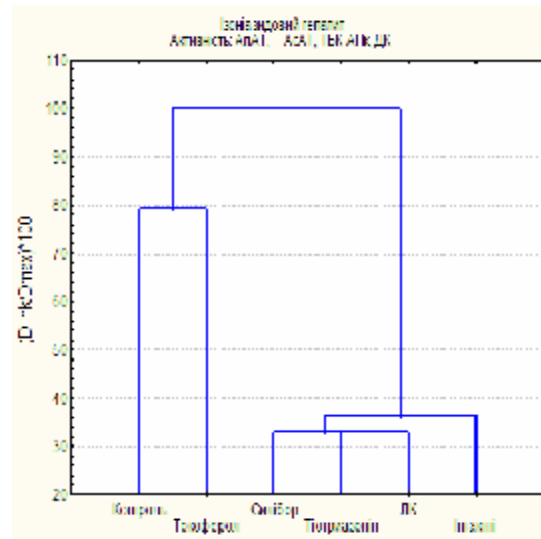


Рис. 3. Порівняльна ефективність препаратів за умов ізоніазидового гепатиту за активністю АлАТ, АсАТ, ТБК-АП та ДК.

нальні та метаболічні зміни залишились. Отримані результати дають можливість рекомендувати застосування ліпофлаону при всіх видах токсичних гепатитів.

ВИСНОВКИ. 1. Кожний із використаних в експерименті препаратів (ліпофлаон, ліпін, силібор, тіотриазолін, кверцетин у гранулах, α -токоферолу ацетат) проявляє різного ступеня лікувальну активність, що підтверджується достовірною різницею між досліджуваними показниками у лікованих та контрольних тварин.

2. Ліпофлаон проявляє найбільш виражений терапевтичний ефект при всіх моделях МГ, відтворених нами в експерименті.

3. За активністю препарати, що порівнювались, можна розподілити таким чином – парацетамоловий гепатит: ліпофлаон = силібор \geq ліпін $>$ кверцетин; тетрацикліновий гепатит: ліпофлаон = тіотриазолін \geq силібор $>$ α -токоферолу ацетат; ізоніазидовий гепатит: ліпофлаон = тіотриазолін \geq силібор = α -токоферолу ацетат.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Отримані результати є підґрунтям для подальшого проведення клінічних досліджень ліпофлаону за новими показаннями – як гепатопротектора.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 321–333.

4. Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени / И. Г. Никитин, Г. И. Сторжаков // Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для

врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : Издат. дом М-Вести, 2002. – С. 122–131.

5. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. – М. : Медицина, 1998. – С. 246–264.

6. Радченко В. Г. Лекарственные поражения печени / В. Г. Радченко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2004. – № 4. – С. 25–29.

7. Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68, 63–64.

8. Стефанов О. В. Дослідження гепатопротекторної дії ліпосомального кверцетину при медикаментозних гепатитах в експерименті / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 5 (103). – С. 23–26.

9. Тарасова К. Г. Лечение и профилактика лекарственных гепатитов у больных туберкулезом легких // <http://www.rusmg.ru/for-doctor/infection/hepatit02.shtml>.

10. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної дії ліпосомального кверцетину при експериментальному медикаментозному гепатиті, викликаному ізоніазидом / Л. М. Шеремета // Архів клінічної медицини. – 2006. – № 2. – С. 87–91.

11. Шеремета Л. М. Експериментальне дослідження гепатопротекторної дії ліпофлавонолу при медикаментозному гепатиті, викликаному тетрацикліном / Л. М. Шеремета // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (1). – С. 39–42.

12. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., 1999. – С. 386–423.

13. Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment / P. H. Andreo, T. Retoldini, F. Nagio [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – **329**. – P. 862-872.

14. Drug-Induced Hepatotoxicity / Nilesh Mehta / <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>.

Л. М. Шеремета

ИВАНО-ФРАНКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИПОФЛАВОНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ГЕПАТИТОВ

Резюме

Исследование, проведенное на животных с моделированными тетрациклином, парацетамолом и изониазидом медикаментозными гепатитами, выявило выраженное гепатопротекторное действие отечественного липосомального препарата "Липофлавоно". Углубленный статистический анализ полученных в эксперименте биохимических показателей подтвердил высокую эффективность исследуемого средства по сравнению с известными гепатопротекторами-антиоксидантами тиотриазолином, силибором, токоферолом и кверцетином в гранулах. Согласно полученным нами результатам, липофлавоно не уступал по гепатопротекторной активности тиотриазолину и силибору и проявлял существенно большую эффективность, чем токоферол и кверцетин в гранулах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальный медикаментозный гепатит, гепатопротекторное действие, липофлавоно.

L. M. Sheremeta

IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

COMPARATIVE EFFICACY OF HEPATOPROTECTIVE ACTION OF LIPOFLAVON ON EXPERIMENTAL DRUG-INDUCED HEPATITIS

Summary

A study conducted on animals with modeled tetracycline, paracetamol and isoniazid hepatitis medication showed pronounced hepatoprotective effect of domestic liposomal drug Lipoflavon. Advanced statistical analysis of biochemical parameters in the experiment, confirmed the high efficiency of the investigated product as compared with known antioxidants – hepatoprotectors Thiotriazoline, Sylibor, tocopherol and quercetin in granules. According to our results, Lipoflavon didn't yield for hepatoprotective activity Thiotriazoline and Sylibor and showed significantly more efficiency than tocopherol and quercetin.

KEY WORDS: experimental drug-induced hepatitis, liver protective activity, Lipoflavon.

Отримано 20.10.11

Адреса для листування: Л. М. Шеремета, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕПТРАЛУ ТА ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ПРИ ОКСИДАТИВНОМУ СТРЕСІ У ТВАРИН

До антиоксидантів-гепатопротекторів належать препарати різного походження та структури. Останнім часом все більшу увагу почали приділяти препаратам омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), що є незамінними для людини. Показаннями до застосування адеметіоніну є хронічний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза, цироз печінки, печінкова енцефалопатія. Метою даного дослідження було порівняти вплив антиоксидантів гептралу та ПНЖК на перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) (вміст малонового діальдегіду – МДА, дієнових кон'югатів – ДК) та активність ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази – СОД, каталази – КТ) як при пошкодженні субклітинних структур гепатоцитів тетрахлоретаном, так і при формаліновому набряку в щурів. Експерименти проведені на 7 групах щурів лінії WAG масою 210–230 г. Дослідження проводили за допомогою моделювання формаліново-

го набряку шляхом субплантарного введення 2 % розчину формаліну в задню лапку щурів, а також введення тетрахлоретану в дозі 1 мл на 100 г маси тіла внутрішньошлунково. Встановлено, що після моделювання формалінового набряку і більш виражено після введення тетрахлоретану в тканинах печінки і сироватці крові зростає вміст ДК, МДА та знижується активність КТ, СОД. Гептрал та поліненасичені жирні кислоти проявляли протекторну дію щодо досліджуваних показників як у тканинах печінки, так і в сироватці крові щурів. Дія лікарських засобів була більш виражена щодо вивчених показників при формаліновому набряку. Отримані експериментальні дані підтверджують, що препарати з антиоксидантною дією природного та синтетичного походження можна включати в комплексну фармакотерапію станів, що супроводжуються запаленням.

Н. Ф. Величко, Н. О. Карпенко, Н. П. Смоленко, Е. Є. Чистякова
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ
ІМЕНІ В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ, ХАРКІВ

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ СТРЕСУ НА СТАН СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ТА ДЕЯКІ МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДОРΟΣЛИХ ЩУРІВ-САМЦІВ

Генетично запрограмовані особливості здійснення репродуктивної функції та обміну речовин у дорослої особини можуть бути модифіковані за умов пренатального стресу. Можливо, стрес після народження, під час активної мієлінізації мозку та встановлення функціональних зв'язків між окремими ланками регуляторних систем також впливає на плідність і метаболізм у дорослому віці. Тому метою даної роботи було визначити наявність та особливості віддалених наслідків стресу під час молочного вигодовування на стан сперматогенезу та деякі метаболічні показники у щурів-самців.

В інтактних щурів-самок лінії Вістар та їх нащадків групи "Стрес" з 3 до 15 доби після пологів відтворювали емоційний стрес. У статевозрілих тварин (4 міс.) досліджували спермограму, визначали в крові концентрацію загального холестерину (ХЛ), тригліце-

ридів (ТГ), вільного аргініну та сумарний вміст нітритів й нітратів.

Стрес не позначився на якості спермограм статевозрілих самців: загальна концентрація та концентрація морфологічно незмінених статевих клітин, відсоток рухливих та аномальних форм спермій статистично значуще не відрізнялись від показників групи "Контроль". Водночас при паруванні тварин з інтактними самками встановлено зниження їх плідності. До того ж, у самців групи "Стрес" виявлено меншу концентрацію ТГ (майже в 1,5 раза), аргініну (в 2,8 раза) та значно більший вміст стабільних метаболітів циклу азоту (в 12,4 раза) у сироватці крові.

Ранній постнатальний стрес має довгострокові наслідки, які позначаються на функціонуванні репродуктивної системи та обміні речовин дорослих особин.

АКТИВНІСТЬ ПРОТЕОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Пошкодження легень при опіковій хворобі є важливою проблемою комбустіології. Вивчення метаболічних процесів у легенях при опіковій хворобі, зокрема протеїназно-інгібіторного балансу, сприяє уточненню механізмів патогенезу та пошуку шляхів корекції.

Експерименти виконано на 15 білих щурах-самцях масою 180–250 г. Опікову хворобу моделювали за методом А. П. Довганського шляхом занурення задньої кінцівки піддослідних тварин у гарячу воду (t 70–75 °C) під легким ефірним наркозом протягом 7 с. Евтаназію тварин здійснювали під ефірним наркозом. У гомогенаті легеневої тканини для оцінки протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин легень щурів досліджували загальну протеолітичну активність та антитриптичну активність. Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Вивчаючи протеїназно-інгібіторний баланс легень щурів в умовах експериментальної опікової хвороби (ЕОХ), одержали такі результати: на 1 добу (стадія опікового шоку) загальна протеолітична активність підвищилась, порівняно з контрольними щурами, в 2,31 раза ($p < 0,05$), а на 7 добу (стадія токсемії) протеолітична активність зросла в 1,63 раза відносно контрольних тварин ($p < 0,05$). Одночасно загальна антитриптична активність на 1 добу збільшилась в 1,13 раза ($p < 0,05$), а потім зменшилась в 1,14 раза ($p < 0,05$), нижче, ніж у контрольних щурів. Ці показники свідчать про те, що в умовах ЕОХ активуються протеолітичні процеси на фоні зниження інгібіторів протеаз у легенях.

Таким чином, в умовах експериментальної опікової хвороби в тканинах легень щурів розвинувся дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

К. С. Непорада, А. М. Манько, А. А. Сухомлин, Т. В. Берегова, Д. С. Янковський
УКРАЇНЬСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА

КОРЕКЦІЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ОРГАНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ГІПОАЦИДИТЕТУ

Відомо, що тривале зниження шлункової секреції призводить до розвитку дисбіозу в різних біотопах шлунково-кишкового тракту, зокрема в проксимальному відділі. Одним із шляхів корекції є застосування пробіотиків, які нормалізують порушення екосистеми різних мікробіоценозів.

Метою даного дослідження було експериментальне обґрунтування можливості застосування мультипробіотика “Симбітер” для корекції патологічних змін у тканинах слинних залоз та пародонта в умовах гіпергастринемії. Експерименти виконано на 49 білих щурах-самцях. Тварин було поділено на окремі групи, їм протягом 28 днів вводили омепразол (14 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно), симбітер (0,14 мл/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні. Розвиток гіпергастринемії верифікували за вмістом гастрину в плазмі крові щурів ($(59,0 \pm 35,5)$ пг/мл порівняно з піддослідними тваринами, яким вводили протягом 28 днів омепразол – $(170,7 \pm 90,7)$ пг/мл). У тканинах слинних залоз і пародонта визначали вміст окисномодифікованих білків (ОМБ) та молекул середньої маси (МСМ).

Вміст ОМБ у слинних залозах щурів в умовах омепразоліндукованої гіпергастринемії на 28 добу введення омепразолу збільшився в 1,33 раза порівняно з контролем, а у м'яких тканинах пародонта – в 3,6 раза ($p < 0,05$). На 28 добу експерименту в умовах корекції мультипробіотиком спостерігалось достовірне зниження ОМБ у слинних залозах та м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами, які не отримували симбітер. Вміст МСМ у слинних залозах щурів при 28-денному введенні омепразолу збільшився в 1,32 раза порівняно з контролем, а у м'яких тканинах пародонта – в 1,06 раза ($p > 0,05$). Аналізуючи на 28 добу введення омепразолу вміст МСМ у тканинах слинних залоз та м'яких тканинах пародонта щурів за умов використання мультипробіотика “Симбітер” на тлі гіпергастринемії, спостерігали достовірне його зниження порівняно з тваринами без корекції.

Отже, застосування мультипробіотика “Симбітер” призводить до зниження інтенсивності вільнорадикальних процесів у тканинах ротової порожнини та запобігає розвитку оксидативного стресу в умовах тривалого гіпоацидитету.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПОШУКУ СПОЛУК З НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ В РЯДІ ПОХІДНИХ КСАНТИНУ

Важливим завданням сучасної фармакології та фармації є розробка засобів нейропротекції, направлених на переривання каскаду патохімічних реакцій та підвищення виживаності нейронів в умовах ішемії.

В цьому напрямку викликають зацікавленість похідні ксантину, які здатні забезпечувати нормальний перебіг енергетичних процесів у нервовій тканині, знижувати утворення активних форм кисню в ксантинооксидазній реакції, покращувати мікроциркуляцію плазми та підвищувати активність ендотелію судин мозку. Проте відсутність загальної стратегії відбору сполук для фармакологічних випробувань призводить до великого обсягу емпіричної роботи або спрощення в розрахункових підходах до хіміко-фармакологічного дизайну лікарського засобу.

Для проведення досліджень серед синтезованих 3-R-ксантиніл-7-алканових, 3-R-ксантиніл-8-тіоалканових кислот, їх естерів та амідів

нами був застосований алгоритм відбору *in silico*, згідно з яким використовували квантово-механічні розрахунки зарядів, енергій зв'язків, правило Ліпінського та набір QSAR-моделей.

В результаті первинного фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності *in vitro* за ступенем гальмування окисної модифікації білків, яка індукована реактивом Фентона, а також за ступенем гальмування утворення пероксинітриту відібрано найбільш активні сполуки, що перевищували ($p < 0,05$) активність референт-препаратів (емоксипін, тіотриазолін та унітіол). Дослідами *in vivo* в умовах церебральної ішемії було встановлено нейропротекторну активність досліджуваних сполук, спрямовану на обмеження деструктивної дії оксидативного стресу, зменшення неврологічного дефіциту за шкалою Р. Мс. Grow та покращення енергетичного метаболізму нервової тканини.

К. І. Богуцька

ННЦ "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ" КИЇВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

АТФазна АКТИВНІСТЬ МІОЗИНУ ЯК ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВОГО М'ЯЗА ЗА УМОВ НОРМИ ТА ПАТОЛОГІЇ

Значною мірою успіхи кардіології тісно пов'язані із з'ясуванням механізмів, що контролюють скорочувальну активність міокарда, і, відповідно, можливістю її корекції за певної патології. Відомо, що міозини, які виділені з функціонально різних типів м'язів, відрізняються за величиною АТФазної активності. Можна припустити, що й функціональні характеристики скорочувальних білків одного типу м'яза, як-от серцевого, за умов норми чи патології, зокрема такої, як дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), будуть різні. ДКМП – це патологія, за якої відбувається порушення скорочувальної активності серця, що супроводжується розширенням лівого або двох шлуночків. Тому з'ясування особливостей функціонування скорочувальних білків, а саме їх ролі при виникненні та розвитку ДКМП, є на сьогодні актуальною медико-соціальною проблемою.

У роботі використовували методи препаративної білкової хімії, іонообмінної хроматографії та оптичної спектроскопії. Показано відмінність

в АТФазній активності міозину та актоміозину, які отримували із серцевого м'яза людини в нормі та за наявності ДКМП. Для АТФазної активності міозину ці відмінності були більш виражені за умов високої іонної сили, за присутності іонів Ca^{2+} або ЕДТА. Аналогічну закономірність спостерігали при порівняльному дослідженні впливу іонів стронцію на АТФазну активність міозину. За присутності 5 або 10 мМ MgCl_2 препарати актоміозину мали однакову за порядком АТФазну активність. Активація іонами кальцію або хелатування ЕГТА незначно впливали на її зміну. Однак за патології значення АТФазної активності актоміозину були вірогідно менші порівняно з нормою. Отже, перебіг дослідженої патології супроводжується змінами АТФазної активності білків та залежить від наявності певних іонів. Отримані результати вказують на можливі шляхи використання значення АТФазної активності міозину в регуляції функціональної активності серцевого м'яза за умов норми та патології.

ПОКАЗНИКИ ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У НИРКАХ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

Актуальною проблемою сучасної медицини є патогенез і лікування опіків. Опіки не лише характеризуються пошкодженням покривних тканин, а й викликають різноманітні, тривалі й своєрідні функціональні зміни всіх органів і систем організму, які об'єднує нозологічне поняття "опікова хвороба" (О. П. Андрішшин, 2001).

Експериментальну опікову хворобу (ЕОХ) моделювали за методом А. П. Довганського (1971). Гістологічне дослідження пошкодженої шкіри свідчило про те, що утворювався опік IIIA-B ступеня, який, відповідно до сучасних уявлень, є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті. Щурів декапітували через 1 та 7 днів, що, за сучасними уявленнями (Н. В. Пасечка, 1996), відповідає стадіям шоку і токсемії. У тканинах нирок визначали вміст окисномодифікованих білків (ОМБ) (Е. Е. Дубинина, 2008).

У стадію шоку в піддослідних тварин спостерігалось підвищення більш ніж у 2 рази

вмісту ОМБ у нирках порівняно з контролем ($p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що максимум зростання вмісту ОМБ у нирках припадав на 7 добу – більш ніж у 4 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). В умовах стресу, який має місце при ЕОХ, та надлишкової генерації активних форм кисню розвиваються процеси неконтрольованої модифікації білків, які викликають фрагментацію білків, їх денатурацію, а також утворення первинних амінокислотних радикалів, які потім вступають у другу взаємодію із сусідніми амінокислотними залишками, що в цілому утворює досить складну картину пошкоджувальної дії активних форм кисню на білкові макромолекули. Все це призводить до втрати білками їх біологічної активності, порушення обмінних процесів, інтоксикації організму (С. N. Oliver, 1993; Л. Л. Воронцова, 2006). Таким чином, при ЕОХ у нирках розвиваються процеси неконтрольованої модифікації білків, особливо в стадію опікової токсемії.

І. С. Чекман, Н. О. Горчакова

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ УРАЖЕНЬ МІОКАРДА, ВИКЛИКАНИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

При артеріальній гіпертензії має місце порушення різних видів обміну речовин, в тому числі спостерігаються ультраструктурні зміни кардіоміоциту. Застосування антигіпертензивних препаратів різного механізму дії, бета-адреноблокаторів (бісопролол, метопролол, карведилол), інгібіторів АПФ (лізіноприлу), антагоністів кальцію (амлодипін, ніфедипін) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску та деякій нормалізації відмічених біохімічних та морфологічних змін у серцевому м'язі.

У ході дослідження використано фармакологічні й аналітичні методи.

Метаболітні та метаболітотропні препарати (кверцетин, тіотриазолін, елгацин) суттєво не знижують артеріальний тиск та призводять до деякої нормалізації обміну речовин і структурних змін у кардіоміоцитах. Застосування антигіпертензивних препаратів разом із метаболітними та метаболітотропними засобами прак-

тично повністю нормалізує відмічені зміни у серцевому м'язі. Квантово-хімічні дослідження показали, що селективні бета-адреноблокатори, а також гідрофільні й ліпофільні інгібітори АПФ відрізняються за фізико-хімічними характеристиками. Було стверджено, що метаболітні та метаболітотропні засоби при взаємодії з ділянками мембрани сприяють їх конформатції та полегшують взаємодію бета-адреноблокаторів та інгібіторів АПФ із специфічними рецепторами. Таким чином, метаболітні та метаболітотропні засоби, нормалізуючи білковий, ліпідний, вуглеводний, енергетичний обміни в міокарді, сприяють більш вираженій дії антигіпертензивних медикаментів.

Подальші дослідження щодо більш ґрунтовного вивчення комбінованої фармакотерапії артеріальної гіпертензії сприятиме значному підвищенню ефективності лікування захворювань серцево-судинної системи.

ВПЛИВ ЕНДОТОКСИКОЗУ НА СТАН НИРОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЩУРІВ

Важливим етіологічним фактором виникнення ендотоксикозу як одного з універсальних базових станів у розвитку різних захворювань і ускладнень вважають хронічний стрес.

Експериментальний стрес відтворювали на білих безпородних щурах-самцях масою 200–250 г. Використовували комбінації гострого (ГС) та хронічного (ХС) стресів протягом 14, 21 та 28 діб. Наявність ендотоксикозу була встановлена за класичними біохімічними показниками рівня малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові, який відображає рівень перекисних продуктів, та співвідношенням молекул середньої маси (МСМ) як показників каталітичних реакцій у крові. Рівень МСМ визначали скринінговим методом з урахуванням індексу розподілення, а розрахунок кількості МДА вираховували за формулою – $51,28 \times E$ (проби).

За результатами біохімічного дослідження встановлено, що зростання рівня МДА було найбільш вираженим під впливом 18-годинного ГС. Встановлено, що на початковій стадії ХС процес перекисного окиснення в організмі досить врівноважений. Катаболічні реакції з подовженням стресу зростають, і дія ГС на фоні ХС найбільш не сприятлива для організму.

Біохімічні показники в усіх експериментальних групах підтверджують виникнення ендотоксикозу під впливом усіх форм та термінів стресування.

При ХС у піддослідних тварин формуються неспецифічні патологічні зміни у нирках, такі, як повнокров'я судин (що проявилось у стазі крові чи сладж-феномені), дистрофія функціональних клітин, прояв яких збільшується при приєднанні ГС. Разом із тим, відносні вагові показники нирок (зростання) вказують на те, що найбільша реакція була спричинена ГС та 14- і 28-добовим ХС, поєднаним з ГС. Чим триваліший ХС, тим більш вираженими стають зміни у внутрішніх органах. Зміна морфологічної структури нирок та їх відносної маси відображає патологічний вплив ендотоксикозу на структуру організму.

Вказані зміни під впливом стресу є частиною пускового механізму розвитку патологічних станів та виникнення захворювань. Це підтверджує уявлення про те, що довготривалий ХС викликає зниження адаптаційних можливостей організму за рахунок розвитку ендотоксичного виснаження функціонального резерву і клітинних ресурсів, що підвищує реакцію на будь-які наступні несприятливі фактори.

І. О. Житіна

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВПЛИВ ПОТЕНЦІЙНОГО ПРОТИШЕМІЧНОГО ЗАСОБУ ОК-7 НА ДИНАМІКУ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІНСУЛЬТІ

Інсульт, як відомо, є однією з пріоритетних проблем сучасної медицини, що зумовлено широким розповсюдженням, високим рівнем летальності, інвалідизації та соціальної дезадаптації.

Невід'ємною складовою патогенезу ішемічного інсульту є зміни кислотно-лужного стану. У раніше проведених нами дослідженнях було встановлено, що координаційна сполука германію з калієм та лимонною кислотою (ОК-7) володіє високою фармакотерапевтичною ефективністю на моделі гострої ішемії головного мозку.

Метою даного дослідження було вивчити вплив потенційного церебропротектора на динаміку газового складу крові та кислотно-лужного стану за умов ішемічного інсульту.

Дослідження зразків венозної крові за умов патології, яку вивчають, проводили на цифровому аналізаторі газів крові та електролітів "OPTI CCA TS" (виробництва OPTI Medical Osmetech, США) на 6-й та 24-й годині після моделювання гострого ішемічного інсульту.

Встановлено, що впродовж дослідження рН крові дослідної групи достовірно не відрізняється від референтного препарату та інтактних тварин.

Аналіз парціального тиску вуглекислого газу pCO_2 показав, що при застосуванні ОК-7 з лікувальною метою концентрація вуглекислого газу в крові дослідної групи менша на 26 %, порівняно з контролем та не відрізняється від результатів референтної групи ($p > 0,05$).

При застосуванні ОК-7 на тлі ішемічного інсульту видно, що вже на 6-й годині дослідження концентрація pO_2 у крові дослідної групи на 16 % (в 1,16 раза) більша, порівняно з контролем та не відрізняється від інтактної та референтної груп на всіх термінах дослідження.

Виходячи з вищевказаного, можна зробити висновок про позитивний вплив ОК-7 на рН та газовий склад крові у щурів за рахунок швидкого включення захисно-компенсаторних механізмів.

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ З КАРВЕДИЛОЛОМ

Важливим напрямком фармакотерапії артеріальної гіпертензії є зменшення негативних змін в міокарді та судинах, що мають місце при даній хворобі. Це дозволить підвищити ефективність антигіпертензивної терапії, а також зменшити кількість побічних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії.

У ході дослідження використано фармакологічні й клінічні методи.

У щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) знижується осмотична резистентність мембран еритроцитів, у міокарді відмічається підвищення процесів перекисного окиснення ліпідів, є ознаки пошкодження ультраструктури ядер, скоротливого та енергетичного апаратів кардіомиоцитів, порушення ультраструктури гемомікроциркуляторного русла з розвитком гіпоксії та трофіки міокарда. Карведилол знижує артеріальний тиск у щурів із САГ і сприяє нормалізації фізіологічних та ультраструктурних змін в міокарді щурів з даною патологією. Тіотриазолін також сприяє певній нормалізації відмічених змін в міокарді щурів із САГ, суттєво не впливаючи на артеріальний тиск. Сумісне застосування карведилолу з тіотриа-

золіном проявляє більш виражений ефект на досліджувані показники у даних тварин.

У хворих на артеріальну гіпертензію II стадії сумісне застосування корвазану з тіотриазоліном викликає більш виражений нормалізуючий вплив на гіпертрофію лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перегородки, товщину задньої стінки міжшлуночкової перегородки, відносну товщину лівого шлуночка, масу міокарда лівого шлуночка та індекс міокарда лівого шлуночка порівняно з призначенням тільки корвазану або базової терапії. Це зумовлено клініко-фармакологічними властивостями як корвазану, так і тіотриазоліну. При сумісному застосуванні корвазану з тіотриазоліном відмічається більш виражена нормалізація часу ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка та часу уповільненого раннього діастолічного потоку, а також ендотеліязалежної і ендотеліїнезалежної вазодилатації судин у хворих на артеріальну гіпертензію.

Результати проведених досліджень свідчать про доцільність сумісного застосування карведилолу з тіотриазоліном для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії.

Н. М. Іншина

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

РОЛЬ ПРООКСИДАНТА-ВІЛЬНОГО ГЕМУ В МЕХАНІЗМАХ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХЛОРИДІВ КАДМІЮ ТА МЕРКУРІЮ

Високий рівень забруднення довкілля важкими металами зумовлює актуальність дослідження механізмів їх токсичної дії. Відомо, що іони важких металів активують процеси вільнорадикального окиснення. Метою даної роботи було дослідити вміст прооксиданта-вільного гемму та деяких гемопротейнів у печінці щурів при дії хлоридів кадмію та меркурію.

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар масою 150–200 г. CdCl₂ вводили підшкірно у дозі 1,4 мг/100 г, HgCl₂ – внутрішньочеревно в дозі 0,7 мг/100 г. Вміст вільного гемму визначали за показником насичення геммом цитозольного гемозв'язувального білка – триптофан-2,3-діоксигенази (ТДО). Насичення геммом ТДО розраховували як відношення активності холоферменту до загальної активності. Активність ТДО визначали спектрофотометричним методом, вміст цитохромів P-450 і b5 – методом диференційної спектрофотометрії.

Встановлено, що вміст вільного гемму в печінці щурів зростає через 1 год після введення HgCl₂ та через 6 год після введення CdCl₂, на що вказують підвищення активності холоферменту та насичення геммом ТДО. Накопичення прооксиданта-вільного гемму в гепатоцитах може спричинити деструкцію біомолекул. При введенні CdCl₂ вміст цитохромів P-450 і b5 у печінці щурів знижується в 2 та 1,5 раза відповідно. Гем, вивільнений з пошкоджених внутрішньоклітинних гемопротейнів, може бути джерелом поповнення пулу вільного гемму в гепатоцитах.

Одержані дані дозволяють зробити висновок, що один із механізмів гепатотоксичної дії хлоридів кадмію та меркурію полягає у накопиченні вільного гемму в клітинах печінки. HgCl₂, на відміну від CdCl₂, спричиняє підвищення концентрації вільного гемму в печінці щурів вже у перші години дії.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕОЛІЗУ ЗА РІЗНОГО АЦЕТИЛЯТОРНОГО ФЕНОТИПУ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Наразі відомо, що одним із провідних факторів ризику розвитку тяжкої астми є певні генетичні особливості організму хворого на бронхіальну астму. З цієї позиції визначення активності запального процесу в бронхах за різного ацетиляторного фенотипу є перспективним для можливого моніторингу контролю захворювання.

Метою даної роботи було оцінити показники конденсату видихуваного повітря залежно від типу ацетилювання в дітей, хворих на бронхіальну астму.

На базі ОДКЛ м. Чернівців обстежено 110 дітей, хворих на бронхіальну астму, з яких сформували 2 групи порівняння за типом ацетилювання: пацієнтів із вмістом ацетилюваного сульфадимезину більше 75 % відносили до швидких "ацетиляторів" (1-ша група, 60 дітей), а менше 75 % – до повільних (2-га група, 50 дітей). Середній вік дітей 1-ї групи становив $(12,5 \pm 0,49)$ року ($(71,8 \pm 6,63)$ % хлопчиків, 60 % сільських мешканців), 2-ї групи – $(13,0 \pm 0,42)$ року ($(64,9 \pm 6,38)$ % хлопчиків, 54,4 % сільських мешканців), тобто групи порівняння зіставні. В конденсаті видихуваного повітря визначали протеолітичну активність за азоальбуміном (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїном (лізис високомолекуляр-

них білків) та азоколагеном (лізис колагену клітин) за К. Н. Веремеєнко (1988) і метаболітами оксиду азоту за Н. Л. Ємченко (1994).

Встановлено, що протеолітична активність за лізисом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря в дітей 1-ї групи сягала $(1,38 \pm 0,07)$ мл/год, у пацієнтів 2-ї групи – $(1,61 \pm 0,07)$ мл/год ($p < 0,05$), протеолітична активність за лізисом азоказеїну становила в 1-й групі $(1,21 \pm 0,09)$ мл/год та в 2-й групі – $(1,54 \pm 0,08)$ мл/год ($p < 0,05$). Водночас протеолітична активність за лізисом азоколу практично не відрізнялась у групах порівняння – $(0,16 \pm 0,02)$ мл/год у 1-й групі та $(0,17 \pm 0,01)$ мл/год у 2-й групі пацієнтів ($p > 0,05$). Слід зазначити, що вміст метаболітів оксиду азоту вірогідно не відрізнявся в дітей груп порівняння та становив $(51,5 \pm 8,65)$ мкмоль/мл у 1-й групі та $(47,0 \pm 4,17)$ мкмоль/мл у 2-й клінічній групі ($p > 0,05$).

Таким чином, у дітей з повільним типом ацетилювання, порівняно з пацієнтами зі швидким ацетиляторним фенотипом, у конденсаті видихуваного повітря спостерігається вища інтенсивність протеолітичної активності, що свідчить про більш виражене запалення бронхів у цих пацієнтів при загостренні бронхіальної астми.

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА АТОКСИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Бронхіальна астма (БА) досить часто поєднується з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), наявність якого негативно впливає на перебіг БА. Значну роль у патогенезі БА відіграє оксидативний стрес, через який у сироватці крові підвищується вміст метаболітів оксиду азоту (NO), що мають властивості цитотоксичної молекули. Одним з препаратів, що має антиоксидантну дію, є тіотриазолін (Тн). Здатністю виводити токсичні речовини з організму людини володіє атоксил (Ат). Однак можливості застосування цих препаратів для корекції рівня метаболітів NO_x у хворих на БА в поєднанні з ХНХ потребують поглибленого вивчення.

Метою даної роботи було вивчити вплив Тн та Ат на рівень показників метаболітів NO (NO_x) у хворих на БА в поєднанні з ХНХ.

Обстежено 61 хворого на БА середньотяжкого перебігу віком від 20 до 64 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні протягом 2004–2009 рр. Хворих поділили на дві репрезентативні групи: основну та групу зіставлення. Всі хворі на БА отримували лікування згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р., яке було позначено як “базисне”.

Хворі групи зіставлення отримували лише базисні засоби. Пацієнти основної групи до-

датково одержували Тн у дозі 2,0 мл 2,5 % розчину внутрішньом’язово 2 рази на добу впродовж 10 днів та Ат по 1 чайній ложці 3 рази на добу між прийомами їжі та інших лікарських препаратів. Рівень NO_x у сироватці крові визначали за методикою L. C. Greess et al. (1982). Математичну обробку результатів проводили за допомогою програми “Microsoft Office Excel 2003”.

У хворих обох груп при госпіталізації в стаціонар показник NO_x у сироватці крові становив (15,2±1,5) мкмоль/л, перевищуючи такий у здорових осіб у 3,3 рази. Після терапії базисними засобами концентрація NO_x у сироватці крові хворих групи зіставлення вірогідно знижувалась до (8,4±1,7) мкмоль/л, але не досягала рівня здорових осіб. Показник NO_x у сироватці крові пацієнтів основної групи після терапії з додаванням Тн та Ат вірогідно знижувався до (4,5±0,4) мкмоль/л, що було на 39,5 % менше, ніж у пацієнтів групи зіставлення, досягаючи рівня показників здорових осіб.

Таким чином, у хворих на БА в поєднанні з ХНХ відзначали суттєве підвищення вмісту NO_x у сироватці крові, яке повною мірою не усувалося призначенням лише базисних засобів лікування. Терапія з додаванням до базисних засобів Тн та Ат сприяла відновленню показників NO_x.

ВПЛИВ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА ДИНАМІКУ КОМПОНЕНТІВ АДЕНІЛНУКЛЕОТИДНОЇ СИСТЕМИ НА МОДЕЛІ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

У патогенезі закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) провідне місце займає гіпоксія головного мозку, що призводить до порушення метаболічних систем клітин, де перш за все нещадних змін зазнає енергетичний обмін. Енергодефіцит на тлі посттравматичної гіпоксії мозку проявляється суттєвим виснаженням резервів АТФ та порушенням окиснювального фосфорилування, що у кінцевому результаті призводить до повної дестабілізації усіх видів гомеостазу.

Тому для підвищення ефективності фармакотерапії ЗЧМТ доцільно застосовувати препарати з енергопротекторними властивостями. У цьому відношенні увагу привертає ацетилцистеїн, який, за результатами наших попередніх досліджень, має церебропротекторну активність в умовах травматичного пошкодження головного мозку.

Метою даного дослідження було визначити у динаміці вплив ацетилцистеїну на стан енергетичного обміну в організмі щурів при ЗЧМТ.

Дослідження проведено на 70 білих щурах. Тварин поділили на 4 групи: інтактна; контроль-

на (ЗЧМТ без лікування); дослідна (ЗЧМТ+ацетилцистеїн) та референтна (ЗЧМТ+ноотропіл).

Експериментально встановлено, що при застосуванні ацетилцистеїну відмічають збільшення концентрації АТФ у середньому на 16 % порівняно з контролем. Аналогічна картина простежується при вивченні АДФ, коли введення ацетилцистеїну реалізується стабілізацією рівня цього нуклеотиду на значеннях, зафіксованих в інтактній групі.

Концентрація ж АМФ у дослідній групі нижча за значення аналогічного показника в контролі у середньому на 17 % впродовж усього періоду спостереження. При цьому слід зазначити, що рівень макроергу, який аналізується, під впливом ацетилцистеїну в усі терміни дослідження не має вірогідних відмінностей з інтактною групою тварин ($p > 0,05$).

Таким чином, при аналізі отриманих результатів впливу ацетилцистеїну на енергетичний обмін в умовах ЗЧМТ доведено, що цей препарат здатен ефективно запобігати порушенням енергосинтезуючих процесів, які відбуваються у тварин після механічної травми головного мозку.

Є. О. Торгалю, Т. В. Довбинчук, Т. В. Берегова, Л. І. Остапченко
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА “СИМБІТЕР® АЦИДОФІЛЬНИЙ” НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Враховуючи дані про порушення мікрофлори кишечника з віком, порівнювали стан ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту СОД та КАТ в слизовій оболонці шлунка.

Дослідження проведено на 40 білих нелінійних щурах, яких поділили на 2 групи: контрольну та дослідну. Щурам контрольної групи віком 1,5; 4,5; 7,5 та 9,5 місяця упродовж 10 днів перорально вводили 0,5 мл водопровідної води. Тваринам дослідної групи у перші 10 днів після народження щоденно в ротіву порожнину вводили 1 краплю мультипробіотика “Симбітер® ацидофільний”, потім у віці 1,5; 4,5; 7,5 та 9,5 місяця упродовж 10 днів перорально вводили мультипробіотик “Симбітер® ацидофільний” концентрований (0,14 мл/кг), розчинений у 0,5 мл води. У віці 3, 6, 9 та 12 місяців з кожної групи щурів відбирали по 5 тварин, яких дека-

пітували летальною дозою уретану. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали в гептан-ізопропанольному екстракті, шифових основ (ШО) – флуориметричним методом. СОД – із використанням нітросинього тетразолію, КАТ – за зменшенням кількості H_2O_2 у розчині. Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента при $p \leq 0,05$.

У гомогенаті слизової оболонки шлунка щурів дванадцятимісячного віку вміст ДК, ТБК-АС та ШО, порівняно з щурами тримісячного віку, зростав на 31,0 % ($p < 0,05$), 40,1 % ($p < 0,05$) та 21,0 % відповідно при незмінній активності СОД та КАТ.

У процесі онтогенезу відбувається підвищення рівня ПОЛ і відсутня активність СОД та каталази, а введення мультипробіотика “Симбітер® ацидофільний” концентрований нормалізує окисно-антиоксидантний баланс.

ВПЛИВ МІГУ-2 НА ХАРАКТЕР ФОРМУВАННЯ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ТЛІ ГІПЕРТЕРМІЇ

Важливою закономірністю формування порушень метаболізму при гіпоксичному синдромі є утворення продуктів киснедефіцитного метаболізму за рахунок реакцій перекисного окиснення ліпідів, розпаду високомолекулярних білкових молекул тощо, що у кінцевому результаті призводить до розвитку ендотоксикозу. Ступінь останнього можна оцінити за рівнем молекул середньої маси (МСМ), які використовують як універсальний маркер ендотоксикозу.

За умов ендогенної інтоксикації пригнічується активність монооксигеназної системи печінки, що бере участь у процесах природної детоксикації. Характер біотрансформації окремих засобів, таких, як тіопентал, дає можливість оцінити швидкість процесів детоксикації та стан печінки.

Наші попередні дослідження показали високу профілактичну активність застосування координативної сполуки германію з нікотинамідом (МІГУ-2) в якості потенційного антигіпоксанта на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією у щурів.

Метою даного дослідження було визначити вплив МІГУ-2 на розвиток ендотоксикозу (за рівнем МСМ) та детоксикаційну функцію печінки (за тривалістю тіопенталового сну) у щурів в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії.

Доведено, що при профілактичному застосуванні МІГУ-2 рівень МСМ у сироватці крові щурів у середньому знижувався на 36 % порівняно з контрольними щурами (гіпоксія без препарату) в усі терміни дослідження, а через 3 та 6 год цей показник вірогідно не відрізнявся від показників норми.

При застосуванні МІГУ-2 також зареєстровано вірогідне ($p < 0,05-0,001$) зменшення тривалості тіопенталового сну в середньому на 27 % порівняно із тривалістю сну в контрольній групі впродовж усього дослідження.

Отримані результати дають підстави стверджувати, що МІГУ-2 має досить виражену детоксикуючу активність за рахунок зменшення маркерів ендотоксикозу – МСМ та здатність знижувати тривалість тіопенталового сну за рахунок збільшення активності ключового ферменту монооксигеназної системи – цитохрому Р-450.

Т. А. Победьонна

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СТАН МІСЦЕВИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Бронхіальну астму (БА) на даний час розглядають як хронічний запальний процес у трахеобронхіальному дереві з участю багатьох клітин та медіаторів запалення, серед яких важливе значення надають цитокинам.

Метою даної роботи було вивчити стан деяких медіаторів запалення у хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості.

Дослідженню підлягали 123 хворих на БА у середньому віці ($37,5 \pm 2,9$) року, серед них жінок було 68 (55,3 %), чоловіків – 55 (44,7 %). Діагноз БА та варіант терапії встановлювали згідно з рекомендаціями наказу МОЗ України № 128 від 19.03. 2007 р. У 52 пацієнтів було діагностовано легкий перебіг БА (1-ша група), у 30 хворих – середньотяжкий (2-га група) та у 41 особи – тяжкий перебіг захворювання (3-тя група). У конденсаті вологи видихнутого повітря (КВВП) досліджували інтерлейкіни (IL) – IL-4, IL-8, IL-10, γ -інтерферон (IFN). Контрольну групу склали 32 практично здорові особи.

У КВВП хворих 1-ї групи спостерігали підвищені майже у 2 рази рівні IL-4, вміст інших цитокинів не відрізнявся від належних показників. У пацієнтів 2-ї групи вміст IL-4 та IL-8 був вірогідно збільшеним, рівень IL-10 дорівнював референтній нормі, а концентрація γ -IFN була вірогідно нижчою за норму. У досліджених хворих 3-ї групи вміст IL-4 та IL-8 був найвищим, γ -IFN – суттєво нижчим, ніж у здорових осіб та пацієнтів 1-ї і 2-ї груп, вміст IL-10 мав тенденцію до підвищення.

Таким чином, у пацієнтів із БА місцевий запальний процес контролюється різними цитокинами, що є продуктом різних клітин – імункомпетентних (IL-4 та IL-10 – Т-хелперів II типу, γ -IFN – Т-хелперів I типу), епітелію бронхів, макрофагів та нейтрофілів – IL-8. При цьому найвищою у КВВП є концентрація IL-4, а також прозапального IL-8. Зниженою за рахунок дисбалансу Т-хелперів у бік Т-хелперів II типу є продукція прозапального γ -IFN та незмінною – протизапального IL-10.

НОВІ АСПЕКТИ ФАРМАКОДИНАМІКИ НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ

Нуклео ЦМФ форте належить до препаратів з нейропротекторною дією, які призначають при нейропатіях різного генезу, і містить дві лікарські речовини. Цитидину монофосфат бере участь в синтезі комплексу ліпідів, що відіграють важливу роль у будові біомембран, є попередником нуклеїнових кислот, сприяє синтезу білків. Уридину фосфат є коферментом синтезу гліколіпідів, що важливо для оболонок нейронів, а також бере участь у скороченні м'язів. Обидві сполуки сприяють відновленню периферичних нервів та процесам репарації. Разом з тим, структура і механізм дії препарату передумовлюють його ефективність як гепатопротекторного засобу.

Метою даної роботи було дослідити в експериментах на щурах гепатопротекторну дію нуклео ЦМФ форте при експериментальній патології печінки.

Експерименти проводили на білих щурах лінії Вістар масою 150-180 г при моделюванні патологічних станів печінки за загальноприйнятими методами (інтоксикації тетрахлорметаном, парацетамолом, етиловим алкоголем, D-галактозаміном). У сироватці крові щурів визначали показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (вміст малонового діаль-

дегіду, дієнових кон'югатів, активність супероксиддисмутази, каталази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази). Нуклео ЦМФ форте вводили внутрішньочеревно в умовно-терапевтичних дозах до відтворення патологічних станів протягом 10 днів.

Встановлено, що при всіх експериментальних патологічних станах в сироватці крові щурів підвищувалися рівень малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази і знижувалась активність супероксиддисмутази та каталази. Нуклео ЦМФ форте диференційовано попереджував зміни біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Найбільш виражений гепатопротекторний ефект препарату був при алкогольній інтоксикації, а найменший – при отруєнні тетрахлорметаном.

Отже, метаболітоутропний препарат "Нуклео ЦМФ форте" поряд з нейропротекторною дією має гепатопротекторний ефект, і його можна включати до комплексної фармакотерапії тими препаратами, які чинять пошкоджуючий вплив на печінку.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІОННОГО ОБМІНУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛІТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЦЕЛЕКОКСИБОМ ТА ІНДОМЕТАЦИНОМ

Неспецифічний виразковий коліт – хронічне рецидивне захворювання запального характеру, що супроводжується різким зростанням процесів ліпопероксидації і, як наслідок, порушенням електролітного обміну. Тому метою даної роботи було дослідити осмотичну резистентність еритроцитів та виявити особливості транспорту іонів натрію та калію у крові щурів за експериментального виразкового коліту та встановити їх чутливість до впливу індометацину та целекоксибу.

Дослідження проведено на 60 статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на 6 груп. 1-ша група (n=10) – контрольні щури, яких утримували в стандартних умовах віварію. 2-га група (n=10) – щури з модельованим виразковим колітом, викликаним одноразовим введенням у пряму кишку 4 % розчину оцтової кислоти (Okabe, 2005). 3-тю (n=10) та 4-ту групи (n=10) склали щури, яким перорально вводили нестероїдний протизапальний блокатор ЦОГ-1/ЦОГ-2 індометацин або селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб, відповідно, в дозі 10 мг/кг маси тіла двічі – до формування виразкового коліту і через 1 день після розвитку коліту. 5-та (n=10) і 6-та (n=10) групи – щури, яким вводили тільки індометацин або целекоксиб у дозі 10 мг/кг маси. Осмотичну резистентність еритроцитів визначали за методикою В. С. Камишнікова, (2000). Дослідження вмісту Na^+ і K^+ в плазмі крові проводили методом полум'яної фотометрії на фотометрі типу ПАЖ-3. Статистичну обробку даних проводили з використанням програми "Microsoft Excell".

На основі отриманих результатів досліджень встановлено, що за умови введення індометацину або целекоксибу достовірних змін показників електролітного обміну не виявлено, а за умов виразкового коліту осмотична резистентність еритроцитів зменшилась на 18 %, концентрація Na^+ в плазмі крові зросла на 16,3 %, а концентрація K^+ підвищилась лише на 8,4 % порівняно з такою у щурів контрольної групи. У тварин 3-ї та 4-ї груп осмотична резистентність еритроцитів збільшувалась, відповідно, на 20 % і 11% відносно показників у щурів із модельованим оцтовим колітом і відповідає у першому випадку нижній межі норми. Дія целекоксибу призвела до зниження концентрації вказаних електролітів у плазмі крові порівняно з відповідними величинами за виразкового коліту, проте залишалась вищою відносно контрольної групи (на 8,2 % та 5,9 % для іонів Na^+ та K^+ відповідно). При введенні індометацину ці параметри наближаються до норми.

Таким чином, за експериментального оцтового коліту в щурів спостерігається підвищена проникність еритроцитарної мембрани для іонів Na^+ і меншою мірою для іонів K^+ . Введення як індометацину, так і целекоксибу приводить до підвищення осмотичної резистентності еритроцитів і нормалізації прооксидантної системи організму, подолання порушень гомеостазу іонів Na^+ та K^+ та повернення їх у межі фізіологічного діапазону, однак вплив індометацину на зменшення активності запального процесу є більш вираженим.

ПОХІДНІ КРАУН-ЕФІРІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА БІОЕНЕРГЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ В МІОКАРДІ

Метою даного дослідження було вивчити вплив на біоенергетичні процеси в міокарді нових похідних класу краун-ефірів порівняно з відомими еталонними кардіотоніками. Завдання роботи: дослідити метаболічні порушення – обміну нікотинамідних коферментів та макроергічних сполук – аденілових нуклеотидів, креатинфосфату та ферментів їх метаболізму в тканині міокарда за умов токсичної антрациклінової кардіоміопатії (ТАК); вивчити вплив на біоенергетичні процеси в міокарді тварин із ТАК нової фізіологічно активної сполуки (ФАС) метаболічної дії, зокрема похідного урацилу (карбіцилу) порівняно з кардіотоніками інших фармакологічних класів.

Експериментальні дослідження проведено на дорослих білих щурах лінії Вістар та кролях (віварій НМУ імені О. О. Богомольця). Експериментальну серцеву недостатність моделювали в дослідгах на щурах-самцях шляхом щотижневого внутрішньом'язового введення рубоміцину гідрохлориду (доза 5 мг/кг, 5 тижнів). Визначення вмісту в тканинах міокарда та печінки окиснених (НАД⁺, НАДФ⁺) та відновлених форм (НАДН, НАДФН) нікотинамідних коферментів проводили флуорометричним методом, активність НАД-гідролізуючих ферментів вимірювали за швидкістю гідролізу НАД⁺. Визначення вмісту аденілових нуклеотидів проводили електрофоретичним методом з подальшою спектрофотометрією при довжині хвилі 260 та 290 нм. Вміст креатинфосфату (КрФ) оцінювали як різницю між загальним і вільним креатином, який визначали при спектрофотометричному продовженні хвилі 525 нм, глікогену – за допомогою антронового реактиву, активність креатинфосфатокінази (КФК) – за утворенням вільного креатину при інкубації з КрФ.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що введення щурам рубоміцину гідрохлориду призводить до суттєвого порушення реакцій біологічного окиснення та по-

стачання енергетичних субстратів у кардіоміоцитах, на що вказують негативні зміни в концентрації та катаболізмі нікотинамідних коферментів НАД⁺ і НАДФ⁺, різке зниження вмісту КрФ та глікогену (в 2,81 раза та 2,29 раза відповідно) та суттєве (на 75,3 %) зниження активності КФК. У щурів, яким на тлі рубоміцину гідрохлориду вводили карбіцил, у кардіоміоцитах підвищувався на 24,9 % вміст окиснених форм нікотинамідних коферментів. Як випливає із отриманих даних, система аденілових нуклеотидів теж зазнає менших зрушень у міокарді тварин, які отримували рубоміцин разом з карбіцилом. Було встановлено, що система аденілових нуклеотидів зазнає менших негативних порушень, і в умовах введення щурам, отруєним рубоміцином, метаболітного препарату карбіцилу вміст АТФ зростав на 21,5 %, потенціал фосфорилування збільшувався на 13,7 %, рівень АМФ, відповідно, зменшувався на 28 %, а вміст Р_{неорг.} наближався до величин у контрольній групі.

В результаті проведених наукових досліджень вивчено біохімічні механізми порушень біоенергетичних процесів у кардіоміоцитах за умов ТАК, що проявляються порушеннями окиснювальних процесів у мітохондріях, зменшенням вмісту в кардіоміоцитах резервів метаболічної енергії та макроергічних сполук – глікогену, креатинфосфату, АТФ та АДФ, являючи собою біохімічний субстрат порушення в умовах СН енергозабезпечення скорочувального актоміозинового апарату міофібрил. Вперше встановлено, що метаболітний кардіотонік краун-ефір карбіцил при введенні щурам з рубоміциновою кардіоміопатією значно нормалізує стан окисно-відновних процесів у міокарді, нормалізує ультраструктуру мітохондрій, зменшує вираження порушень енергетичного обміну в кардіоміоцитах, підвищує вміст окиснених форм коферментів НАД⁺ та НАДФ⁺, збільшує рівень АТФ, КрФ, глікогену.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Однією із серйозних проблем педіатрії є високий рівень інфекційних захворювань у дітей, перш за все гострих кишкових інфекцій (ГКІ). В умовах обмеженого фінансування органів охорони здоров'я в Україні першочергове значення має проведення фармакоеконічних досліджень, які дають змогу застосувати ефективні лікарські засоби при помірних фінансових затратах.

Метою даного дослідження було оцінити ефективність і переносимість у лікуванні інвазивних діарей, а також чутливість флори, що викликає ГКІ у дітей, до антибактеріального засобу групи цефалоспоринових III покоління – препарату “Цефікс” (порошок для приготування суспензії та капсул) виробництва “Фарма Інтернешенал”, Йорданія.

Нами проведено фармакоеконічний аналіз антибіотиків для лікування ГКІ у дітей, а також сформовано висновки щодо клінічної та економічної доцільності застосування антибіотиків цефалоспоринового ряду.

Ми проаналізували стан сучасного ринку антибіотиків за даними Державного фармакологічного центру, дослідили клінічну ефективність різних антибіотиків при лікуванні ГКІ у дітей, проаналізували витрати на лікування однієї дитини з ГКІ.

У дослідженнях брали участь 60 пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці кафедри дитячих інфекційних хвороб імені О. О. Богомольця. Усіх пацієнтів поділили на основну (30 хворих) та контрольну (30 хворих) групи. До комплексної терапії пацієнтів основної групи було включено препарат “Цефікс”, який вони приймали протягом 5 днів. У ході дослідження кожен пацієнт пройшов клініко-лабораторне обстеження.

Дані, які визначені як критерії ефективності й переносимості, оцінювали згідно із запропонованою шкалою й статистично обробляли.

На підставі отриманих результатів зроблено висновок про ефективність й безпечність досліджуваного препарату.

При проведенні фармакоеконічного аналізу методом “вартість-ефективність” ефективності схем антибіотикотерапії ГКІ у дітей було показано, що при їх однаковій клінічній ефективності введення цефтріаксону парентерально, за прямими медичними затратами, є більш дорогівартісним порівняно із застосуванням цефіксиму через рот. Пошук оптимальної, з точки зору вартості, ефективності та безпечності системи антибактеріальної терапії ГКІ у дітей є важливим завданням як окремих лікарів, так і галузі охорони здоров'я в цілому.

РОЛЬ ВАЗОАКТИВНОГО ЦИТОКІНУ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У МЕХАНІЗМІ ПОРУШЕНЬ КРОВОТОКУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

Результати численних досліджень свідчать про важливу роль підвищеної продукції вазоактивних речовин у механізмі розвитку ендотеліальної дисфункції. Проте її значення у формуванні стресорних пошкоджень слизової оболонки шлунка (СОШ) недостатньо досліджено.

Метою даної роботи було вивчити зміни вазоактивного цитокіну – ендотеліну-1 (ЕТ-1) у СОШ та порівняти характеристику проявів ішемії залежно від стресостійкості щурів за умов гострого стресу.

Експерименти виконано на 36 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 170–220 г. Гострий стрес моделювали за методом Г. Сельє. Тип реагування тварин визначали на підставі нейроетологічного тесту “відкрите поле”, розподіляючи тварин на стресостійкий та стресонестійкий типи. Евтаназію щурів здійснювали під гексеналовим наркозом через 2 год після стресорного впливу. Виразки СОШ оцінювали за методом М. Г. Пшенникової (2002). Рівень ЕТ-1 у гомогенаті СОШ визначали методом ІФА з використанням набору “DRG-diagnostics” (США). Кровотік у стінці

шлунка оцінювали морфометричним методом “полів” (Г. Г. Автандилов, 1996).

Виразкоутворення після перенесеного стресу в щурів стресонестійкого типу було достовірно вищим, порівняно з тваринами стресостійкого типу, на 33 % (100 % та 67 % відповідно; $p < 0,05$). При цьому вміст ЕТ-1 у СОШ щурів стресонестійкого типу достовірно зріс на 62,5 % ($(0,78 \pm 0,14)$ та $(0,48 \pm 0,07)$ нг/г відповідно), а у тварин стресостійкого типу – на 48,5 % ($(0,52 \pm 0,06)$ та $(0,35 \pm 0,07)$ нг/г відповідно) порівняно з контролем. За умов гострого стресу спостерігалась більш виражена редукція кровотоку в слизовому та підслизовому шарах шлунка у тварин стресонестійкого типу порівняно зі стресостійким. Різке вираження виразкового пошкодження та проявів ішемії СОШ чітко позитивно корелює зі ступенем підвищення продукції ендотеліоцитами вазоконстриктора – ЕТ-1.

Таким чином, біохімічною основою стресорної дисрегуляції кровотоку, деструктивних змін та розвитку ішемії СОШ при гострому стресі є підвищена продукція вазоактивного цитокіну – ЕТ-1.

ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ХРЕБТА

Остеохондроз хребта – поліфакторне хронічне захворювання, етіологічними причинами виникнення якого можуть бути механічні, судинні, функціональні, гормональні, інфекційні, спадкові та інші чинники, а в основі патогенетичного механізму розвитку лежить первинне порушення метаболізму основних компонентів міжклітинного матриксу пульпозного комплексу міжхребцевого диска, котре залуцає до патологічного процесу інші відділи хребта, опорно-руховий апарат і нервову систему. Тому в кожному конкретному випадку важливо визначити основний етіопатогенетичний механізм розвитку захворювання, встановити правильний діагноз і залежно від цього розробити індивідуальну тактику лікування. Лікуванням остеохондрозу в даний час займаються неврологи, вертебрологи, нейроортопеди, нейрохірурги, остеопати, а іноді й лікарі інших спеціальностей.

Медикаментозна терапія цього захворювання передбачає тривале застосування анальгетиків, літичних сумішей, анестетиків, нестероїдних протизапальних засобів, транквілізаторів, діуретиків, антидепресантів, міорелаксантів, судинних препаратів, антихолінергічних засобів, метаболітів, хондропротекторів, вітамінів та ін.

Останнім часом все більше уваги в комплексній терапії остеохондрозу приділяється використанню немедикаментозних способів лікування, котрі дозволяють зменшити медикаментозне навантаження на хворих і, тим самим, істотно знизити ризик розвитку пов'язаних з ним побічних ефектів.

Одним з перспективних немедикаментозних методів лікування є низькоінтенсивна лазеротерапія, яка проявляє знеболювальну і протизапальну дію, підсилює регіонарне кровопостачання та мікроциркуляцію, поліпшує живлення тканин у зонах ураження, а також стимулює регенерацію хрящової й кісткової тканин. Нами проводилося черезшкірне опромінювання уражених ділянок хребта 44 хворих на остеохондроз різного ступеня почергово червоним та інфрачервоним лазерним випромінюванням за допомогою лазерного апарата "Медик 2К": довжина хвилі – 0,63–0,9 мкм, частота імпульсів – 50–150 Гц, потужність – 20–80 мВт, сумарний час за один сеанс – не більше 10–15 хв (по 2–3 хв на кожне поле). Курс лазеротерапії – 14 щоденних сеансів, які проводились 1 раз на добу (крім неділі) в один і той же час.

На 1–2 і на 14–15 дні лікування оцінювали функціональний стан хворих (за допомогою альго-функціонального індексу Lequesne в балах) та реєстрували лабораторні показники. При оцінці динаміки лабораторних даних після двотижневого курсу лазерної терапії виявлено зниження ШОЕ в середньому на 18 %, С-реактивного білка – на 12 %, сіалових кислот і серомукоїдів – на 10 % і 9 % відповідно, що на фоні поліпшення загального психосоматичного стану хворих (позитивна динаміка індексу Lequesne) є безумовним доказом ефективності лазеротерапії при остеохондрозі хребта.

ВИКОРИСТАННЯ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ПРОТЕОГЛІКАНІВ КІСТКОВОЇ ТА ХРЯЦОВОЇ ТКАНИН ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ ХРЕБТА

Клініко-лабораторна діагностика, лікування і реабілітація хворих з дегенеративно-дистрофічними ураженнями хребта (ДДУХ) є актуальною медичною та соціально-економічною проблемою внаслідок поширеності даного патологічного процесу серед людей працездатного віку, його хронічного прогресуючого перебігу та інвалідизуючого характеру.

До ДДУХ відносять власне остеохондроз (первинне ураження пульпозного ядра), деформуючий спондиліоз, хрящові грижі міжхребцевих дисків і спондилоартроз, оскільки між ними є тісний патогенетичний зв'язок – первинне порушення метаболізму компонентів міжклітинного матриксу хрящової тканини міжхребцевих дисків з наступним втягненням у патологічний процес тіл хребців.

Останнім часом все більше уваги приділяють використанню біохімічних маркерів оцінки метаболізму хрящової й кісткової тканин для діагностики різних форм ДДУХ, визначення стадії та ступеня вираження патологічного процесу.

Достовірно встановлено, що в механізмах розвитку ДДУХ компоненти позаклітинного матриксу (протеоглікани, глікозаміноглікани, колагенові білки) відіграють найважливішу роль, тому що саме матрикс визначає не тільки механічні та фізичні властивості зазначених тканин, але й регулює метаболічну активність розташованих в ньому або прилеглих до нього клітин, беручи участь у регуляції всіх про-

цесів морфогенезу. Оскільки колагенові волокна мають досить великий період існування, а метаболізм протеогліканів і, перш за все, гетерополісахаридів, які входять до їх складу, – глікозаміногліканів (хондроїтин-4(-6)- і кератан-сульфатів, гіалуронової кислоти), перебігає значно інтенсивніше, то цілком природно, що перші реактивні зміни, а в подальшому розвиток патологічного процесу, пов'язані саме з цією функціонально дуже лабільною, але в цілому стійкою системою протеїн-полісахаридних комплексів. Тому саме глікозаміноглікани та продукти їх деградації (гексаміні, сіалові та уронові кислоти і т.п.) є досить об'єктивними показниками для оперативної оцінки стадії й ступеня вираження хвороби та контролю ефективності лікування різних форм ДДУХ.

Проведені нами клінічні спостереження (69 хворих) у більшості випадків виявили досить чітку кореляцію між загальним функціональним станом і самопочуттям хворих (за шкалою ВАШ й індексами WOMAC і Lequesne) та рівнем зазначених лабораторних показників у динаміці.

Визначення з аналогічною метою С- і N-термінальних телопептидів, (деокси)піридинолінів, СОМР-протеїну, титрів антитіл до колагену та інших інформативних показників обміну білків міжклітинного матриксу в багатьох випадках, на жаль, обмежене технічними можливостями лабораторій.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: ЧТО ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ ИХ РАБОТЫ?

Обсуждаются современные клеточные механизмы пейсмекерной активности интерстициальных клеток Кахаля (ICC) в развитии периодической деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В восьмидесятых годах прошлого столетия интерстициальные клетки Кахаля привлекли внимание гастроэнтерологов-физиологов и клиницистов тем, что они могут генерировать ритмическую электрическую активность, которая наблюдается от желудка до прямой кишки в ЖКТ. Более того, обсуждали уникальные ультраструктурные особенности этих клеток, которые отличают их от гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов. Было показано, что ICC связаны друг с другом и с ГМК плотными щелевыми соединениями, а нервные терминалы образуют синапсодобные варикозные образования с ICC. Однако все усилия точно определить источник генерации медленных деполяризационных потенциалов и функцию этих клеток нивелировались сложностью их выделения и изоляции.

Основной прорыв в изучении и понимании роли ICC был сделан в 1992 г., когда было показано, что эти клетки экспрессируют c-Kit рецептор тирозинкиназы. Мутации в Kit-гене или Kit-иммунонейтрализация проявляются в нарушении формирования миоэлектрического ритма. Стала понятна роль ICC в нормальных и патофизиологических условиях, а использование петч-клемпа позволило изучить ионные токи этих клеток. Работы с потенциалометрией изолированных ICC показали, что эти клетки, в отличие от желудочно-кишечных гладкомышечных клеток, демонстрируют спонтанные, ритмичные входящие токи и, следовательно, могут выполнять роль пейсмекерных клеток в мускулатуре ЖКТ. Более того, работы с использованием иммунокрасителей для c-Kit выявили, что плотность сети ICC является сниженной при различных расстройствах моторики ЖКТ, таких, как диабетические гастропорезы и проходящая локальная непроходимость.

Важность ICC как пейсмекеров в формировании миоэлектрического ритма всё ещё обсуждается, но самая главная загадка этих клеток состоит в том, что заставляет их формиро-

вать ритмическую спонтанную активность? Другими словами, какие клеточные механизмы отвечают за их пейсмекерную активность?

Исследование ионных токов этих клеток привело к описанию определённых участников развития спонтанных потенциалов, включая Ca²⁺-каналы Т-типа, Cl⁻-каналы, неселективные катионные каналы и Na⁺-каналы. Однако различия в экспериментальных препаратах и межвидовые вариации не позволяют выработать единую модель гипотезы пейсмейкинга, хотя, возможно, что единый общий механизм может и не существовать. Так, функциональная активность Cl⁻-каналов зависит от условий культурального выращивания ICC *in vitro*, а недавно это было показано *in situ*. Кроме этого, Na⁺-каналы экспрессируются в ICC человека и собаки, но не определяются в ICC грызунов.

Недавно был сделан ещё один прорыв в специфическом определении ICC. Успехи в определении профилей генной экспрессии показали, что одним из белков, экспрессированных на ICCs, является аноктамин 1 (ANO1), ранее известный как FLJ10261, DOG-1 и TMEM16A (трансмембранный белок 16A). ANO1 является одним из членов семейства 10 генных продуктов (ANO1-ANO10 или TMEM16A-TMEM16K), имеющих сходство основных аминокислотных последовательностей и установленных вторичных структур. цДНК (сDNA) TMEM16A из сетчатки грызунов имеет остов, состоящий из 2880 нуклеотидов, и кодирует белок из 960 аминокислотных остатков на 91 % гомологичной последовательности TMEM16A человека. ANO1 был первым членом этого семейства, идентифицированный как субъединица классического Ca²⁺-активированного Cl⁻-канала (CaCC). Гетерологичная экспрессия TMEM16A/аноктамин 1 белка выражалась наличием Cl⁻-токов, чувствительных к внутриклеточному Ca²⁺, и характерной степенью выходящего выпрямления, ионной избирательностью и фармакологическим профилем (нифлумовая кислота, 4,4'-диизотиоциано-2,2'-стилбен-дисульфоновая кислота (DIDS)), типичным для нативного I_{CaCC}. Точно неизвестно, участвуют ли другие члены TMEM16 семейства в формировании CaCCs, кроме TMEM16B/аноктамин 2.

Подавление ANO1 тока ассоциируется с нарушением медленноволнового тока и сокращений, а Tmem 16A-нулевые мыши показывают снижение медленноволновой электрической активности. Проведение этих работ стало возможным с появлением новых трансгенных мышей с экспрессированной в ICC сорGFP составляющей, что позволяет проводить определение ICC в смешанных клеточных популяциях. Это важный инструмент в работах по определению их интегральной функции в формировании медленноволновой электрической активности в ЖКТ. Наличие ANO1 Cl⁻-токов стало важным моментом в

формировании общей схемы пейсмерных механизмов в ICC. Однако точное понимание роли всех “ключевых игроков” и четкая последовательность действия внутриклеточных мессенжеров и мембранных каналов, которые генерируют медленные волны в ICC, ещё остаются гипотетическими. Поскольку виды моторики в разных регионах ЖКТ выполняют различные функции, связанная пейсмерная активность может быть не идентичной. По этой причине единая модель пейсмерки, приложимая для всех регионов ЖКТ и для различных видов животных, может не существовать.

М. В. Дікал

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА СТУПІНЬ ОКИСНОМОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У НИРКАХ ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛУ

Гостру тканинну гіпоксію моделювали шляхом уведення 0,1 % розчину 2,4-динітрофенолу 30 білим нелінійним щурам-самцям масою 0,16–0,20 кг внутрішньочеревно в дозі 3 мг/кг одноразово. Для оцінки окисної модифікації білків зрізи нирок гістохімічно забарвлювали бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Комп'ютерну спектрометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми “ColorPic” (“Graphic Art Tools”, 2004). Визначали співвідношення між основними та кислими групами білків за інтенсивністю червоного і синього кольорів спектра при комп'ютерно-спектральному аналізі цифрових зображень мікроскопічних об'єктів і розрахунку коефіцієнта R/B як співвідношення інтенсивності забарвлення у ділянці червоного спектра (R) до інтенсивності забарвлення у ділянці синього спектра (B).

Уведення 2,4-динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії через розщеплення процесів окиснення і фосфоритування, призводить до посилення окисної модифікації білків за зростанням показника R/B у проксимальних канальцях, мозкових товстих висхідних частинах петлі нефрону, збірних канальцях сосочка нирок.

При введенні тваринам мелатоніну в дозі 3,5 мг/кг одноразово, який є донором електронів, синергістом багатьох антиоксидантів, зв'язує вільні радикали, стимулює активність антиоксидувальних ферментів, захищає ядра клітин від пошкодження, виявлено гальмування окисної модифікації білків за зниженням показника R/B у проксимальних канальцях, мозкових товстих висхідних частинах петлі нефрону, збірних канальцях сосочка нирок.

ДО ПИТАННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ ПРОХІДНОСТІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Фундаментальною властивістю всіх живих організмів є біологічна ритмічність, яка допомагає організму пристосуватись до зовнішнього середовища. Завдяки біоритмам забезпечуються внутрішній рух, розвиток організму, його стійкість до впливу факторів навколишнього середовища. Бронхіальна астма, з точки зору хронобіології, – це синдром оборотної бронхіальної обструкції, що виникає у більшості хворих в нічні та ранкові години. У керуванні добовими патернами дихання у хворих на бронхіальну астму бере участь парасимпатична нервова система, тонус якої підвищується в нічний час за рахунок зростання активності медіаторів. Тонус симпатичної нервової системи, навпаки, послаблюється, що пов'язано з високою гіперреактивністю бронхіального дерева. Важливу роль відіграє секреція мелатоніну, яка в нормі досягає максимуму в нічний час (після 21 год), а при загостренні бронхіальної астми зменшення вмісту мелатоніну в сироватці крові може призвести до погіршення бронхіальної прохідності. Також у стадію загострення спостерігається дисбаланс про-і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-1B, IL-10), що підтримують запалення в трахеобронхіальному дереві. Однак добові коливання цитокінів при бронхіальній астмі недостатньо вивчено. Значну роль

відіграє газовий склад крові. При вивченні його циркадіанних ритмів виявлено, що максимальне значення PaO_2 відповідає найкращій прохідності бронхіального дерева. Вплив гнотобіологічної ізоляції на стан системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) показав, що в період нападу бронхіальної астми відбувається надмірна активація ПОЛ на фоні зниження антирадикального захисту в системі легеневого сурфактанта. Цікаву роль відіграє також сон. Зміна загального опору дихальних шляхів пов'язана з підвищенням їх м'язового тону, що призводить до збільшення роботи дихання увісні та, як наслідок, редукації утруднення дихання. При пікфлуометричному контролі у хворих на бронхіальну астму в період загострення в різний час доби було відзначено зниження пікової об'ємної швидкості видиху в ранні ранкові (6 год) та пізні нічні (2 год) години з добовою варіабельністю ($31,2 \pm 2,9$) %, що пов'язано, очевидно, з дією комплексу перерахованих факторів.

Таким чином, керування добовими патернами дихання при бронхіальній астмі – це складний процес, механізми якого є недостатньо вивченими і потребують подальшого дослідження для поліпшення ефекту лікування захворювання та якості життя хворих.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОМПОЗИЦІЙ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ З КОФЕЇНОМ НА АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАТУС ОРГАНІЗМУ

Використання антиоксидантів у комплексній терапії багатьох захворювань не виключає можливості встановлення антиоксидантної дії деяких препаратів, які за своїми фармакологічними властивостями належать до інших фармакологічних груп. У традиційних НПЗЗ та ННА виявлено антиоксидантну, мембраностабілізуючу активність, яку трактують як можливий компонент механізмів дії.

Експериментальне дослідження проводили на 24 щурах лінії WAG середньою масою 210–230 г. Тварин поділили на 4 групи по 6 тварин у кожній групі. Тваринам 1-ї та 2-ї груп перорально внутрішньошлунково вводили 3 % крохмальний слиз 1 раз на день протягом 7 днів. В аналогічних умовах тваринам 3-ї групи вводили препарат диклофенак-натрію (D-Na) (5 мг на 1 кг маси тварини), 4-ї групи – комбінацію D-Na (5 мг на 1 кг маси тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг маси тварини). Інтактних тварин та тварин 2-ї групи декапітували під ефірним наркозом через 4 год після моделювання формалінового набряку у тварин 2-ї групи. На 7 день у щурів, що отримували

препарати та їх комбінації з кофеїном, викликали формаліновий набряк та через 4 год їх декапітували під ефірним наркозом. Для дослідження використовували сироватку крові, в якій визначали спектрофотометричним методом концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) та вторинних продуктів окиснення – ТБК-реактантів. Спектрофотометричним методом визначали стан антиоксидантної системи, а саме: активність каталази та супероксиддисмутази (СОД).

Моделювання формалінового набряку супроводжувалося вірогідним підвищенням ПОЛ, а також зростанням активності ферментів, що свідчить про значне напруження метаболічних процесів. D-Na вірогідно знижував розвиток ПОЛ, що відображалось у зменшенні рівня накопичення ДК і карбонільних продуктів. Разом з тим, підвищувалась активність СОД і каталази. Експериментальна терапія набряку композицією D-Na з кофеїном виявила тенденцію до збільшення активності обох скевенджерів.

Композиція D-Na з кофеїном сприяє зниженню рівня ПОЛ і підвищенню АОА.

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В ПУХЛИННІЙ ТКАНИНІ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ШЛУНКА

Цитостатик 5-фторурацил (5-ФУ) використовують вже понад 40 років для лікування раку органів шлунково-кишкового тракту. Існує кілька способів введення 5-ФУ в організм хворого, у тому числі ендолімфальне введення, 120-годинна внутрішньовенна інфузія, а також, наприклад, болюсні ін'єкції в шлунково-сальникову артерію. При тривалій інфузії нирки й печінка виводять 10–20 % 5-ФУ в незмінному вигляді, а близько 80 % 5-ФУ, що потрапив в організм, катаболізується ферментом піримідинового обміну – дигідропіримідиндегідрогеназою. Уведення препарату в шлунково-сальникову артерію забезпечує цілеспрямований вплив його безпосередньо на пухлину шлунка. У зв'язку із цим виникає питання про подібність та відмінність у катаболізмі 5-ФУ в пухлинному вузлі й нормальній тканині організму, що може мати значення при прогнозуванні ефективності терапії.

Метою даного дослідження було вивчити фармакокінетику 5-ФУ в нормальній тканині й у пухлині шлунка при болюсній ін'єкції в шлунково-сальникову артерію.

У 16 пацієнтів з раком шлунка на III–IV стадіях захворювання через певний час (2–60 хв) після введення 5-ФУ під час операції із видалення пухлини було зібрано зразки тканин (пухлина, суміжна тканина – стінка шлун-

ка). Тканини гомогенізували, після чого проводили подвійну кількісну екстракцію етил-ацетатом та фосфатним буфером 5-ФУ з гомогенату й вимірювали концентрацію препарату методом ВЕРХ на хроматографі “Shimadzu” (Японія) з УФ-детектором на зворотноразовій колонці 3-18.

Було встановлено, що концентрація 5-фторурацилу експоненційно зменшується зі збільшенням часу після його введення (коефіцієнт кореляції 0,73 при $p=0,039$). Максимальну концентрацію препарату відмічали в пухлині пацієнта, якому ввели 5-фторурацил за 2 хв до висічення тканини, вона становила 41,4 мкмоль/г тканини, а мінімальна – 0,33 мкмоль/г при висіченні тканини через 60 хв після введення препарату. Разом з тим, для нормальної, суміжної з пухлиною тканини такої залежності ми не спостерігали, і концентрація 5-фторурацилу не залежала від часу після його введення (коефіцієнт кореляції $r=0,1$ при $p=0,76$).

Результати даного дослідження свідчать про узгодженість катаболізму 5-ФУ в пухлині й відсутності такого у нормальній тканині, що може бути пов'язано, наприклад, з конвергенцією експресії білків, у тому числі й ферментів піримідинового обміну, саме в пухлинах пацієнтів з раковими захворюваннями.

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МЕТАБОЛІТІВ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ В КОНДЕНСАТІ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ У ПІДТВЕРДЖЕННІ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ШКОЛЯРІВ

Вважають, що метаболіти монооксиду нітрогену (ММОН) є медіаторами запального алергійного процесу та, відповідно, маркером запалення бронхів у хворих на бронхіальну астму (БА) (D. E. Shaw, 2007; A.-C. Olin, 2010). Тому коливання їх рівня у конденсаті видихуваного повітря (КВП), ймовірно, відображають тяжкість захворювання у дітей.

Метою даної роботи було визначити діагностичну цінність метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря у дітей шкільного віку в підтвердженні тяжкої бронхіальної астми відносно середньотяжкого варіанта захворювання.

З дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення ОДКЛ (м. Чернівці) у 47 школярів із верифікованим діагнозом тяжкої персистувальної БА та 50 дітей шкільного віку із середньотяжким перситуванням захворювання визначено рівень ММОН за методом Н. Л. Ємченко. Тяжкість БА верифікували згідно з протоколом діагностики та лікування БА в дітей, затвердженим МОЗ України (наказ № 767 від 27.12.2005 р.).

Середній рівень ММОН у КВП в дітей із тяжкою БА склав ($47,1 \pm 2,7$) мкмоль/л, у школярів із середньотяжким варіантом захворювання – ($40,1 \pm 1,6$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень ММОН у КВП більше 50 мкмоль/л у виявленні тяжкої персистувальної БА в дітей шкільного віку відносно середньотяжкого варіанта захворювання характеризувався чутливістю – 39 % (95 % ДІ 26–54), специфічністю – 86 % (95 % ДІ 73–93), прогностичною цінністю позитивного результату – 71 % (95 % ДІ 51–87), негативного результату – 60 % (95 % ДІ 48–71) з відношенням правдоподібності позитивного результату 2,7, негативного результату – 0,7.

Таким чином, через можливість виникнення хибнонегативних результатів у 60 % випадків з низьким відношенням правдоподібності використання метаболітів монооксиду нітрогену в підтвердженні тяжкої бронхіальної астми відносно середньотяжкого варіанта захворювання можливе лише в комплексі з іншими параклінічними показниками, що характеризують запальний процес у бронхах.

ЗМІНИ ВМІСТУ МЕТАЛІВ ПЕРЕХІДНОЇ ГРУПИ В СЛИЗОВІЙ ШЛУНКА ЯК ОДИН З МЕХАНІЗМІВ ПУХЛИННОЇ АГРЕСІЇ

Відомо про внесок активних форм кисню (АФК) у процеси канцерогенезу. Основну роль у пошкодженні та структурній модифікації клітинних мембран відіграють вільнорадикальні похідні кисню – супероксидний, гідроксильний радикали, синглетний кисень. До основних процесів, що призводять до утворення вільних радикалів, належать процеси послідовного приєднання електронів до кисню за присутності металів із змінним ступенем окиснення. До останніх відносять залізо, мідь.

Метою даної роботи було дослідити індивідуальні зміни вмісту металів у пухлинах шлунка порівняно з віддаленими тканинами слизової оболонки (СО). Методом атомно-емісійної спектроскопії досліджено 8 аденокарцином порівняно з 8 зразками СО країв резекції.

Встановили, що рівень заліза в пухлинах коливався від 99 до 58 мкг/г, тоді як у нетрансформованих тканинах СО він становив 88–

25 мкг/г. За t-критерієм порівняння парних сукупностей рівень заліза в пухлинах був достовірно вищим, ніж у СО. Вміст міді в пухлинах був у межах 44,1–1,7 мкг/г, а в тканинах СО – 16,2–0,3 мкг/г відповідно. За t-критерієм рівень міді в пухлинах був достовірно вищим порівняно із СО. За реакцією Хабера–Вейса під час взаємодії металів з пероксидом водню утворюється найбільш токсична форма АФК – радикал гідроксилу, який має максимальну пошкоджувальну дію як на ДНК та РНК, так і на вуглеводи, амінокислоти, ліпіди.

Отже, метаболіти, що продукуються пухлиною в навколишні тканини, матимуть безпосередній цитотоксичний вплив на клітини мікрооточення, як на ті, що діляться, так і на клітини, що перебувають у спокої. Крім цього, вони мають активуючу дію на металопротеїнази, синтез ангіогенних факторів, отже, є складовою механізмів метастазування та експансії раку. Збільшення вмісту металів із змінним ступенем окиснення в пухлинах сприяє генерації АФК.

Н. В. Давидова

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГАСТРОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Окрім гастротоксичності, одним із частих побічних ефектів приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) є їх токсичний вплив на печінку, який супроводжується генерацією активних форм кисню, вільнорадикальним пошкодженням біомолекул, порушенням цілісності мембранних структур.

Метою даної роботи було встановити можливість використання мелатоніну для корекції порушень прооксидантної системи печінки щурів за умов гастропатії, індукованої НПЗП.

Досліди проводили на білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували за стандартних умов виварію. Тварин було поділено на три групи: 1-ша – контроль (інтактні тварини); 2-га – тварини з моделлю гастропатії, викликаній шляхом перорального введення суміші індометацину (3 мг/кг), ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) та 10 % медичної жовчі (1 мл/100 г) впродовж 14 днів; 3-тя – тварини, яким

на фоні моделювання гастропатії вводили препарат “Віта-мелатонін” щоденно внутрішньошлунково в дозі 5 мг/кг маси тіла.

Встановлено, що НПЗП-гастропатія супроводжувалась зростанням вмісту малонового діальдегіду та окисномодифікованих білків (ОМБ) у печінці щурів на 41 і 37 % відповідно вище рівня контролю. Пошкодження мембранних структур печінки підтверджувалось зростанням активності АлАТ і лактатдегідрогенази (ЛДГ) у плазмі крові на 35 та 38 % відповідно вище рівня контролю. Введення препарату “Віта-мелатонін” у дозі 5 мг/кг маси тіла впродовж 14 днів запобігало вірогідним змінам вмісту малонового діальдегіду, ОМБ у печінці щурів та активності ЛДГ у плазмі крові. Активність АлАТ на фоні введення мелатоніну залишилась на 20 % вищою рівня контролю. Ці дані свідчать про потужні антиоксидантні та гепатопротекторні властивості мелатоніну за умов гастропатії, індукованої НПЗП.

ОКСАЛАТЗАЛЕЖНА РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЗМУ В ТВАРИННОМУ ОРГАНІЗМІ

Оксалати, що надзвичайно поширені у біологічних і абіотичних компонентах природних екосистем, володіють значним різноманіттям механізмів впливу на тваринні організми. Встановлення механізмів адаптації та дезадаптації метаболічних систем гомеостазу в умовах оксалатного пресингу, залежно від еволюційного статусу організмів, дозволить обґрунтувати гіпотезу щодо ролі оксалатів як екологічного чинника в реалізації еволюційної програми пристосування до несприятливих умов довкілля.

Метою даного дослідження було встановити особливості біологічної дії оксалатів на живі організми з різним еволюційним статусом.

У ході експериментального дослідження використані виноградні слимаки *Helix pomatia* Linneus (тип Mollusca, клас Gastropoda, ряд Geophila, родина Helicidae) і білі конвенційні аутбредні щури *Rattus norvegicus* Berkenhout (тип Chordata, клас Mammalia, ряд Rodenta, родина Muridae).

Об'єктом дослідження були без'ядерні гомогенати м'язової тканини.

Предмет дослідження – вплив *in vitro* оксалату (0,5 мМ) на інтенсивність лактатдегідрогеназної реакції (ЛДГ-реакції). Активність ЛДГ визначали за оптичним тестом Варбурга.

Гальмівний ефект щавлевої кислоти на активність ЛДГ скелетних м'язів білих щурів коливався у діапазоні 8,5–52,5 %. Співвідношення активностей окремих ізоферментів виявило перевагу анаеробних фракцій – ЛДГ₄ і ЛДГ₅ (відповідно, 27,46 і 34,28 %, сумарно 61,74 %). Найменш вираженим пригнічення ЛДГ-реакції було в пробах з найбільшим вмістом М-субодиниць ЛДГ. Подібні результати показало дослідження впливу оксалату на інтенсивність ЛДГ-реакції у м'язовій тканині молюсків *H. pomatia* L., проте сумарний вміст "аеробних" ізоферментів ЛДГ₁+ЛДГ₂ (13,40 % проти 24,87 %) і ступінь пригнічення активності ЛДГ (12,35 % проти 26,84 %) виявилися нижчими за відповідні показники в скелетних м'язах білих щурів.

Отже, ступінь оксалатзалежного пригнічення ЛДГ-реакції у м'язовій тканині молюсків *H. pomatia* L. складає 12,35 %. Оксалат у концентрації 0,5 мМ виражено гальмує *in vitro* ЛДГ-реакцію в тканині м'язів білих щурів, що значно вище за відповідний показник для *H. pomatia* L. Пригнічення інтенсивності ЛДГ-реакції зумовлене вибіркоким інгібуванням активності "аеробних" ізоферментів ЛДГ₁ і ЛДГ₂ внаслідок високої чутливості до оксалат-аніона Н-типу субодиниць, вміст яких значно відрізняється у тварин із різним таксономічним положенням.

ВПЛИВ [(1-ФЕНІЛ-5-ФОРМІЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]АЦЕТАТУ МОРФОЛІНІЮ НА АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Глутатіон-S-трансфераза [КФ 2.5.1.18] належить до ферментів, що беруть участь у знешкодженні токсичних речовин та метаболізмі лікарських засобів шляхом їх кон'югації з відновленим глутатіоном.

Метою даного дослідження було вивчити вплив [(5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіо]ацетату морфолінію (ДР) на активність глутатіон-S-трансферази печінки здорових щурів та інтоксикованих тетрахлорметаном.

Досліди проведено на 26 безпородних щурах-самцях масою (120 ± 10) г. Тварин поділили на 4 групи: 1-ша – контрольна (інтактні щури); 2-га – тварини, інтоксиковані тетрахлорметаном; 3-тя – щури, яким на фоні інтоксикації тетрахлорметаном щоденно упродовж 7 днів внутрішньочеревно вводили [(5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіо]ацетат морфолінію у дозі 100 мг/кг; 4-та – здорові щури, яким щоденно впродовж 7 днів вводили аналогічну дозу ДР. Інтоксикацію тварин тетрахлорметаном проводили шляхом дворазового (через день) перорального введення їм 50 %

олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,25 мл/100 г маси тіла. Щурів забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 8-му добу від початку введення [(5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіо]ацетату морфолінію. У печінці тварин визначали активність глутатіон-S-трансферази (W. H. Nabig, 1981).

Згідно з отриманими результатами, у печінці гепатитних щурів активність глутатіон-S-трансферази була на 35,5 % нижчою, ніж в інтактних. У групі тварин, які на фоні інтоксикації тетрахлорметаном отримували [(5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіо]ацетат морфолінію, даний показник вірогідно не відрізнявся від показників інтактних щурів. У печінці здорових тварин, яким вводили ДР, активність глутатіон-S-трансферази була на 18 % вищою, ніж в інтактних.

Отже, на основі отриманих результатів глутатіонову кон'югацію у печінці можна розглядати як один із шляхів метаболізму [(5-форміл-1-фенілімідазол-4-іл)тіо]ацетату морфолінію.

NO-СИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

Оксид азоту (NO) – газоподібний месенджер, який здійснює міжклітинну комунікацію і регуляцію багатьох функцій у різних тканинах і системах організму.

Визначення активності NO-синтази проводили на пермеабілізованих сапоніном лімфоцитах периферичної крові хворих і донорів, виділених у градієнті густини фікол-тріумбрас. Дослідні проби спектрофотометрували проти контрольних та безсубстратних зразків при 340 нм. Активність NO-синтази виражали в наномолях окисненого NADPH(H⁺)/хв на 1 мг загального протеїну в пробі.

Встановлено, що активність NO-синтази лімфоцитів периферичної крові у практично здорових осіб становить (74,6±6,38) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка (n=14). Враховуючи те, що iNOS у нормі відсутня, можна говорити про активність eNOS в лімфоцитах периферичної крові донорів. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) активність eNOS лімфоцитів периферичної крові істотно відрізняється від контрольної групи і становить (48,6±8,32) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка (n=11). Разом із тим, активується iNOS і в цій групі осіб становить (112,1±14,3) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка.

У хворих на анкілозивний спондилоартрит (АС) ензиматична активність eNOS також зни-

жується і складає (42,2±8,35) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка (n=9). Відповідно, iNOS зростає до (64,2±7,22) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка.

NO-синтазну активність лімфоцитів периферичної крові хворих на ревматичні захворювання визначали повторно після проведення лікування у стаціонарі. Спостерігаються зростання eNOS та зниження iNOS лімфоцитів периферичної крові хворих. Так, значення eNOS у хворих на РА після проведеного стаціонарного лікування становить (59,6±2,84) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка, а iNOS – (45±0,58) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка. Відповідно, при АС ці цифри складають (60,5±7,78) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка та (21,67±2,86) нмоль NADFH(H⁺)/хв·мг білка.

У результаті проведених досліджень встановлено достовірне зниження активності eNOS в лімфоцитах периферичної крові: у хворих на РА в 1,54 раза і в 1,77 раза у хворих на АС порівняно з практично (клінічно) здоровими донорами. Досліджено активацію iNOS у лімфоцитах периферичної крові хворих на ревматичні захворювання. Встановлено динаміку змін активності NOS лімфоцитів периферичної крові після проведеного лікування.

СТАН ВМІСТУ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Погляд на бронхіальну астму (БА) як на хронічний запальний процес слизової дихальних шляхів, що призводить до розвитку бронхіальної обструкції і гіперреактивності бронхів, та на атеросклероз як на хронічне імунне запалення дає підстави для пошуку спільних патогенетичних ланок виникнення і прогресування обох захворювань.

Метою даної роботи було визначити вміст прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), γ -інтерферону (γ -ІНФ) у сироватці крові хворих на БА середнього ступеня тяжкості у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) на тлі базисного лікування.

Хворих на БА (82 особи) було поділено на дві групи: 1-ша – пацієнти з БА середнього ступеня; 2-га – хворі з поєднаною патологією. Діагноз БА та обсяг лікування встановлювали згідно із сучасними протоколами. Контрольну групу склали 25 здорових осіб.

У хворих на БА у період загострення концентрація ІЛ-2 перевищувала контрольні показники майже у 2 рази, а в пацієнтів з поєд-

наною патологією – у 4 рази. Після лікування його рівень зменшився до однакових показників у 1-й та 2-й групах, але не досяг нормальних значень. Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 значно перевищував показники референтної норми в обох групах дослідження та в пацієнтів 2-ї групи був у 6,4 раза більшим за показники хворих на БА. Після лікування показник ІЛ-6 залишився вищим у 2 рази від контрольних значень у пацієнтів обох груп. Вміст γ -ІНФ у сироватці крові хворих 1-ї та 2-ї груп на початку лікування був нижчим порівняно з показниками групи здорових осіб, та після лікування концентрація цього цитокіну значно зросла.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що у хворих на БА, поєднану з ІХС, відзначається значно підвищений рівень прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6 та γ -ІНФ у період загострення БА, який не нормалізується після проведення лікування тільки базисними засобами, що потребує додаткових лікувальних засобів.

В. П. Пида, Л. С. Фіра, О. Я. Пінкевич
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЧОЛОВІЧИХ БРУНЬОК ОБЛІПИХИ

Проблема токсичних уражень печінки в останні роки набула актуальності в усіх цивілізованих країнах світу. Медичне і соціальне значення гепатитів зумовлене їх значним поширенням серед населення, що призводить до зміни якості життя, зниження працездатності та розвитку тяжких наслідків для здоров'я. Важливе місце в лікуванні хворих на гепатит посідають гепатопротектори. Пошук нових гепатопротекторів рослинного походження є пріоритетним питанням фармакології.

При вивченні нового лікарського препарату обов'язковою характеристикою, поряд з вивченням лікувальних властивостей, є визначення показника LD_{50} (середньолетальна смертельна доза), що визначається при вивченні гострої токсичності. За допомогою цього показника можна оцінити ступінь токсичності препарату, широту його терапевтичної дії і наявність видової чутливості.

Гостру токсичність густого екстракту з бруньок обліпихи крушиноподібної вивчали на щурах обох статей, яким внутрішньошлунково вводили екстракт з бруньок обліпихи. Розрахунки проводили, використовуючи експрес-метод Т. В. Пастушенко і співавт. та метод найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності В. Б. Прозоровського. Клас токсичності, до якого належить густий екстракт з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної, визначали за класифікацією К. К. Сидорова.

Комплекс проведених досліджень з вивчення гострої токсичності густого екстракту з чоловічих бруньок обліпихи дозволив встановити відсутність токсичної дії препарату ($LD_{50} > 15000$ мг/кг). Згідно з класифікацією К. К. Сидорова, досліджуваний екстракт відносять до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

СТРЕСОВІ ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ ТРИПТОФАНУ В ЦНС ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМ L-ТРИПТОФАНОМ

Серед метаболічних порушень, які відбуваються в організмі при стресі, важлива роль належить змінам обміну триптофану (Т), насамперед у головному мозку, що забезпечує центральну регуляцію реакції організму на стрес.

У зв'язку з цим, актуальним є дослідження можливостей фармакологічного впливу на метаболізм Т в умовах стресу.

Метою даної роботи було дослідити динаміку вмісту Т та його метаболітів – серотоніну (С) і кінуреніну (К) у різних відділах головного мозку при емоційному стресі (ЕС) та введенні L-триптофану (L-Тр).

Досліди проведено на 30 щурах лінії WAG (Вістар). Моделлю ЕС був "конфлікт аферентних подразнень". Досліджували вміст Т, С та К у корі, гіпоталамусі, стовбурі та мозочку. Рівень С визначали методом спектрофлуориметрії, вміст Т та К – рідинної хроматографії. Як препарат, що впливає на обмін триптофану, застосовували біотехнологічний L-Тр (50 мг/кг) перорально за 1 год до ЕС.

Отримані результати свідчать про зміни метаболізму Т при ЕС: статистично достовірному зниженні вмісту Т у гіпоталамусі, стовбурі й мозочку (в 5, 2,1 та 2,2 раза відповідно) і С у тих самих структурах мозку (в 2,3, 1,3 та 1,7 раза відповідно), а також зменшенні рівня К у всіх відділах головного мозку ($p < 0,05$). При цьому вміст Т та С у корі залишався стабільним в умовах ЕС. Введення екзогенного L-Тр значною мірою збільшувало рівень Т (у 2,8 раза), С (у 3 рази), К (у 5 разів) у гіпоталамусі, С та К – у мозочку (в 2,1 та 4,5 раза відповідно), К – у стовбурі (в 2,2 раза) порівняно зі стресовими значеннями ($p < 0,05$).

Таким чином, експериментальний ЕС призводить до змін метаболізму Т у ЦНС, які свідчать про підсилену утилізацію Т, С і К. Екзогенний L-Тр практично не впливає на вміст Т у ЦНС (за винятком гіпоталамуса), але сприяє відновленню рівня його метаболітів. Отримані дані можуть бути експериментальним обґрунтуванням антистресової дії L-Тр.

О. В. Коноваленко

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ПОКРАЩЕННІ ОБМІНУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Метою даної роботи було вивчити порівняльну ефективність постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІІ) і безперервного моніторингу глюкози (БМГ) на рівень ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) у хворих на ЦД 2-го типу.

У дослідженні було проаналізовано дані 50 хворих, які страждали від ЦД 2-го типу. В усіх хворих на початку рівень гемоглобіну А1С був понад 8,5 %; постпрандіальний рівень глюкози – понад 11,0 ммоль/л. Аналізували рівень ЛПНГ за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора А-15 (Biosystem, Spain) через 2 та 6 місяців після початку ППІІ, за допомогою якої вводили глюлізин (групи № 3, 4), або проводили інсулінотерапію за допомогою комбінації ізопан інсулін + інсулін аспарт (багаторазова щоденна ін'єкція, БЦЦІІ) (групи № 1, 2). Контролювали рівень глюкози за допомогою глюкометра (групи № 1, 3) або системи БМГ (групи № 2, 4). Дослідження проводили на базі Одеського національного ме-

дичного університету і багатопрофільної діагностичної лабораторії м. Одеси.

За умов поєднання БЦЦІІ-терапії із БМГ протягом 2-х та 6-ти місяців рівень ЛПНГ знизився на 4,5 % і 8,6 % відповідно порівняно із хворими з ізольованим застосуванням БЦЦІІ-терапії ($p < 0,05$). Після 2- та 6-місячного застосування ППІІ рівень ЛПНГ зменшився на 8,2 % і 18,7 % відносно хворих, у яких використовували БЦЦІІ-терапію, і на 11 % (6-місячне лікування) відносно хворих, у яких застосовували БЦЦІІ-терапію разом із БМГ ($p < 0,05$). Використання комбінації ППІІ з БМГ протягом 2-х та 6-ти місяців знизило рівень ЛПНГ на 6,4 % і 20,1 % відносно хворих, у яких поєднували БЦЦІІ-терапію із БМГ; на 10,2 % (6-місячне лікування) відносно хворих, у яких використовували ППІІ ($p < 0,05$).

Отже, застосування таких новітніх технологій, як ППІІ та БМГ, у лікуванні ЦД 2-го типу найкраще поліпшує показники ліпідного обміну на прикладі ЛПНГ.

КОРЕКЦІЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Розвиток гемокоагуляційних порушень є невід'ємним ускладненням гострого панкреатиту. Поява цих порушень призводить до зниження кровопостачання підшлункової залози, відповідно до розвитку некротичних уражень в її тканині, та корелює з тяжкістю захворювання.

Метою даної роботи було дослідити вплив антикоагулянтів та вазодилататорів на гемокоагуляційні порушення підшлункової залози при гострому експериментальному панкреатиті у щурів.

Дослідження проводили на білих щурах. Тварин поділили на 3 групи: 1-ша – контрольна; 2-га – щури, у яких гострий панкреатит моделювали методом ретроградного введення в протоку підшлункової залози 0,3 мл 48 % розчину спирту; 3-тя – щури, яким після моделювання гострого панкреатиту внутрішньочеревно вводили клексан (100 МО/кг) та трентал (8,6 мг/кг). Тварин декапітували та видаляли підшлункову залозу, яку обробляли стандартними гістологічними методами, зрізи забарвлювали гематоксиліном та еози-

ном. Аналізували на світлооптичному рівні, проводили морфометричні вимірювання.

У 2-й групі спостерігали зміни, які характерні для розвитку гострого панкреатиту. Введення досліджуваних речовин частково запобігає цим змінам у підшлунковій залозі: площа поперечного перерізу ядер ациноцитів і ациноусів збільшується, ширина міжчасточкових сполучнотканинних тяжів зменшується, розмір ядер ендокриноцитів має тенденцію до зменшення відносно 2-ї групи, проте всі ці показники достовірно відрізняються від контрольних значень. Спостерігається зменшення інтерстиціального набряку, судини залишаються наповнені кров'ю, проте ознаки застою крові та запалення менш виражені. Знижується кількість ациноцитів і ендокриноцитів із дистрофічними процесами та ознаками некрозу.

Таким чином, введення антикоагулянтів та вазодилататорів при гострому експериментальному панкреатиті у щурів сприяє відновленню морфофункціонального стану підшлункової залози за рахунок поліпшення гемокоагуляції.

ВИВЧЕННЯ ТОПІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Оксидативний стрес – одна з головних ланок патогенезу багатьох захворювань. Враховуючи його роль у формуванні патології, прагнучи до мінімізації інвазивних методів обстеження в педіатричній практиці, поставлено за мету роботи вивчення показників активності системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантного захисту (АОЗ) при рецидивних респіраторних захворюваннях у дітей за складом конденсату повітря, що видихується (КВП). Конденсат збирали за авторською методикою, аналізували в ньому активність ферменту каталази, загальну антиоксидантну активність (ЗАА), рівень малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК).

Встановлено, що в гострий період захворювання відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ (рівень ДК підвищується у 2 рази, МДА – в 3 рази порівняно з референтними величинами), у період репарації маркери ПОЛ знижуються, втім не досягають нормативних значень у третини хворих.

Аналіз стану системи АОЗ показав, що у більшості обстежених відбувається активація місцевих антиокиснювальних механізмів (активність каталази $-(34,95 \pm 1,15) \%$, ЗАА $-(42,30 \pm 1,1) \text{ ммоль/л}$, $p < 0,05$), що свідчить про достатній ресурс АОЗ. Поряд із цим, у 33 % пацієнтів рівень її функціонування знижений.

При рецидивному перебігу пієлонефриту в дітей за показниками сечі теж встановлено дисбаланс системи ПОЛ–АОЗ у всіх обстежених у період загострення. Після курсу терапії відновлення параметрів перекисного окиснення зареєстровано у 75,7 % обстежених. Характерно, що спрямованість топічних маркерів процесів пероксидації корелює із системними.

Таким чином, топічні маркери системи ПОЛ–АОЗ відображають рівень запального процесу, мають неспецифічний характер, втім їх можна вивчати для моніторингу перебігу захворювання, прогнозування виходів, оцінки ефективності терапії.

Г. Б. Колодницька, М. М. Корда

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

МЕТАБОЛІЧНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ДИНАМІЦІ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА

За даними епідеміологічних досліджень, в останні роки спостерігається тенденція до зростання захворювань тканин пародонта. На сьогодні загальноновизнаною є теорія про значення мікробного фактора у розвитку гінгівітів і пародонтитів. Важливими агентами вірулентності мікроорганізмів є ендотоксини, які за хімічним складом є ліпополісахаридами (ЛПС).

Метою даної роботи було дослідити в експерименті загальні закономірності метаболічних змін при розвитку ліпополісахаридного запалення в тканинах пародонта.

Дослідження проведено на білих щурах, яким у слизову оболонку ясен вводили по 20 мкл ЛПС (1 мг/мл) протягом 1 тижня. Через 7 днів тварин декапітували і в крові визначили рівень глюкози, загальних ліпідів, холестеролу і загального білка. Досліджували також активність окиснювальних процесів і функціональний стан системи антиоксидантного захисту в пародонтальних тканинах. Виявлено, що в

динаміці ЛПС-запалення тканин пародонта достовірні зміни мають місце у всіх спектрах метаболізму – ліпідному, вуглеводному і білковому. На 7-му добу після початку введення ЛПС спостерігалася незначна гіпоглікемія, яка утримувалася протягом ще одного тижня. Також у динаміці ЛПС-запалення спостерігалася достовірне підвищення концентрації загальних триацилгліцеролів і холестеролу в крові. Разом із тим, рівень протеїнів знижувався як на 7-му, так і на 14-ту добу дослідження. Такі зміни метаболізму відбувалися на фоні виникнення оксидативного стресу в тканинах пародонта (збільшувався рівень ТБК-активних продуктів) і пригнічення деяких компонентів антиоксидантної системи (знижувалися вміст відновленого глутатіону та активність супероксиддисмутази).

Отже, при розвитку пародонтиту ЛПС-природи мають місце зміни метаболізму ліпідів, білків і вуглеводів, які відбуваються на фоні порушень про-оксидно-антиоксидного статусу тканин пародонта.

МОЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ІЦЕНКА–КУШИНГА

Відомо, що хвороба Іценка–Кушинга, яка характеризується гіперпродукцією гормонів кори надниркових залоз, супроводжується ендотеліальною дисфункцією, гіпертензією, посиленням тромбоутворенням. Механізми, що призводять до таких кардіоваскулярних ускладнень при гіперкортицизмі, все ще не до кінця зрозумілі. З іншого боку, відомо, що збільшення в крові гомоцистеїну також викликає подібні розлади з боку кардіоваскулярної системи. Ми припустили, що, можливо, ендотеліальна дисфункція і посилення процесів тромбоутворення, які мають місце при хворобі Іценка–Кушинга, хоча б частково є наслідком порушення під впливом глюкокортикоїдів метаболізму сірковмісних амінокислот.

Досліди виконано на білих щурах, у яких моделювали гіперглюкокортикоїдемію шляхом тривалого введення дексаметазону. В печінці й нирках піддослідних тварин спостерігалось порушення циклу метилювання, зокрема було

відмічено достовірне зниження активності ферментів S-аденозилгомоцистеїнгідролази і бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази, та процесів транссульфування цистеїну (пригнічувалася активність цистатіонін-β-синтази, цистатіонін-γ-ліази і цистеїнамінотрансферази). Такі порушення функціонування ферментів, що відповідають за обмін сірковмісних амінокислот, призвели до гіперцистеїнемії і гіпергомоцистеїнемії, а також до зниження концентрації гідроген сульфід у крові (недавно було показано, що H₂S володіє потужними вазодилатаційними властивостями).

Отже, за умов гіперглюкокортикоїдемії порушується метаболізм сірковмісних амінокислот, зокрема в крові підвищується концентрація гомоцистеїну і знижується кількість гідроген сульфід, що може бути важливим патогенетичним фактором, який зумовлює розвиток гіпертензії, атеросклерозу і схильність до тромбоутворення у пацієнтів із хворобою Іценка–Кушинга.

К. А. Посохова, О. О. Шевчук, О. М. Олещук
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ ЗА УМОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Метою даного дослідження було встановити можливість попередження ентеросорбентом ентеросгелем (Е) гепатотоксичних проявів, які розвиваються при застосуванні антиретровірусних (АРВ) та протитуберкульозних препаратів (ПТЗ). Дослідження проводили на семи групах білих лабораторних щурів-самців: 1-ша – контроль; 2-га – тварини, які отримували ПТЗ (піразинамід (1500 мг/кг), ізоніазид та рифампіцин (по 50 мг/кг)); 3-тя – АРВ (ефавіренз (150 мг/кг) і ставудин (5 мг/кг)); 4-та – ПТЗ+АРВ; тваринам 5–7 груп, окрім ПТЗ, АРВ та ПТЗ+АРВ, вводили Е (650 мг/кг).

Встановлено зростання показників активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ) та лужної фосфатази (ЛФ) на 163, 119 і 77 % відповідно, рівня загального білірубіну (Б) на 105 % у 2-й групі порівняно з контрольною групою тварин. У 3-й групі показники АлАТ та АсАТ збільшувались на 42 і 25 %, активність ЛФ у цій серії дослідів не змінювалась, а рівень Б підвищувався на

36 % порівняно з контролем. У 4-й групі вказані показники зростали на 73, 40, 29 та 57 % відповідно. Порівняно з контролем рівень молекул середньої маси (МСМ₁ та МСМ₂) був більшим на 32 і 42 % у 2-й групі, на 17 і 26 % – у 3-й групі, на 20 і 32 % – у 4-й групі. У 5-й групі активність АлАТ, АсАТ та ЛФ зменшувалась на 41, 33 і 32 % відповідно, рівень Б – на 36 %; у 6-й групі активність АлАТ, АсАТ знижувалась на 17 та 13 %; у 7-й групі вказані показники були нижчими на 11, 11, 15, та 18 % відповідно порівняно з тваринами, які не отримували сорбент. Вміст МСМ₁ та МСМ₂ у 5-й групі зменшився на 18 і 35 %, у 6-й – на 21 і 32 % відповідно, у 7-й вміст МСМ₁ був нижчим на 11 %, а МСМ₂ – не змінювався відносно тварин, яким не проводили медикаментозну корекцію Е.

Таким чином, ентеросгель ефективно попереджує прояви гепатотоксичності, які спричинені протитуберкульозними та антиретровірусними засобами, в тому числі при їх комбінованому застосуванні.

ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТАХ

Метою даної роботи було визначити корегуючий вплив нестероїдного протизапального препарату "Амізон" на показники периферичної крові й функції печінки в умовах експериментального отруєння тетрахлорметаном (ТХМ).

В експерименті на білих нелінійних щурах моделювали створення гострого ТХМ- і хронічного ТХМ-алкогольного гепатитів. Гострий гепатит викликали шляхом чотириденного підшкірного введення 50 % олійного розчину ТХМ по 4 мл/кг. Хронічний гепатит моделювали шляхом введення по 2 мл/кг 50 % олійного розчину ТХМ 2 рази на тиждень з одночасною заміною питної води на 5 % розчин етилового спирту впродовж 4-х тижнів. Амізон вводили ентерально по 9 мг/кг або внутрішньочеревно у вигляді 2,5 % ампульного розчину по 3 мг/кг впродовж 7 днів.

У тварин із модельованими гепатитами спостерігали зміни у периферичній крові – зменшення вмісту еритроцитів і гемоглобіну. Анемія була більш вираженою при хронічному отруєнні ТХМ. Паралельно зі змінами показників системи крові у тварин були порушен-

ня функції печінки: зростання активності АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, збільшення вмісту МДА в сироватці крові й печінці, підвищення активності церулоплазміну, пригнічення метаболізму білків і ліпідів.

Введення амізону при обох моделях гепатитів сприяло нормалізації кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну. Кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула суттєво не змінювались. Нормалізувались порушені функції печінки: спостерігались зменшення активності трансаміназ, вмісту МДА в сироватці крові й печінці, нормалізація активності лужної фосфатази і церулоплазміну, відновлення показників білкового і ліпідного обмінів.

Таким чином, амізон, відновлюючи порушений метаболізм печінки, що виникає при отруєнні ТХМ, сприяє нормалізації показників периферичної крові. Поліпшення стану системи перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в сироватці крові може свідчити про прямий захисний антиоксидантний вплив даного препарату на мембрани еритроцитів.

БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦИРОЗІ

Метою даного дослідження було з'ясувати вплив неселективного блокатора синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргініну (L-NAME) на функціональний стан печінки при експериментальному цирозі (Ц) (пероральне введення CCl_4 в дозі 2 г/кг 2 рази на тиждень упродовж 3 місяців).

Результати досліджень, проведених на 18 білих щурах, показали, що Ц супроводжується вірогідним, порівняно з контрольною групою тварин, зростанням активності аланінаміно-трансферази (АлАТ), аспартатаміно-трансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) (у 3,4, 2,9, 1,3 та 1,1 раза). Про активацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) свідчило зростання вмісту ТБК-активних продуктів (ТБП), гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), одночасно знижувалась активність каталази (К) та супероксиддисмутази (СОД) у печінці. Відмічено також зниження N-деметилазної (ДМ) та р-гідроксилазної (ГЛ) активності мікросом печінки на 42 і 44 % відповідно. Зменшувався на 33 % вміст сечовини в сироватці крові. Це відбувалось на тлі зниження активності eNOS

та вмісту NO_2^- у печінці. Активність iNOS була вірогідно вищою як у печінці, так і в сироватці крові. L-NAME (10 мг/кг протягом 7 днів внутрішньочеревно) викликав зростання активності ферментів цитолізу і холестази (АлАТ, АсАТ, ЛФ, відповідно, на 12, 10 та 36 %), порівняно з ураженням. Активність ЛДГ збільшувалась на 8 %, що свідчить про подальше порушення вуглеводного обміну. Зростала кількість продуктів ПОЛ (ТБП, ГПЛ на 13 та 7 %) та спостерігалась тенденція до подальшого зниження активності К та СОД у печінці. Погіршувалась детоксикуюча функція печінки, на що вказувало зниження ДМ та ГЛ. При введенні L-NAME зменшувалась активність як cNOS, так і iNOS у печінці на фоні зниження вмісту NO_2^- та NO_3^- як у сироватці крові, так і в печінці.

Таким чином, блокування синтезу NO при експериментальному циротичному ураженні печінки призводить до погіршення її функціонального стану, зокрема зниження детоксикуючої функції, активації процесів ліпопероксидації, наростання процесів цитолізу та холестази.

К. А. Посохова, А. С. Вольська
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Метою даного дослідження було встановити можливість попередження гепатотоксичного впливу парацетамолу (П) за допомогою тіотриазоліну (Т). Тварин поділили на три групи: 1-ша – інтактні; 2-га – введення П (внутрішньошлунково, 1250 мг/кг – $1/2 LD_{50}$, двічі, через 24 год); 3-тя – П+Т (внутрішньочеревно, 100 мг/кг, 14 діб, починаючи з першого дня застосування парацетамолу). Досліджували (через 14 діб від початку моделювання патології) сироватку крові та тканину печінки. Визначали: активність аланінаміно-трансферази й аспартатаміно-трансферази (АлАТ і АсАТ), рівень загального білірубину, вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), ТБК-активних продуктів (ТБП); активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, вміст відновленого глутатіону (ВГ), рівень молекул середньої маси (MCM_1 , MCM_2). Встановлено, що на тлі застосування П відбувалась активація пероксидного окиснення ліпідів. Рівень ТБП у сироватці крові зростав на

23 %, ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки – на 21 та 50 % відповідно у 2-й групі порівняно з 1-ю. Одночасно зменшувалась активність СОД та каталази у сироватці крові – на 31 і 32 %, у гомогенатах печінки – на 46 та 40 % відповідно. Рівень ВГ знижувався на 22 %. Спостерігалось підвищення MCM_1 – на 17 %, MCM_2 – на 26 %. Зростали рівні АлАТ – на 42 %, АсАТ – на 25 %. При застосуванні Т рівень ТБП у сироватці крові зменшувався на 13 %, рівень ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки – на 8 та 10 %. Активність СОД та каталази зростала на 16 і 27 % у сироватці крові та на 40 і 17 % – у печінці, кількість ВГ – на 12 %. Зменшувався вміст MCM_1 та MCM_2 – на 14 і 23 % відповідно. Знижувались активність АлАТ – на 18 % та АсАТ – на 15 % і рівень загального білірубину.

Таким чином, ступінь ураження печінки, викликаного токсичною дозою парацетамолу, зменшується при комбінованому застосуванні останнього з тіотриазоліном.

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ І ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-ГО ТИПУ

Метою даного дослідження було з'ясувати прояви системної запальної відповіді та стан печінки у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ускладнений гепатопатією, і можливості його корекції за допомогою глутаргіну (L-аргініну-L-глутамату). Обстежено 30 осіб віком від 35 до 65 років, які хворіють на цукровий діабет 2-го типу середньої тяжкості та мають симптоматику ураження печінки. Оцінювали динаміку функціонального стану печінки, зміни рівня прозапальних цитокінів плазми крові – С-реактивного протеїну (СРП) і фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) на фоні лікування глутаргіном. Усіх пацієнтів було поділено на дві групи: 1-ша – 20 пацієнтів, яким, крім базисного лікування, призначали глутаргін (ВАТ “Здоров’я”, Харків) у вигляді ступеневої терапії (перші п’ять днів внутрішньовенно краплинно по 20 мл 4 % розчину препарату, далі протягом 10 днів по 0,25 г 2 рази на добу всередину); 2-га (контрольна) – 10 осіб ЦД 2-го типу, які не отримували глутаргін.

Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу рівні СРП і ФНП- α достовірно були вищими порівняно з нормою. У динаміці лікування хворих глутаргіном вже на 8–10 дні відмічено статистично значуще зниження СРП і ФНП- α сироватки порівняно з контрольною групою (особи з ЦД 2-го типу, які не отримували глутаргін), що супроводжувалось поліпшенням показників функціонального стану печінки (білірубін, загального холестерину, тригліцеридів, β -ліпопротеїнів, аланінамінотрансферази, загального білка крові) та зменшенням ознак ураження органа при УЗД.

Таким чином, попередник синтезу оксиду азоту глутаргін при його призначенні хворим на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений гепатопатією, сприяє зниженню проявів системного запалення, зокрема рівнів у плазмі крові прозапальних цитокінів – С-реактивного протеїну та фактора некрозу пухлин- α , та поліпшенню показників функціонального стану печінки.

П. Б. Антоненко

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНОТИПУ ЦИТОХРОМУ-450 2С9 В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ

Значні варіації метаболізму лікарських засобів пов’язані з поліморфізмом гена *цитохрому-450 (СУР) 2С9*. Водночас літературні дані щодо поширеності поліморфізму гена *СУР2С9* в Україні майже відсутні. Тому метою даної роботи було дослідити поліморфізм генотипу *СУР2С9* у Південно-Західній Україні на прикладі Одеського регіону.

За допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та ендонуклеазного аналізу було досліджено поліморфізм гена *СУР2С9* з використанням ендонуклеаз *Avall* і *NsiI* для виявлення мутантних генів *СУР2С9*2* і *СУР2С9*3*, а також дикого гена *СУР2С9*1*. Зразки крові було отримано від здорових донорів у Одеській обласній станції переливання крові в 2010 р.

Відповідно до генотипу *СУР2С9*, зі 113 здорових донорів 76,1 % індивідів були но-

сіями гомозиготного дикого типу гена *СУР2С9*1/*1*, порівну по 10,6 % досліджених були носіями гетерозиготних генів *СУР2С9*1/*2* і *СУР2С9*1/*3*. Лише 2,7 % індивідів належали до носіїв комбінацій мутантних генів – *СУР2С9*2/*2*, **2/*3*, **3/*3* (повільні метаболізатори). Значної різниці між отриманими даними і розрахованими за формулою Харді-Вайнберга не виявлено. Поліморфізм генотипів і алелів *СУР2С9* у Південно-Західній Україні був близьким до результатів досліджень у країнах Європи і суттєво відрізнявся від досліджень в Азії (Ірані). Отримані результати мають важливе значення для ефективного лікування за допомогою препаратів, у тому числі і протитуберкульозних, в метаболізмі яких бере участь цитохром-450 (СУР) 2С9.

БІОХІМІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЛЕГЕНЕВОМУ СЕРЦІ

Хронічне легеневе серце (ХЛС) нерідко зустрічається у клінічній практиці, воно зумовлене ураженням паренхіми легень і/або їх судинного русла. Патогенез його складний, багатогранний, що ускладнює адекватну, своєчасну діагностику легеневої гіпертензії та ХЛС. Сьогодні дослідники все частіше звертають увагу на роль ендотеліальної дисфункції в пато-, морфо- і танатогенезі ХЛС, яку вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було дослідити деякі біохімічні та морфологічні аспекти ендотеліальної дисфункції при ХЛС.

Дослідження проведено на 60 щурах-самцях, яких було поділено на три групи: 1-ша – 15 інтактних тварин; 2-га – 33 щури з артеріальною пострезекційною легеневою гіпертензією і компенсованим ЛС; 3-тя – 12 аналогічних тварин з декомпенсованим ЛС. Пострезекційну легеневу гіпертензію моделювали шляхом виконання в щурів правосторонньої пульмонектомії. Через 3 місяці від початку дослідження здійснювали евтаназію тварин кровопусканням в умовах тіопенталового наркозу. В сироватці крові визначали вміст метаболітів

оксиду азоту спектрофотометрично і рівень ендотеліну-1 (ЕТ) імуноферментно. Частини серця досліджували гістологічно, гістохімічно, електронномікроскопічно та морфометрично. Кількісні величини обробляли статистично.

Встановлено, що при компенсованому ХЛС вміст метаболітів оксиду азоту зменшувався на 30,8 %, а при його декомпенсації – на 47,3 %, рівень ЕТ, відповідно, зріс у 1,33 та 2,07 рази. Структурні зміни виявлено у всіх частинах серця з домінуванням судинних розладів, дистрофічних, некробіотичних, інфільтративних, склеротичних та гіпертрофічних процесів у правому шлуночку. Встановлено сильний позитивний зв'язок між вмістом ЕТ та відносними об'ємами строми, уражених кардіоміоцитів і ендотеліоцитів у правому шлуночку й аналогічний негативний взаємозв'язок між вказаними морфометричними параметрами та вмістом метаболітів оксиду азоту.

Таким чином, отримані результати проведеного дослідження свідчать про те, що ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у патоморфогенезі хронічного легеневого серця.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З БУРШТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ

Метою даного дослідження було вивчити фармакокінетику біологічно активної речовини (БАР) – координаційної сполуки германію із бурштиною кислотою (МІГУ-3), яка має нейротропні та гепатопротекторні властивості. Фармакокінетику сполуки в головному мозку вивчали екстракційно-фотометричним методом за вмістом германію. Вже через 15 хв після внутрішньочеревного введення в головному мозку визначали максимальну концентрацію сполуки – $(8,30 \pm 0,13)$ мг/кг. Швидка поява МІГУ-3 у тканині головного мозку свідчить про те, що речовина добре абсорбовувалась з місця введення, потрапляла в системний кровообіг і проникала через гематоенцефалічний бар'єр у тканину головного мозку. Через 30 хв концентрація дещо зменшувалася – $(5,96 \pm 0,18)$ мг/кг, а через 1 год склала приблизно половину максимальної концентрації – $(3,61 \pm 0,24)$ мг/кг. Далі, через 2 та 4 год, концентрація МІГУ-3 повільно знижувалася – $(1,75 \pm 0,14)$ та $(1,04 \pm 0,13)$ мг/кг; з 4 до 8 год концентрація зменшувалася майже в 2 рази – $(0,66 \pm 0,09)$ мг/кг, а через 24 год БАР в головному мозку не визначалися. Таким чином, про-

цес абсорбції перебігав набагато швидше, ніж процес елімінації.

Математичне моделювання показало, що фармакокінетичні процеси в головному мозку описувалися однокамерною моделлю без всмоктування. Період напівабсорбції не визначався, оскільки він перебігав у проміжку часу до 15 хв. Період напіввиведення складав $T_{1/2} = (2,11 \pm 0,03)$ год, $Cl_t = (1,49 \pm 0,01)$ мл/год, тобто процеси виведення МІГУ-3 із тканини головного мозку перебігали значно повільніше, ніж процеси розподілу. Площа під фармакокінетичною кривою складала $AUC = (25,26 \pm 0,52)$ мкг·год·мл⁻¹. Об'єм розподілу вказує на те, що сполука добре проникала з крові в головний мозок $V_d = (4,52 \pm 0,10)$ мл. Час перебування МІГУ-3 у головному мозку був не тривалий і складав $MRT = (3,04 \pm 0,04)$ год.

Таким чином, після введення МІГУ-3 швидко потрапляла в тканину головного мозку, досягала максимальної концентрації через 15 хв і повністю виводилася, не кумулювала. Фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості сполуки свідчать про перспективність подальшого впровадження у медичну практику.

ЕФЕКТИ ДІЇ ПРИРОДНИХ АНТИОКСИДАНТІВ НА АКТИВНІСТЬ АМІНОТРАНСФЕРАЗ У КЛІТИНАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УЛЬЦЕРОГЕНЕЗУ

Актуальним питанням медичної біохімії є вивчення патогенезу виразкової хвороби (ВХ) шлунка.

В останні роки для лікування різноманітних патологій використовують препарати природного походження, наприклад "Сквален" і "Аммівіт".

Пригнічення регенерації клітин слизової оболонки шлунка (СОШ), посилення процесу деструкції білків при ульцерогенезі роблять актуальним дослідження активності амінотрансфераз, що відіграють важливу роль в обміні речовин, зокрема у процесі синтезу й розпаду амінокислот. Вміст аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) в організмі та їх каталітична активність є найвищими.

Метою даної роботи було дослідити ефекти дії природних антиоксидантів на активність амінотрансфераз у клітинах СОШ щурів за умов експериментального ульцерогенезу.

В досліді використовували білих нелінійних щурів обох статей масою 200 г. Ізольовані клітини СОШ отримували за модифікованим методом Левіна та ін. Активність ферментів

визначали спектрофотометрично, кількість білка – за методом Лоурі. Статистичну обробку результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

В результаті досліджень з'ясовано, що внаслідок виразкоутворення намічалася тенденція до зниження активності АсАТ і АлАТ.

При введенні аммівіту на 3 добу ульцерогенезу активність АсАТ знизилась в 1,3 раза порівняно з контролем.

На 5 добу введення аммівіту активність амінотрансфераз починала зростати, але статистично достовірно не змінювалась порівняно зі значенням виразки. При введенні сквалену активність АлАТ підвищилась в 1,3 раза порівняно зі значенням виразки, активність АсАТ зростала, але статистично достовірно не змінилась.

Отримані результати свідчать про те, що аммівіт і сквален сприяють підвищенню активності амінотрансфераз у клітинах СОШ за умов розвитку виразки. Це сприяє відновленню структурно-функціонального стану слизової. Тому дані сполуки можуть бути рекомендовані для використання в комплексному лікуванні ВХ шлунка.

ОЦІНКА АДАПТАЦІЙНОГО РЕЗЕРВУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ЗА ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ПОПЕРЕДНЬОМУ ЗАСТОСУВАННІ АДРЕНОБЛОКАТОРА

При впливі різної сили та потужності іонізуючого випромінювання загальний фон адаптаційно-компенсаторних реакцій універсально розвивається під контролем стрес-реалізуючих механізмів, надмірні навантаження на які можуть супроводжуватись неадекватною пристосувальною реакцією організму. За умов експерименту на статевозрілих щура-самця проведено аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), досліджено структурно-метаболічні параметри мітохондрій печінки та слизової оболонки тонкої кишки (СОТК) за дії тотального рентгенівського опромінення у дозі 10 Гр після попереднього застосування β -адреноблокатора пропранололу. Досліджували ВСР запропонованим нами методом (М. Р. Гжегоцький та співавт., 2008). Показники ВСР аналізували шляхом використання кореляційної ритмографії, варіаційної пульсометрії та спектрально-часових методів.

Дія іонізуючого випромінювання призвела до порушення гомеостазу автономної регуляції – перенапруження різних ланок регуляторних впливів, зокрема надмірного підви-

щення тону симпатичної нервової системи. Це якісно корелювало з розвитком деструктивних змін у мітохондріальних структурах тканин печінки та СОТК, пригніченням активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази. Попереднє до дії радіації застосування пропранололу істотно покращувало якість пострадіаційної адаптації. Насамперед це проявлялось зниженням ступеня симпатикотонії при відновленні активності автономного контуру. Застосування адреноблокатора обмежувало розвиток деструктивних процесів та модифікувало окисний метаболізм у мітохондріях вищезгаданих тканин. Це ми пов'язуємо з обмеженням активності ерготропних реакцій та мобілізацією трофотропних процесів у автономній регуляції фізіологічними функціями. В опроміненій групі тварин, яким попередньо вводили пропранолол, зафіксовано вірогідне підвищення відсотка виживання і подовження тривалості життя щурів проти групи без корекції, що загалом доводить перспективність використання адреноблокаторів як радіопротекторних засобів.

ВПЛИВ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПАРАМЕТРИ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Відомо, що ефективність пристосувальної реакції значною мірою залежить від вихідного функціонально-метаболического стану клітини. Метою даного дослідження було встановити можливість покращення якості постстресорної адаптації шляхом профілактичного застосування комплексу препаратів, що підвищують структурно-метаболический статус та антиоксидантні властивості клітин печінки, за дії екстремальних впливів різної природи.

За умов експерименту в мітохондріях (МХ) печінки білих щурів досліджували структурно-метаболическі параметри: зміни окисного фосфорилування, активність термінальних ензимів дихального ланцюга та системи антиоксидантного захисту, вміст ліпопротейних комплексів та продуктів ліпопероксидації за дії гепатотоксину – чотирихлористого вуглецю (у дозі 0,2 мл/100 г маси) при введенні стресових доз адре-

наліну (40 мкг/100 г маси), а також поєднаній дії цих екстремальних чинників. Судячи з отриманих результатів, введення стресової дози адреналіну на тлі дії чотирихлористого вуглецю зміщує рівновагу в бік оксигеназних процесів з пригніченням аеробного енергозабезпечення, порушенням спряженості окисного фосфорилування, а також порушенням цілісності МХ та клітинних структур печінки, що свідчить про зрив компенсаторних процесів у цій тканині. Профілактичне введення комплексу препаратів (у складі: есенціале, вітамін Е, цитохром С за добу до роздільної та поєднаної дії екстремальних чинників) вірогідно підвищує потужність та ефективність мітохондріального дихання, істотно відновлює стабільність структур гепатоцитів та покращує загалом перебіг компенсаторно-пристосувальних процесів у тканині печінки.

I. В. Погоріла

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВПЛИВ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ НА ФОРМУВАННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ

Метою даного дослідження було вивчити особливості прояву толерантності в умовах курсового застосування нового похідного пептидамідобензофенону (ПАБФ) на моделі кіндлінгового судомного синдрому. Досліді проведено на щурах-самцях лінії Вістар, у яких кіндлінг формували шляхом повторних одноразових внутрішньочеревних (в/ч) введеннь коразолу (30,0 мг/кг) протягом 3-х тижнів.

При одноразовому в/ч застосуванні ПАБФ (0,1 мг/кг) генералізовані судоми (ГС) спостерігали у 80,0 % кіндлінгових тварин, разом з тим, у контролі (0,9 % р-н NaCl, в/ч) в усіх щурів розвинулись генералізовані судомні напади (p<0,05). На 4-й тиждень введення ПАБФ генералізовану судомну активність реєстрували у 61,5 % тварин. Після одноразового застосування ПАБФ у дозі 0,5 мг/кг судомні генералізовані реакції спостерігали в 53,3 % тварин, а наприкінці 1-го тижня введення спо-

лук – у 60,0 % щурів (p<0,05). Виразна протисудомна дія зберігалась до 4-го тижня введення ПАБФ, коли було зафіксовано відсутність ГС у 35,0 % спостережень (p<0,05). Під впливом одноразового в/ч застосування препарату порівняння діазепаму (0,5 мг/кг) у 46,7 % тварин були відсутні клоніко-тонічні судоми. Тестування судом наприкінці 1-го тижня щоденних введеннь діазепаму показало, що генералізована активність була відсутня у 60,0 % тварин (p<0,05). Надалі тестування показало, що генералізовані клоніко-тонічні реакції реєстрували у 64,3 % (2-й тиждень) та 75,0 % тварин (3-й тиждень) (p>0,05).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що курсове застосування ПАБФ в умовах хронічної епілептизації мозку методом коразолового кіндлінга супроводжується менш виразним формуванням толерантності до його дії порівняно з діазепамом.

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАЛОЕНТЕРОПАТІЙ

Важкі метали несприятливо впливають на здоров'я населення навіть у порівняно низьких концентраціях. Зокрема, вони викликають ферментопатії – порушення активності ферментів шлунково-кишкового тракту. Це лежить в основі патогенезу ентеритів та інших металопатій тонкої кишки, які потребують фармакокорекції. Питання біохімічних змін патогенезу вивчено недостатньо.

Метою даного дослідження було встановити вплив важких металів на активність травних ферментів (активність трипсину) і розробити способи його зниження.

У ході дослідження використано ферментні препарати іммобілізованого на хітозані й нативного трипсину.

Експерименти виконували на білих щурах-самцях масою 250–300 г. За добу до початку експерименту тварин переводили тільки на питний режим і позбавляли доступу до їжі, ферменти вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водних розчинів, контрольній групі тварин внутрішньошлунково вводили воду. Експеримент складався з 3-х етапів:

1-й етап – визначали активність і кількість білка в сироватці крові при введенні іммобілі-

зованої форми препарату “Трипсин” у дозі 1,2 мг/кг (терапевтична доза) через 2, 4 і 6 год;

2-й етап – визначали активність трипсину у вмісті тонкої кишки тварин і кількість білка в сироватці крові при введенні нативної форми трипсину (в дозі 0,24 мг / кг) через 2, 4 і 6 год;

3-й етап – визначали активність трипсину у вмісті тонкої кишки тварин після введення хлориду кадмію в дозі 1/10 від DL_{50} , експозицію 44 год і наступне введення іммобілізованої форми трипсину в дозі 1,2 мг/кг. Визначення активності проводили через 48 год після введення хлориду кадмію.

Іммобілізований на хітозані препарат “Трипсин” проявив суттєво вищу активність (у 7,7 раза) порівняно з препаратом нативного ферменту (в 1,3 раза). Позитивний ефект даного препарату характеризується також стимулюванням білкового обміну, що виражається достовірним ($p < 0,05$) підвищенням кількості білка в сироватці крові порівняно з контролем.

Отримані результати експериментальних досліджень дозволяють рекомендувати застосовувати іммобілізований на хітозані трипсин для лікування металоентеропатій.

І. В. Ніженковська, О. В. Стеченко

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ

ВПЛИВ L-ТИРОКСИНУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД НИРОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ

При клінічно вираженому гіпотиреозі завжди порушується ліпідний обмін: гальмуються ліполіз, окиснення жирних кислот (ЖК), підвищується вміст насичених ЖК у складі плазматичних мембран на тлі збільшення в 1,5 раза вмісту в них холестеролу.

Метою даного дослідження було вивчити методом газорідинної хроматографії зміни жирнокислотного складу в тканинах нирки щурів у динаміці розвитку гіпотиреозу для оцінки ефективності замісної терапії.

Встановлено, що після тиреоїдектомії вже через 14 діб відбувався перерозподіл співвідношення ЖК у бік збільшення їх насиченості за рахунок зменшення вмісту поліненасичених ЖК. Найвиразніші зміни жирнокислотного складу фіксували через 35 діб. Зменшення ступеня

відмінностей через 50 діб може бути ознакою часткового пристосування організму до дефіциту гормонів щитоподібної залози. Через 100 діб ці компенсаторні зміни зазнали зриву, про що свідчило розбалансування вмісту майже всіх досліджених ЖК, особливо поліненасичених. Монотерапія L-тироксином не викликала повного відновлення співвідношень жирних кислот, тоді як комбіноване лікування L-тироксином та кальцитоніном нормалізувало показники жирнокислотного складу в тканинах нирки тиреоїдектомованих щурів.

Отримані результати можуть бути використані для розкриття деяких механізмів розвитку змін у нирках при гіпотиреозі, а також оцінки ефективності застосування фармакологічних засобів корекції.

ПРОКСИМАЛЬНІ КАНАЛЬЦІ ЯК МІШЕНЬ У ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАЛОНЕФРОПАТІЙ

Нирки, як головний екскреторний орган, є мішенню багатьох ксенобіотиків. Високий рівень кровопостачання та велика протяжність тубулярного апарату зумовлюють довготривалість контакту токсичних речовин і їх метаболітів з нирковим ендотелієм, епітелієм та клітинами інтерстиції. Високою нефротоксичністю володіють такі метали, як кадмій, ртуть та свинець, що пов'язано з їх здатністю депонуватись у паренхіматозних органах, особливо в кірковій речовині нирок. Аналіз літературних джерел підтверджує той факт, що на ранніх стадіях інтоксикації важкими металами (ВМ) виникають пошкодження проксимальних каналців. Знання патогенетичних механізмів цитотоксичної дії ВМ на нирки, зокрема на проксимальні каналці, дає можливість детальніше зупинитись на дуже поширеному в наш час виді професійно та екологічно зумовленої патології – металонефропатії (МНП). Тому метою даного дослідження було експериментальне моделювання і вивчення біохімічних та морфологічних змін у розвитку МНП.

Дослідження проводили на щурах-самцях масою 200–220 г, яким протягом 10 днів внутрішньошлунково вводили солі ВМ (ацетат свинцю, хлорид кадмію, хлорид ртуті) в дозі 1/200 від DL_{50} . Тварин поділили на 4 групи. В гомогенатах тканин, лізосомально-цитоплазматичній, мітохондріальній фракціях, отриманих методом диференціального центрифугування за методом М. І. Прохорової, визначали низку біохімічних показників: активність ферментів глутатіон-антиоксидантної системи (ГАОС), рівень малонового діальдегіду (МДА), ферменти проникності лізосомальних та цитоплазматичних мембран – кислу та лужну фосфатази (КФ, ЛФ) та інші. Морфологічні дослідження нирок включали декілька етапів: макроскопічну оцінку нирок; виготовлення гістологічних, гістохімічних препаратів; морфологічне дослідження і оцінку виявлених змін, їх реєстрацію і обробку. Мікроскопічні дослідження проводили із застосуванням стандартних гістологічних методик.

Основним патогенетичним механізмом дії ВМ на клітинному рівні є розвиток оксидативного стресу, що призводить до посилення про-

цесів переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу організму. В результаті дослідження спостерігається зростання ПОЛ в усіх піддослідних групах тварин, але особливо даний показник підвищився в 2 рази в кадмієвій та ртутній групах. При активації переокисного окиснення ліпідів у нирках перш за все страждають ендотеліальні клітини, потім епітелій дистальних та проксимальних каналців, що підтверджується морфологічними методами. Слід також відмітити, що збільшення вмісту МДА було виявлено в цитоплазматичній фракції, яка містить мікросомальні та лізосомальні клітинні структури. Одночасно з активацією ПОЛ спостерігається підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту. Було відмічено зростання активності ГП, ГР, а також Г-6-ФДГ (постачальника відновлених еквівалентів НАДФН) у лізосомально-цитоплазматичній фракції свинцевої та кадмієвої груп в 2–2,5 рази, а у мітохондріальній фракції ртутної групи активність ГП не змінювалась. Також спостерігаються порушення проникності цитоплазматичних та лізосомальних мембран клітин, що виражається активацією КФ у лізосомальній фракції усіх піддослідних груп, ЛФ – у мітохондріальній фракції.

При гістологічному дослідженні нирок було виявлено гіпертрофію проксимальних каналців та дистрофію епітелію, що супроводжувалась вираженою зернистістю та ацидофілією цитоплазми. У піддослідних тварин, на відміну від контрольних, було виявлено виражену вакуалізацію апікальної зони та розширення міжклітинних просторів, а також гіпертрофію ядер та ядерцець. Таким чином, проведені морфологічні дослідження виявили, що при тривалому впливі доз ВМ збільшується функціональна активність клубочкового апарату, переважно юкстамедулярних нефронів.

Експериментальними біохімічними та морфологічними дослідженнями було встановлено, що провідний механізм розвитку металонефропатій реалізується безпосередньо через ураження епітелію проксимальних каналців, що корелює із порушенням основних маркерних показників токсичної дії металів.

ДИСКООРДИНАЦІЯ ОБМІНУ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ БЛИХ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИКОПАТІЯХ

Гострі токсичні ураження ЦНС здебільшого асоціюються з алкогольною інтоксикацією, прийманням наркотиків та лікарських препаратів. Проте існує ще один їх вид, що набуває епідеміологічного значення. Це гостре отруєння токсичними продуктами горіння (ТПГ) за умови природних та антропогенних пожеж. В Україні щорічно реєструють більш ніж 50 тис. пожеж, у яких гине 4,5–5,0 тис. людей, з них до 20 % – діти. З них більш ніж 70 % – отруєні ТПГ. На одного загиблого припадає до 20–30 постраждалих з не смертельними отруєннями. Тому проблема вивчення механізмів токсичних нейропатій, що викликані ТПГ, і розробка ефективних засобів їх лікування та профілактики набувають першочергового значення.

Оскільки у складі ТПГ домінують ліпотропні компоненти (антипірени, барвники, пластифікатори, стабілізатори тощо), нами було висунуто робочу гіпотезу, що провідна роль у патогенезі гострих нейротоксикопатій може належати дисрегуляторним порушенням ліпідного обміну в головному мозку. Перш за все йдеться про дисфункцію метаболізму жирних кислот, які, як відомо, виконують не тільки енергетичні, але й сигнальні та управляючі функції в ЦНС.

Метою даного дослідження було вивчити вплив гострої інтоксикації ТПГ на вміст та співвідношення основних жирних кислот у головному мозку на експериментальних моделях для подальшої розробки профілактичних і лікувальних заходів.

Дослідження проведено на 52 безпородних щурах, яких було поділено на шість груп: 1–2 – інгаляція токсичними продуктами горіння полівінілхлоридного полімерного матеріалу в концентрації $1/20 CL_{50}$ з експозицією 30 хв при температурі 300 і 600 °С відповідно; 3-тя – внутрішньошлункове введення розчину хлориду кадмію в дозі 1 мг/кг; 4–5 – інгаляція ТПГ на фоні експозиції $CdCl_2$ за тими ж

умовами; 6-та – контроль. На 5 добу проводили забій тварин з урахуванням вимог біоетики. В гомогенатах тканин головного мозку, печінки, нирок, міокарда визначали вміст жирних кислот (ЖК) методом газорідної хроматографії на хроматографі "Кристаллюкс-4000". Результати обробляли методами варіаційного та кореляційного аналізу за програмами Microsoft Excel.

Всі досліджені фактори призводили до суттєвих змін вмісту ЖК у тканинах піддослідних тварин відносно контролю. Їх можна поділити на три групи: 1-ша – зміна сумарної кількості ЖК та їх основних класів (на 50–120 %) з максимумом у печінці (сума поліненасичених ЖК збільшувалась переважно під впливом ТПГ, тоді як пул мононенасичених ЖК – при дії ТПГ, що утворюються при температурі 300 °С); 2-га – міжорганний перерозподіл представників ЖК різних класів проявлявся по-різному під впливом окремих чинників (максимальні зміни у нирках під впливом Cd і в тканинах головного мозку – практично у всіх інших групах тварин); 3-тя – маркерні порушення співвідношення ω -6/ ω -3 ЖК, які є інформативними показниками ступеня хімічного мембранотоксикозу і дисрегуляторних порушень у ЦНС, найсуттєвіше змінювалися в тканинах головного мозку (майже у 2,5 раза) під впливом комбінації токсикантів, що кореспондується з найбільш ранніми ознаками нейротоксикозу (поведінкові реакції, оксидативний стрес).

Гострі токсикози викликають суттєві зміни у вмісті та співвідношенні широкого спектра ЖК у тканинах піддослідних тварин, що підтверджує їх визначальну роль у патогенезі патології хімічного генезу. Визначення якісних та кількісних змін цього важливого сегмента метаболізму є чутливим, інформативним маркером токсичних уражень, який має діагностичне і прогностичне значення.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ НА ПАРАМЕТРИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Актуальність проблеми пошуку вискоєфективних антигіпоксантів серед природних і синтетичних сполук зумовлена надзвичайною вагомістю гіпоксичного синдрому, що лежить в основі патогенезу різних захворювань і патологічних станів, у тому числі зумовлених впливом на організм екстремальних факторів зовнішнього середовища. У цьому відношенні проводили дослідження фармакологічних речовин, що можуть впливати на перебіг метаболічних процесів, змінювати чутливість життєво важливих органів і систем організму до нестачі кисню, покращувати засвоєння кисню і його надходження до тканин, регулювати і підтримувати оптимальний рівень компенсаторно-приспосувальних реакцій організму при кисневому голодуванні.

Тому метою даної роботи було провести пошук та дослідження ефектів дії таких препаратів – похідних тіазолідину, які мають широкий спектр біологічної активності при експериментальних моделях кисневого голодування.

Дослідження проводили на білих щурах масою 180–200 г, низькорезистентних до

гіпоксії. Розчини препаратів, похідних тіазолідину, вводили парентерально за 45 хв до впливу гіпоксичної гіпоксії (6000 м впродовж 60 хв). На кожному з етапів експерименту проводили аналіз варіабельності серцевого ритму з використанням кореляційних та спектрально-хвильових методів. Для цього здійснювали запис периферичного пульсу із застосуванням фотоплетизмографічного датчика неінвазивно на ненаркотизованих тваринах (М. Р. Гжегоцький та ін., 2008).

У дослідній групі з попереднім до дії гіпоксичної гіпоксії введенням препаратів спостерігали зниження ступеня симпатикотонії при відновленні активності автономного контуру щодо групи без корекції. Про це, зокрема, свідчить нормалізація рівня загальної потужності спектра, а також відновлення величин SDNN, CV. Загалом встановлено, що профілактичне використання похідних тіазолідину вірогідно модулює активність регуляторних систем різних рівнів, запобігаючи перенапруженню стресреалізуючих ланок, зумовлених гіпоксичною гіпоксією.

Т. В. Трегуб, А. Г. Відавська
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МКЛ № 1, ОДЕСА

ІНТЕГРАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МІНЕРАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Значна поширеність вірусних гепатитів в Україні є однією з найактуальніших проблем. Однак розроблені схеми лікування за протоколом, на жаль, не вирішують усі питання щодо цієї патології.

Метою даної роботи було оцінити лікувальний ефект хворих на хронічні вірусні гепатити В та С.

Проведено клінічне спостереження та комплексне обстеження 60 хворих на хронічні вірусні гепатити В та С віком від 18 до 50 років. Збудники інфекції ідентифікували за допомогою ПЦР та ІФА крові. Загальноклінічне обстеження хворих включало також загальнобіохімічне і стан SH- та SS-груп, НАД, НАДН. Хворих було поділено на дві когортні групи: 1-ша – пацієнти, які одержували базове лікування; 2-га – пацієнти, які, крім базової терапії, отримували лікувально-профілактичний мінеральний концентрат “Вита”, роз-

роблений на базі лікарського препарату “Намацит” (реєстр ЛЗ України, 1997; дозвіл МОЗ України №5.08.07/400 і 5.08.07/252-253).

Статистичну обробку проводили методом дисперсійного аналізу за допомогою стандартних пакетів програми “Statistica 5.5”.

Клінічне поліпшення стану хворих 1-ї групи спостерігалось на 7 добу, в 2-й групі – на 3 добу. Ефективність терапії, за показниками біохімічних даних, у 1-й групі становила 60 %, у 2-й – 83,3 %. При цьому в 2-й групі після лікування рівень показників кислотно-лужного балансу був практично нормальним. Застосування мінерального концентрату “Вита”, який має властивість інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу, значно покращує лікувальний ефект та зменшує окисну модифікацію тіолів в еритроцитах крові, яка виникає у хворих на хронічні гепатити.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ АРТИШОКУ НА СТАН КАЛЬЦІЄВО-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ЗА УМОВ ДІЇ НІТРИТІВ

На сьогодні актуальними залишаються медико-біологічні проблеми, пов'язані з надмірним надходженням нітратів та нітритів в організм людини з питною водою і продуктами харчування. Високоактивний нітрат-аніон швидко відновлюється в більш токсичний нітрит, який, у свою чергу, призводить до утворення ряду добре вивчених метаболітів (метгемоглобін, нітрозаміни тощо), які викликають відомі патологічні зміни в організмі. З літературних джерел та власних досліджень відомо, що за умов токсичної дії нітритів порушуються обмінні процеси у кістковій тканині, спостерігаються структурні зміни з розвитком дифузного компенсованого остеопорозу. У зв'язку з цим, важливим є пошук ефективних засобів корекції порушення кальцієво-фосфорного обміну за умов дії нітритів, зважаючи на зростання захворюваності населення, зокрема на остеопороз.

Метою даного дослідження було з'ясувати вплив препарату "Артишок екстракт-Здоров'я" (АЕЗ) на показники Са-Р обміну у тварин, які піддавались нітритній інтоксикації.

Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях (n=66) масою 180–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Нітритну інтоксикацію моделювали шляхом введення NaNO_2 в дозі $1/10 \text{ LD}_{50}$ з питною водою протягом 10 діб. Тварин поділили на три групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – інтоксиковані NaNO_2 ; 3-тя – інтоксиковані, які після завершення введення нітритів одержували АЕЗ. Кров забирали на 14-ту та 28-му доби після інтоксикації з дотриманням вимог біоетики. Вивчали активність лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатаз, рівень оксипроліну, Са, Mg та фосфатів у плазмі крові за уніфікованими методиками з використанням стандартних наборів реактивів. Результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Встановлено, що активність ЛФ в інтоксикованих щурів достовірно зменшувалась протягом всього періоду спостереження, найнижчий рівень відзначено на 28-му добу – у 2,6 раза нижче показників інтактних тварин. У групі щурів, які одержували АЕЗ, активність ЛФ достовірно не відрізнялась від значень інтактних тварин. Відомо, що активаторами ЛФ є іони Mg^{2+} . Концентрація магнію змінювалась таким чином: в уражених тварин 2-ї групи знижувалась на 50–56 %, а при застосуванні АЕЗ рівень Mg^{2+} залишався в межах значень інтактних. Активність КФ зростала у 2-й і 3-й групах тварин найбільшою мірою на 14-ту добу – в 1,8 та 1,4 раза відповідно; на 28-му добу в 2-й групі була у 2,2 раза вищою рівня інтактних ($p < 0,001$), тоді як у 3-й групі – в межах контрольних значень. Рівень оксипроліну в щурів, які отримували АЕЗ, достовірно не відрізнявся від показників інтактних, тоді як у тварин 2-ї групи зростав, зокрема, на 15 % на 14-ту добу. Щодо концентрації Са, то вона знижувалась на 10–17 % у тварин 2-ї групи, тоді як за умов корекції АЕЗ рівень Са залишався в межах контрольних значень протягом всього періоду спостереження. Рівень неорганічного фосфату підвищувався у віддалений період експерименту в 2-й і 3-й групах тварин на 20–30 % порівняно з контрольними значеннями.

Отже, нітритна інтоксикація викликає порушення Са-Р обміну, про що свідчать зниження концентрації у плазмі крові Са, Mg та зменшення активності ЛФ. Водночас спостерігаються зростання активності КФ, підвищення рівня фосфатів та оксипроліну. Застосування препарату "Артишок екстракт-Здоров'я" сприяє нормалізації показників Са-Р обміну, зокрема концентрації у плазмі крові Са, Mg, оксипроліну, активності лужної та кислої фосфатаз.

ВПЛИВ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ

Стеарат калію відносять до групи аніонних поверхнево-активних речовин (ПАР). Його використовують у виробництві мила, кремів для рук, піни для гоління та інших косметичних засобів. Маючи деяку хімічну спорідненість з відповідними компонентами мембран клітин людини та тварин, ці речовини при надходженні в організм накопичуються на клітинних мембранах і при досягненні відповідної концентрації можуть викликати порушення ряду важливих біохімічних процесів. Будучи місцем метаболізму хімічних сполук і біологічних компонентів, печінка особливо зазнає їх шкідливого впливу.

З метою гігієнічного дослідження впливу стеарату калію на організм піддослідних тварин ми вивчали обмін вуглеводів в організмі білих щурів. Для цього спектрофотометричним методом визначали вміст піровиноградної (ПВК) та молочної (МК) кислот у крові та печінці щурів.

Проведені дослідження показали, що введення стеарату калію в дозі 1/10 (800 мг/кг), 1/50 (160 мг/кг), 1/250 (32 мг/кг) від LD₅₀ призводило до підвищення вмісту ПВК і МК у крові, зменшення ПВК у печінці. Так, на 30-й день

від початку експерименту кількість ПВК у крові білих щурів 1-ї групи, порівняно з контролем, зросла на 90 %, 2-ї групи – на 51 %, 3-ї групи – на 16 %. Вміст МК у крові тварин також збільшився, хоча зміни мали недостовірний характер. Приріст показника в 1-й групі становив 13 %, в 2-й і 3-й групах – 7 %.

Кількість ПВК у печінці білих щурів на 30-й день від початку експерименту в 1-й групі зменшилася, порівняно з контролем, майже на 41 %, у 2-й – на 40 %, у 3-й – на 16 %. Вміст МК у печінці тварин 1-ї групи, порівняно з контролем, зріс на 99 %, 2-ї – на 96 %, 3-ї – на 65 %. Обидва показники в крові й печінці щурів 4-ї групи практично не відрізнялися від контролю.

Можна зробити висновок, що зазначені зміни, які розвиваються внаслідок впливу ПАР, є однією з причин і відображенням дисметаболических явищ, характерних для клітин організму в умовах токсичної дії ксенобіотиків. Динаміка змін концентрації ПВК і МК у крові й печінці піддослідних тварин мала різнонаправлений характер і залежала від кількості надходження стеарату калію в організм щурів.

І. М. Маланчин, О. А. Токарчук, Л. І. Романчук

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ КАЛЬЦІУ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Пізні гестози і сьогодні залишаються найтяжчими ускладненнями вагітності. Ми вивчали вплив препаратів кальцію на мінеральний гомеостаз у вагітних з преєклампсією (ПЕ), а також на можливість первинної профілактики гестозу. Під спостереженням перебували 60 пацієнок з преєклампсією різного ступеня тяжкості й 30 жінок з фізіологічною вагітністю. Визначали комплексометричним методом загальний та іонізований Са, неорганічний фосфор у сироватці крові, рівень екскреції кальцію та фосфору із сечею відносно екскреції креатиніну. Вагітним було призначено препарат "Кальцій-D₃ Нікомед" протягом 2 місяців до пологів. Відмічено статистично достовірне зниження загального Са і Р, іонізованого Са в крові, а також зростання Са і Р в сечі обстежених з ПЕ середнього і тяжкого ступенів порівняно з вагітними з гестаційною гіпертензією та преєклампсією легкого ступеня (p<0,05). Рівень загально-го Са у крові вагітних з ПЕ тяжкого ступеня зни-

звився в 1,15 раза, загального Р у крові – в 1,37 раза порівняно з вагітними контрольної групи. При дослідженні кальцієво-фосфорного гомеостазу можна припустити, що в здорових вагітних жінок він не зазнає зміни кількісних значень. Одночасно використання комбінованих препаратів кальцію та вітаміну D₃ після пологів сприяє позитивній динаміці показників, які вивчали. Так, концентрація кальцію збільшується на 18 %, фосфору – на 12 %.

Таким чином, у вагітних з пізніми гестозами відбуваються порушення у мінеральному обміні, збільшується ризик остеопенічних ускладнень. Це пов'язано з тяжкістю перебігу преєклампсії, тривалістю, вираженням метаболічних порушень, гіпоксією. Аргументом для призначення препаратів кальцію, особливо у випадках його низького харчового споживання, є зниження частоти гестозу і материнської смертності чи тяжкої патології.

ВПЛИВ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НА БІОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ТКАНИН І ОРГАНІВ ДОСЛІДНИХ ТВАРИН

Кадмій займає пріоритетне становище серед хімічних забруднювачів довкілля. Основними шляхами надходження його в організм є органи дихання та шлунково-кишковий тракт. Перебуваючи у плазмі крові в складі різних транспортних білків, кадмій поступово накопичується в тканинах, більшою мірою в печінці, нирках та кістках. Вступаючи в конкурентні взаємозв'язки з есенціальними двовалентними металами, блокуючи активні центри ферментів та зв'язуючись з тіоловими групами білків, кадмій чинить токсичний вплив на метаболічні процеси. У зв'язку з цим, актуальним є вивчення впливу кадмію на вміст біоелементів у тканинах і органах тварин.

Метою даного дослідження було з'ясувати вплив кадмієвої інтоксикації на вміст Са, Си та Zn в печінці, нирках та кістковій тканині дослідних тварин.

Експеримент проведено на білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких було поділено на дві групи: 1-ша – інтактні тварини, яким вводили фізіологічний розчин; 2-га – тварини, яким внутрішньом'язово вводили хлорид кадмію в дозі $1/10 LD_{50}$ протягом 10 днів. Забір матеріалу проводили на 1-шу, 14-ту, 28-му доби після завершення введення токсиканту. Концентрацію мікро- та макроелементів визнача-

ли в тканинах печінки та нирок атомно-адсорбційним методом. Порівняльний аналіз вмісту міді в тканинах нирок і печінки інтоксикованих щурів із вмістом її в аналогічних тканинах інтактних тварин показав, що рівень міді підвищувався в нирковій тканині на 1-шу добу в 2,6 раза, а на 28-му – у 2 рази. У печінці вміст міді зростав протягом всього експерименту, але найбільшою мірою на 28-му добу – в 1,7 раза. У стегнових кістках вміст міді зменшувався на 28–35 %. Аналізуючи вміст цинку, слід відмітити, що в печінці на 1-шу добу зафіксовано найвищий рівень цього елемента, а в пізній період експерименту – значне його зниження. У нирковій тканині теж спостерігали зростання вмісту цинку протягом всього експерименту, а у стегнових кістках – зниження на 20–25 %. Вміст макроелемента кальцію найбільше змінювався в печінці на 28-му добу, в нирковій тканині – на 1-шу і 28-му доби, а у стегнових кістках – на 28-му добу зменшувався на 28–30 %.

Проведені нами дослідження показують, що в організмі експериментальних тварин, уражених хлоридом кадмію, спостерігаються порушення мікро- та макроелементів, які мають важливе значення для регуляції метаболічних процесів у живих організмах.

ЗАСТОСУВАННЯ ПЕКТИНІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ СВИНЦЮ В УМОВАХ ВИРОБНИЦТВА

Серед широкого спектра профілактичних засобів, спрямованих на попередження шкідливого впливу важких металів на організм людини, важливого значення надають пектинам і препаратам на їх основі.

Метою даного дослідження було застосування пектин-вітамінного препарату (ПВП) для профілактики розвитку свинцевої інтоксикації у працівників підприємства з виробництва акумуляторів.

Обстежено 96 робітників основних професій акумуляторного виробництва. Контрольну групу склали працівники адміністрації цього підприємства (30 осіб). Дослідження проводили до та після пектинопрофілактики. Визначали вміст свинцю в крові та сечі атомно-абсорбційним методом. Гематологічні (вміст гемоглобіну, число еритроцитів з базофільною зернистістю і ретикулоцитів, лейкограма) та біохімічні (рівень Δ -амінолевулінової кислоти (Δ -АЛК) в сечі, загальний білок, SH-групи, церулоплазмін, фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза (Ф-1,6-ДФА), лужна фосфатаза (ЛФ), аспартат- і аланінамінотрансферази (АсАТ і АлАТ) в сироватці крові) показники визначали за загальновідомими методиками. Одноразова доза ПВП складала 1,0 г пектину 3–4 рази на день до їди протягом 4-х тижнів.

При обстеженні працівників до початку курсу профілактики було встановлено зміни окремих гематологічних і біохімічних показників у осіб основної групи порівняно з контрольною, які свідчили про професійну експозицію свинцем, зокрема підвищення вмісту свинцю в крові й сечі, зниження загальних SH-груп і активності церулоплазміну, достовірно зниження рівня гемоглобіну, збільшення числа еритроцитів з базофільною зернистістю.

В результаті приймання ПВП у працівників, порівняно з вихідними даними, мали місце підвищення в сироватці крові кількості загальних SH-груп (на 35 %), церулоплазміну (на 25 %), активності Ф-1,6-ДФА (на 66 %), пригнічення активності ЛФ (на 24 %), що свідчило про поліпшення процесів обміну речовин, функції серцево-судинної системи і печінки. У працівників нормалізувався морфологічний склад периферичної крові та знизилось число еритроцитів з базофільною зернистістю (на 76 %) порівняно з початковим рівнем.

На основі отриманих результатів рекомендовано періодичне проведення курсів пектинопрофілактики у працівників, які контактують зі свинцем, з метою зменшення надходження металу в організм, стимуляції його елімінації з депо та відновлення обмінних процесів.

ВИЗНАЧЕННЯ РЕФЕРЕНТНИХ ІНТЕРВАЛІВ ДЛЯ ОЦІНКИ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

Активність різних компонентів системи гемостазу може змінюватись у широких межах через генетичні особливості або екзогенну дію на організм. Тому нормальне функціонування системи гемостазу дуже умовне. При порушенні рівноваги навіть незначні, на перший погляд, патологічні зміни можуть викликати значну кровотечу або, навпаки, призвести до патологічного тромбоутворення.

Частіше діагноз пацієнту встановлюють під час аналізу клінічних та лабораторних даних. Багато компонентів системи гемостазу дуже лабільні, а на результати аналізів впливає безліч факторів. Тому в сумнівних випадках потрібно проводити дослідження з використанням різних методів та реагентів для визначення одного і того ж показника.

Велику роль у фізіології та патології гемостазу відіграють тромбоцити. Але методи, які використовують для діагностики судинно-тромбоцитарних порушень, не стандартизовані у зв'язку з великою варіабельністю.

Метою даного дослідження було встановити референтні значення індукованої агрегації тромбоцитів у вагітних жінок.

В дослідженні брали участь 25 умовно-здорових вагітних жінок з терміном вагітності 15–25 тижнів. Патологію гемостазу виключали під час проведення тестів коагулограми (АЧР, АЧТЧ, фібриноген, ТЧ, РКФМ) та збирання анамнезу. Агрегацію тромбоцитів визначали на агрегометрі ф.Солар (Білорусь), для активації тромбоцитів використовували реагенти фірми "Технологія – стандарт" (Росія): АДФ (2,5 мкм/л), адреналін (10,0 мкм/л), ристоцетин. Оцінювали максимальну агрегацію (МА, %), швидкість агрегації (%/хв), час агрегації (хв), кут нахилу кривої, час затримки реакції (Lag, с).

Найбільш стабільні результати отримано при індукції агрегації тромбоцитів АДФ та адреналіном ($\bar{X} \pm \sigma$): МА – (64,9±8,5), 73,1±6,9, швидкість агрегації – 38,7±9,9, 19,5±5,3, час агрегації 8,23±1,9, 9,25±1,04.

Найбільш варіабельні результати одержано під час проведення агрегації тромбоцитів з використанням ристоцетину як індуктора агрегації. Референтні інтервали агрегації тромбоцитів повинні бути розроблені в кожній лабораторії на групі умовно-здорових жінок з урахуванням терміну вагітності.

ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В ГОСТРИЙ ПЕРІОД НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В СЕРЦІ

Однією з найважливіших медико-соціальних проблем сьогодення є патологія серцево-судинної системи. Наукові дослідження переконливо показують, що ліпідний механізм пошкодження кардіоміоцитів відіграє важливу роль у патогенезі всіх патологічних процесів у міокарді, а особливо тих, що супроводжуються пошкодженням і деструкцією серцевого м'язу. Саме тому своєрідним індикатором інтенсивності патологічних процесів у міокарді є концентрація продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в умовах патології, зокрема при гіпоксії, ішемії, некротичних процесах у міокарді, активність антиоксидантної системи відображає адекватність компенсаторно-приспосувальної реакції тканини на нагромадження перекисних метаболітів. Тому нашим завданням було також вивчення потужності антиоксидантного захисту міокарда шлуночків.

В експерименті на статевозрілих та старих щурах обох статей досліджували особливості

процесів ліпопероксидації та активність антиоксидантної системи (АОС). Некротичний процес у міокарді викликали введенням адреналіну. Порівняння даних показників у тварин різної статі довело, що інтактні особини за рівнем продуктів ПОЛ та активністю АОС не відрізнялися. Введення адреналіну в кардіотоксичній дозі зумовило перебудову функціонування системи про- та антиоксидантів у гострий період у тварин обох статей даних вікових груп. Однак більш інтенсивне та прогресуюче нагромадження продуктів ліпопероксидації в міокарді шлуночків статевозрілих самців свідчило про більшу вразливість міокарда тварин цієї статі до патогенного впливу адреналіну. В свою чергу, нижча активність АОС у щурів-самців відображала меншу здатність системи антиоксидантів до швидкого та адекватного за силою захисту міокарда в даних умовах. У старих тварин ця відмінність між самцями і самками знівелювалася.

Л. Б. Романюк, С. І. Климнюк, О. Б. Кучмак, О. Й. Дронова, В. П. Борак
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ГРВІ У ДІТЕЙ

У структурі дитячої захворюваності респіраторній патології відводять провідне місце. Середня захворюваність у світі, за даними ВООЗ, складає близько 2 випадки в рік на кожного жителя планети. На частку ГРВІ припадає понад 90 % інфекційних захворювань людини.

Метою даного дослідження було проаналізувати випадки призначення антибактеріальних препаратів дітям з ГРВІ, виходячи з клініко-епідемічних особливостей перебігу хвороби.

Аналіз історій хвороби показав, що 77,7 % пацієнтів призначали антибактеріальні засоби, в основному цефалоспоринового ряду, макроліди, напівсинтетичні пеніциліни, які мають широкий спектр дії. Відмічали окремі випадки призначення грамоксу, роваміцину, макропену, максипену, цефпіраму, цефтиризину. Цефалоспорины призначали у 48 (65,6 %) випадках, далі за поширеністю застосування ідуть захищені пеніциліни – 15 (20,5 %) та макроліди –

3 (4,1 %). Ускладнений перебіг ГРВІ мав місце у 23 дітей (24,5 %). Таким чином, лише у третині дітей з ГРВІ були безумовні показання до призначення антибіотикотерапії внаслідок розвитку ускладнень бактеріальної етіології. У 27 (37,0 %) пацієнтів антибактеріальні препарати використовували в перші дні в комплексі лікування ГРВІ при відсутності будь-якої соматичної патології, що могла б обтяжити перебіг гострого процесу. Серед них лише 7 (9,6 %) дітей були віком до одного року.

Отже, при ГРВІ призначення дітям антибіотиків повинно бути строго аргументованим. Для підвищення ефективності терапії ГРВІ слід у комплекс діагностичних заходів включити вивчення мікробного пейзажу рото- та носоглотки і визначення чутливості до антибіотиків виявлених мікроорганізмів. Особливо це стосується дітей, які часто хворіють та отримують амбулаторне лікування.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Згідно із сучасними уявленнями, в розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) суттєве значення має підвищення активності симпатoadренало-вої та реніангінтензинової систем (РАС). Високоєфективними препаратами, що впливають на останню, є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Метою даної роботи було оцінити клінічну ефективність препарату "Моексиприл" у хворих на гіпертонічну хворобу. Вивчали вплив препарату на артеріальний тиск (АТ), серцеву гемодинаміку, клінічні симптоми та небажані події, що виникали під час лікування.

Під наглядом перебували 20 хворих на ГХ 2 стадії віком 35–65 років з тривалістю захворювання 8–15 років. Проводили комплексне загальноклінічне обстеження. У 7 пацієнтів було виявлено супутню хронічну ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруги, у 4 – постінфарктний кардіосклероз, у 15 – електро- або ехокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, у 12 – ознаки ураження судин очного дна.

Моексиприл призначали в дозі 7,5 мг на добу протягом 2-х тижнів. Аналіз показників АТ після 2-х тижнів лікування хворих низився: САТ – з (176,3±1,4) до (152,4±1,6) мм рт. ст., ДАТ – з (102,5±1,6) до (91,3±2,3) мм рт. ст.

($p < 0,001$). Вплив моексиприлу на показники серцевої гемодинаміки, які вивчали за даними ЕХГ, виявив тенденцію до зменшення розмірів лівого шлуночка та незначне зростання фракції викиду. Кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка зменшився на (8,3±3,1) мл, кінцевосистолічний об'єм – на (5,1±2,3) мл, фракція викиду збільшилась на (4,8±2,3) %. При лікуванні хворих моексиприлом протягом 2-х тижнів відмічали також позитивні зміни з боку скарг хворих – зменшились головний біль, задишка, біль у серці.

У кожному випадку лікування моексиприлом не було припинення через небажані події. У 2 хворих зареєстровано головний біль, у 2 – сухий кашель, який самостійно припинився через 3 дні. На фоні лікування були відсутні негативні зміни показників загального аналізу крові, сечі, рівнів електролітів, креатиніну в крові та параметрів ЕКГ.

Дослідження клінічної ефективності одного з представників інгібіторів АПФ – моексиприлу у хворих на ГХ показало, що препарат є ефективним антигіпертензивним засобом, який блокує ангіотензинперетворюючий фермент протягом 24 год і має позитивний вплив на клінічні прояви хвороби, артеріальний тиск та серцеву гемодинаміку.

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВИХ МЕХАНІЗМІВ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ ДІЇ СПОЛУКИ ВО-60

Проблема болю займає одне з пріоритетних місць у сучасній медицині та є предметом широкомасштабних мультидисциплінарних досліджень. Це пов'язано з тим, що феномен болю являє собою багатофакторний процес, в якому беруть участь рецептори і нейротрансмітери центральної та периферичної нервової системи. Окрім того, відчуття болю формується на основі тісної взаємодії ноцицептивної та антиноцицептивної систем, що вимагає ретельного дослідження можливих механізмів знеболювальної дії потенційних аналгетичних засобів.

Тому метою даного фрагмента дослідження було встановити можливі механізми знеболювальної дії речовини ВО-60, вивчення якої проводили на моделі термоподразнення хвоста щурів ("tail flick").

Досліджувані лікарські препарати, сполуки ВО-60 чи фізіологічний розчин (контрольна група) вводили одноразово внутрішньошлунково (у комбінаціях спочатку вводили лікарський препарат, а через 20 хв – розчин речовини ВО-60). Больовий поріг реєстрували у вихідному стані та через кожні 30 хв упродовж 5 год експерименту.

Перш за все було досліджено можливий вплив речовини ВО-60 на опіатні рецептори, який показав, що на фоні введення налоксона дослідна речовина проявила майже таку ж

аналгетичну активність, як і при моно введенні, що дозволило зробити висновок про відсутність впливу речовини ВО-60 на опіатні рецептори. Аналогічним чином досліджено вплив сполуки ВО-60 на адренергічну, ГАМК-ергічну, дофамінергічну, катехоламінергічну та ГАМК-ергічну системи з використанням препаратів, що стимулюють чи блокують зазначені рецептори: клофеліну, пропроналолу, феназепаму, аміназину та накому відповідно. Однак, як і у випадку з налоксоном, на фоні введення всіх вищевказаних лікарських засобів зниження аналгетичної активності дослідної речовини не зафіксовано. Враховуючи відсутність будь-якого впливу речовини ВО-60 на всі перелічені вище рецептори, для подальших досліджень було обрано ніфедипін, що, як відомо, є антагоністом нікотинових рецепторів. При використанні такої комбінації аналгетична активність речовини ВО-60 знизилась на 30–40 % вже через 1,5 год спостереження. Отримані дані вказують на ймовірний афінітет сполуки ВО-60 до нікотинових рецепторів, а також на модулюючу роль кальцію в аналгезії, індукованій досліджуваною сполукою.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження, встановлено вірогідний механізм дії речовини ВО-60, що, можливо, реалізується завдяки взаємодії останньої з нікотиновими рецепторами.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КРІОАКТИВОВАНОГО ПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ НА СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ТВАРИН ПРИ ГІПОКІНЕТИЧНОМУ СТРЕСІ

Відомо, що при стресах різного походження виникають глибокі порушення процесів аеробного гліколізу (окиснювального фосфорилування) зі зменшенням вмісту в крові та тканинах основної макроергічної сполуки – АТФ, а також субстратів і продуктів її перетворення. Останнє призводить до мобілізації всіх енергетичних ресурсів клітин, органа або системи, в цілому до інтенсифікації енергопродукції з наступним розвитком енергодефіциту.

Метою даної роботи було вивчити вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на стан енергетичного обміну в щурів з гіпокінетичним стресом.

Отримані результати свідчать про те, що формування гіпокінетичного стресу супроводжувалось суттєвим та вірогідним зниженням концентрації АТФ й АДФ з підвищенням вмістом АМФ у мозку тварин протягом усього дослідження. Курсове призначення кріоактивованого порошку аронії чорноплідної в дозі 149 мг/кг протягом 10 діб значною мірою попереджува-

ло порушення в системі аденолових нуклеотидів, що проявлялось практично повним відновленням рівня АТФ та АДФ на тлі зменшення інтенсивності утворення і накопичення АМФ, проявляючи досить виражену і стабільну енергозберігаючу дію. Важливо зазначити, що ефективність референтного препарату “Фенібут” (25 мг/кг) була значно меншою відносно досліджуваного порошку.

Слід звернути увагу на те, що кріоактивований порошок аронії чорноплідної сприяв також вірогідному відновленню основних показників енергетичного стану, таких, як енергетичний потенціал, енергетичний заряд, термодинамічний контроль дихання, коефіцієнт порівняння та індекс фосфорилування.

Таким чином, курсове застосування кріоактивованого порошку аронії чорноплідної проявляє виражену енергозберігаючу дію, що робить перспективним подальше вивчення досліджуваного препарату як потенційного стреспротектора.

М. І. Марущак, Г. Г. Габор, М. І. Куліцька

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ВМІСТ ІМУНОГЛОБУЛІНУ А В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ

У нормі лімфоїдний апарат бронхоальвеолярного дерева представлений як специфічними, так і неспецифічними ланками імунної системи. До гуморальних факторів місцевого захисту відносять імуноглобуліни класів А, М, G, які у сироватці крові опосередковано вказують на стан локальної імунної системи.

Метою даної роботи було дослідити рівень Ig A в крові лабораторних тварин при HCl-індукованому гострому ураженні легень (ГУЛ). Для дослідження вибрали нейтрофілозалежну експериментальну модель ГУЛ з інтратрахеальним введенням 30 статевозрілим щурам-самцям гідрохлоридної кислоти, рН 1,2, в дозі 1,0 мл/кг на вдиху. Кров для дослідження брали з порожнини серця через 2, 6, 12 і 24 год експерименту.

Встановлено, що вміст Ig A у тварин з ГУЛ достовірно зростав ($p < 0,01$) уже на 2 годині експерименту на 65,38 % відносно даних контролю, а через 6 год рівень даного показника

збільшився на 23,72 % проти попередньої дослідної групи ($p < 0,05$) і вдвічі стосовно даних контрольної групи. Потрібно зауважити, що, хоча й вміст Ig A через 12 і 24 год був вірогідно вищим контролю, проте статистично не відрізнявся від даних попередніх експериментальних груп.

Відомо, що в бронхах є плазматичні клітини, що продукують Ig A. При інтратрахеальному введенні гідрохлоридної кислоти відбувається токсичний вплив як на верхні відділи дихальних шляхів, так і на периферичні відділи легень із розвитком системної запальної реакції, що опосередковано зумовлює зростання імуноглобулінів класу А у периферичній крові.

Внаслідок дисбалансу в імунній системі відбувається надмірне продукування активних метаболітів кисню, що може мати руйнівний вплив на епітеліоцити й інші клітини легеневої тканини, що є одним з основних факторів тяжкості захворювань органів дихання.

АРОНІЯ ЧОРНОПЛІДНА ЯК ДЖЕРЕЛО СТВОРЕННЯ БЕЗПЕЧНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

Як відомо, токсичні гепатити посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності шлунково-кишкового тракту, особливо в промислово розвинутих регіонах країни, яким, безумовно, є Донбас. Саме тому питання щодо пошуку, створення та дослідження нових гепатопротекторів не втрачає актуальності, незважаючи на досить широкий арсенал лікарських засобів вказаної направленості дії на фармацевтичному ринку України.

Важливо також відзначити, що, на думку більшості дослідників, пошук високоефективних гепатопротекторів слід проводити перш за все серед сполук з найбільшою безпечністю для хворого. Це є актуальним ще й з точки зору функції, яку виконує печінка, а саме її детоксикуючих властивостей. Саме вищезазначене і є підставою для пошуку високоефективних гепатопротекторів серед лікарської рослинної сировини як потенційно безпечної сировини.

Доведено, що дія високоефективних гепатопротекторів повинна бути направлена на нормалізацію метаболічних процесів у печінці, підвищення її стійкості до патогенних впливів, а також відновлення її структури. Тобто можна впевнено стверджувати, що гепатопротекторну дію тією чи іншою мірою проявляють лікарські засоби, що покращують метаболічні процеси в організмі, пригнічують перекисне окиснення ліпідів, проявляють антигіпоксичну дію, захищають мітохондріальні та мікросомальні ферменти від пошкодження, сповільнюють синтез колагену та підвищують активність колагенази тощо.

На фармацевтичному ринку України серед гепатопротекторів рослинного походження

провідне місце посідають препарати на основі сировини, виділеної з розторопші плямистої, фармакологічні властивості якої забезпечують флавоноїди силімарин, силібінін, силідіанін, силікрестин. Решта препаратів рослинного походження не було широко впроваджено в клінічну практику.

З огляду на вищезазначене, метою даної роботи було оцінити гепатопротекторні властивості горобини чорноплідної при токсичному ураженні печінки. Кріоактивований порошок аронії чорноплідної вводили перорально в дозі 257 мг/кг з лікувально-профілактичною метою протягом 10 днів. Дослідження виконували в динаміці: через 7 та 14 днів від моменту моделювання патологічного стану. Для оцінки функціонального стану печінки в сироватці крові визначали активність АлАТ і АсАТ як параметрів цитолізу, лужної фосфатази як маркера холестази, а також показники білкового та ліпідного обміну для оцінки синтетичної функції печінки.

Доведено, що курсове використання порошку з плодів аронії чорноплідної вірогідно покращує показники функціонального стану печінки при тетрахлорметановому гепатиті, сприяючи пригніченню активності індикаторних ферментів, зниженню рівня білірубину, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності на тлі підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності та стимуляції синтезу сечовини і білка.

Наведені дані переконливо свідчать про перспективність подальшого дослідження аронії чорноплідної як потенційного високоефективного та безпечного гепатопротектора.

ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Вільнорадикальне окиснення – це важливий і багатогранний біохімічний процес перетворення кисню, ліпідів, нуклеїнових кислот, білків та інших сполук під дією вільних радикалів, а перекисне окиснення ліпідів та білків – один з його наслідків. Клітинні відповіді на оксидативний стрес багатогранні, найбільш значні з них – активація генів проліферації, генів апоптозу, експресія цитокінів, пошкодження ДНК та цитотоксичність. Ініціація окиснювальної модифікації білків (ОМБ) є небезпечною ланкою токсичного пошкодження клітин через інактивацію цитоплазматичних ферментів та мембранних іонних насосів із наступним запуском різноманітних механізмів руйнування клітин.

Тому метою даного дослідження було вивчити інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків у щурів за умови експериментального гепатопульмонального синдрому (ГПС). Досліди проводили на 24 безпородних щурах-самцях масою 200–230 г. Експериментальну модель ГПС було створено шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальшого її пересічення скальпелем. На 31 добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим

наркозом. Дослідженню підлягали плазма крові та гомогенат легень. У щурів на 31 добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки ОМБ зазнала виражених змін. Концентрація альдегідо- і кетонпохідних нейтрального та основного характеру достовірно збільшувалася, порівняно з контрольною групою щурів, на 70 та 89 % для ОМБ₃₇₀ і ОМБ₄₃₀ в плазмі крові й аналогічно на 105 і 138 % в гомогенаті легень. Підвищення інтенсивності ОМБ, ймовірно, зумовлене зниженням активності специфічних протеаз та активності системи антиоксидантного захисту, особливо ферментів першого ряду, які здатні знешкоджувати активні форми кисню, що і є безпосередніми ініціаторами перекисного окиснення білків. Адаже у процесах ОМБ важлива роль належить гідроксильному радикалу, причому супероксид-аніон і кисень підсилюють його дію, зумовлюючи агрегацію і фрагментацію білкових молекул.

Отже, у щурів з експериментальним ГПС, поряд з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів, спостерігається достовірне підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків, особливо за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру.

ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

В останні роки з'явилися дані, що вказують на обов'язковий розвиток зсувів імунної відповіді організму при гострому ураженні підшлункової залози за рахунок підсилення механізмів неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді організму.

Метою даного дослідження було вивчити зміни стану гуморальної ланки імунної системи в організмі білих щурів за умов змодельованого кріогенного ураження підшлункової залози

Для дослідження використали 40 білих щурів масою 180–185 г. Поділ тварин: інтактна група – 10 голів; група з експериментальним панкреатитом – 30 голів. Виводили щурів з експерименту на 2, 7, 14 доби. Панкреатит моделювали згідно з методикою С. О. Шалімова (1989). Концентрацію імуноглобулінів А, М, G (Ilgg А, М, G) досліджували турбодиметричним методом із застосуванням наборів реактивів "Humap" (Німеччина), концентрацію

циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методикою Ю. Я. Гриневич (1981).

У тварин з експериментальною патологією виявлено достовірне зростання концентрації Ig А на 2, 7 і 14 доби експерименту (в 1,9, 1,8 та 1,5 раза відповідно) порівняно з інтактними щурами. Концентрація Ig М збільшувалась на 14 добу експерименту у 2,3 раза, тоді як на 2 і 7 доби знижувалась в 1,1 та 1,2 раза відповідно порівняно з контрольними тваринами. У 3,4, 3,7 та 1,5 раза підвищувалась концентрація Ig G на 2, 7 і 14 доби спостереження. Концентрація ЦІК достовірно зростала (у 4,4, 3,7 та 1,9 раза) в динаміці експерименту.

Результати проведених досліджень вказують на те, що експериментальне ураження підшлункової залози супроводжується суттєвим дисбалансом синтезу основних класів імуноглобулінів залежно від динаміки розвитку патологічного процесу.

Д. В. Козак

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ І ЛЕГЕНЬ В ДИНАМІЦІ ПОЛІТРАВМИ

Дослідження патогенезу тяжкої травми є актуальною проблемою сьогодення. До одного з ключових її механізмів належить інтенсифікація вільнорадикального окиснення. Порушення балансу про- й антиоксидантів в органах травмованого організму відносять до важливих чинників розвитку поліорганної недостатності.

Метою даної роботи було з'ясувати прооксидантно-антиоксидантний баланс тканини печінки і легень у динаміці політравми.

В експериментах на білих нелінійних щурах моделювали політравму (Д. В. Козак, 2011). У гомогенаті печінки і легень визначали антиоксидантно-прооксидантний баланс за співвідношенням: активність каталази/вміст ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів (А. П. Левіцький и соавт., 2006). Величину антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) встановлювали через 2 год і на 1, 3 й 7 доби після політравми.

Результати досліджень показали, що у тканині легень через 2 год АПІ зменшувався сто-

совно інтактних тварин на 24,2 %, на 1 добу – на 38,6 %, на 3 добу – на 65,5 %, на 7 добу – на 55,4 %. У тканині печінки АПІ в інтактних тварин на 46,7 % був вищим, ніж у тканині легень. Через 2 год після травми він на 10,6 % збільшувався, проте в подальшому значно знижувався: на 1 добу – на 59,3 %, на 3 добу – на 62,0 %, на 7 добу – на 48,0 %.

Отримані результати свідчать про те, що антиоксидантний потенціал печінки інтактних тварин істотно вищий, ніж легень. В умовах травми через 2 год антиоксидантно-прооксидантний баланс у печінці зростає, тоді як у легенях стрімко знижується. На 3–7 доби він залишається стабільно низьким як у легенях, так і в печінці.

Таким чином, у патогенезі політравми важливу роль відіграє зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік прооксидантів, що вказує на доцільність застосування антиоксидантів у комплексній корекції політравми.

СПЕКТРАЛЬНИЙ СКЛАД ПОЛЯРИЗОВАНОЇ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ ПРОБІОТИКІВ ЯК ВИРАЖЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Анізотропні властивості мікроорганізмів природно залишилися збереженими у похідному біотехнологічному продукті у вигляді субстрату з властивостями пробіотика. Оптична активність біомакромолекул останніх проявляється, як відомо, здатністю до випромінювання в оптичному діапазоні спектра в результаті збудження флуоресценції поляризованим світлом.

З метою вивчення шляхів реалізації в макроорганізмі біотичних властивостей пробіотика, не вдаючись до складних біохімічних досліджень метаболічного процесу, проведено дослідження спектрального складу поляризованої флуоресценції таких пробіотиків, як "Ветом", виготовлений на основі *Bac. Subtilis* у РФ (Новосибірськ), а також продукти молочнокислого походження у вигляді кефіру ("тібетський молочний гриб") та вірменський препарат "Наріне" – ацидофільна форма лактобактерину.

Характерно, що продукти пробіотичної дії на основі субтильної палички (ветом) і ацидофільних молочних бактерій (наріне) пройшли етап біотехнологічної обробки у вигляді ліофілізації, тоді як так званий "тібетський молочний гриб" взято у нативній формі як суміш молочнокислих паличок, оцтовокислих бактерій, дріжджових грибів та ароматостворювальних мікроорганізмів.

Об'єктом дослідження вказані пробіотики взято через приблизно однакову антимікотичну активність, зокрема відносно спор і гіф маловивченого гриба з родини слизювиків – імовірного збудника хвороби моргелонів – *Dictyostelium discoideum*.

Встановлено принципові відмінності спектрального складу поляризованої флуоресценції вказаних пробіотиків, які полягають у наявності двох максимумів інтенсивного світіння пробіотика "Наріне", а саме при 530 і 630 нм, притаманних висвічуванню ДНК і РНК відповідно. Аналогічним виявився розподіл спектра флуоресценції субтильної палички. Натомість для спектрального складу "тібетського молочного гриба" у вигляді нативного кефіру характерним виявився лише один максимум, властивий світінню ДНК (530 нм).

Всебічний аналіз особливостей спектрального складу поляризованої флуоресценції вказаних пробіотиків вимагає подальшого поглибленого вивчення, але вже тепер можна зазначити перспективність вказаного методичного підходу як для вирішення проблемних питань направленої корекції мікробіоценозу людини, так і розвитку вискоєфективних контрольованих біотехнологій.

РОЗВИТОК ІМУНОКОМПЛЕКСНИХ ПОРУШЕНЬ У ГОСТРУ ФАЗУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

Згідно з досягненнями сучасної імунології, одним з основних передбачуваних механізмів пошкодження при патологічних ураженнях різного генезу є утворення імунних комплексів (ІК). При відкладанні таких імунних комплексів у судинах мікроциркуляторного русла активується система комплементу, що індукує комплементозалежну цитотоксичність лімфоцитів. Визначення рівня ІК корисне в моніторингу лікування ряду захворювань. Проблемі правильної інтерпретації імунологічних даних, а також диференційно-діагностичній цінності визначення вмісту імунних комплексів присвячена невелика кількість робіт, а отримані дані суперечливі.

Метою даного експериментального дослідження було з'ясувати динаміку утворення імунних комплексів у білих щурів при змодельованому стрептозотоциновому ураженні підшлункової залози.

Дослідження виконано на білих щурах масою 180–190 г, яких утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. Всі дослідження проведено з дотриманням Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними (Київ, 2002). Експериментальне стрептозотоцинове ураження підшлункової залози в щурів викликали шляхом однократного інтраперитонеального введення пре-

парату "Стрептозотцин" у дозі 60 мг/кг маси тіла тварини. Для експерименту відбирали тих тварин, у яких рівень глікемії перевищував 12 ммоль/л впродовж трьох наступних днів. Через 3, 7 та 14 діб з моменту стрептозотоцинового ураження підшлункової залози тварин виводили з експерименту шляхом кровопускання в умовах тіопентал-натрієвого знеболювання. Вміст ЦІК визначали за методикою Гриневича та співавт. (1981).

Результати проведеного дослідження показали, що у крові щурів з експериментальним стрептозотоциновим діабетом встановлено істотне статистично достовірне підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів порівняно з аналогічним показником у групі інтактних тварин ($(171,3 \pm 0,8)$ ум. од., тобто у 2,2 раза більше від контрольного показника на 3 добу від початку експерименту; $(163,1 \pm 0,9)$ ум. од. – у 2,2 раза більше на 7 добу експерименту та $(168,2 \pm 1,3)$ ум. од. – у 2,2 раза більше від контрольного показника на 14 добу експерименту при $(78,1 \pm 0,8)$ ум. од. у контрольних тварин відповідно).

Наведені результати експериментального дослідження свідчать про виникнення імунно-комплексного ураження судин гемомікроциркуляторного русла при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті.

РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Метою даного дослідження було вивчити вплив модуляторів синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази рексоду на рівень стабільного метаболіту оксиду азоту (NO) нітрит-аніона (NO_2^-) у сироватці крові, печінці та нирках білих щурів-самців при гострому панкреатиті.

Піддослідних тварин поділили на шість груп: 1-ша – контроль (несправжньооперовані тварини); 2-га – тварини з гострим панкреатитом (ГП); 3-тя і 4-та – ГП+аміногуанідин (10 мг/кг) та ГП+L-аргінін (25 мг/кг); 5-та і 6-та – ГП+рексод+аміногуанідин та ГП+рексод+ L-аргінін відповідно.

При ГП встановлено зростання рівня NO_2^- у сироватці крові (на 57, 67 і 144 %), гомогенатах тканини печінки (на 21, 12 і 62 %) та нирок (на 110, 123 і 162 %), відповідно, на 1-шу, 2-гу і 7-му доби дослідження. На фоні введення селективного інгібітора індукцибельної NO-синтази аміногуанідину зареєстровано зниження вмісту NO_2^- у сироватці крові (на 25, 31 і 33 %), печінці (на 15, 7 і 29 %) та нирках (на 37, 30 і 42 %) відповідно до термінів дослідження. При визначенні рівня NO_2^- на тлі введення прекурсора оксиду азоту L-аргініну відмічено достовірне зростання цього показника у сироватці крові (на 24 і 34 %, відповідно, на 1-шу і 2-гу доби експерименту), печінці (на 14, 31 і 18 %) та нирках (на 23, 56 і 60 %) порівняно з показниками тварин із ГП. При поєднаному введенні рексоду та інгібітора iNOS аміногуа-

нідину встановлено достовірне зниження вмісту NO_2^- у сироватці крові (на 16, 36 і 29 %), печінці (на 11, 12 і 25 %) та нирках (на 20, 20 і 45 %) у 1-й, 2-й та 3-й терміни дослідження порівняно з групою щурів із ГП. На фоні комбінованого введення попередника синтезу NO L-аргініну та препарату рекомбінантної СОД спостерігались зростання в гомогенатах печінки концентрації NO_2^- на 8 % через 2 доби після моделювання ГП та зниження на 10 % у 3-й термін дослідження. Встановлено збільшення вмісту NO_2^- у сироватці крові (на 17, 23 і 15 %) та нирках (на 24, 34 і 31 %) відповідно до термінів дослідження порівняно з контрольною патологією.

Отже, при гострому панкреатиті спостерігається збільшення рівня нітрит-аніона у тканині печінки, нирок та сироватці крові, яке опосередковано свідчить про стимуляцію синтезу оксиду азоту при цій патології, що є одним із факторів активації процесів вільнорадикального окиснення, інгібування тканинного дихання мітохондрій через підсилення утворення високоагресивного пероксинітриту. Під впливом попередників (інгібіторів) синтезу оксиду азоту відбувається пропорційне підвищення (зниження) у досліджуваних тканинах вмісту його стабільного метаболіту, яке свідчить про те, що визначення цього показника може слугувати об'єктивним критерієм змін синтезу оксиду азоту в організмі.

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНЕ ТА ІМУНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА ОПІКОВУ ХВОРОБУ

Одними із важливих процесів, що визначають активність, ступінь та прогноз розвитку дистрофічно-запального процесу в пародонті, є мінеральний обмін та здатність імунної системи до адекватної відповіді на антигенну стимуляцію.

З метою доповнення і розширення патогенетичної терапії захворювань пародонта засобами остеотропної та імуномодуючої дій проведено клініко-лабораторне обстеження 108 хворих на опікову хворобу. Визначено пародонтологічний статус, показники кальцієво-фосфорного обміну та місцевий гуморальний імунітет.

Проведений аналіз структури захворювань пародонта показав, що у хворих на опікову хворобу найрозповсюдженішим ураженням пародонта був генералізований пародонтит, який виявлено у 77 (71,3 %) обстежених. У 20 (18,5 %) осіб було діагностовано хронічний гінгівіт, з них у 18 (16,6 %) – хронічний катаральний, у 2 (1,9 %) – гіпертрофічний. Хронічний перебіг генералізованого пародонтиту виявлено в 20 (18,5 %), загострений – у 57 (52,7 %) обстежених. Клінічно здорові тканини пародонта були лише у 8 (7 %) хворих.

За результатами біохімічного дослідження ротової рідини встановлено достовірне підвищення вмісту кальцію – ($2,03 \pm 0,15$) ммоль/л порівняно з контролем або 176,71 % від контролю ($p < 0,05$), та зниження вмісту неорганічного фосфату – ($4,89 \pm 0,16$) ммоль/л або ($81,1 \pm 2,6$) % від контролю ($p < 0,05$).

Достовірне підвищення у ротовій рідині рівня секреторного sIgA – в 1,22 раза ($p < 0,05$) та лізоциму – в 1,56 раза ($p < 0,01$), порівняно з показниками групи контролю, має компенсаторно-захисний характер у відповідь на персистенцію патогенної мікрофлори зубної бляшки і свідчить про напруженість місцевого імунітету порожнини рота.

Отже, для прискорення регресії запально-дистрофічних змін пародонта, корекції порушень гуморального ланцюга імунітету та поліпшення репаративних процесів у тканинах пародонта доцільно диференційовано застосувати препарати остеотропної та імуномодуючої дій в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ

Дослідженню показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту відводиться важлива роль для оцінки тяжкості перебігу політравми (В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев, 2008).

Метою даної роботи було вивчити динаміку показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в умовах політравми.

Політравму моделювали на нелінійних білих щурах за методикою Д. В. Козак (2011). В гомогенаті печінки встановлювали вміст ТБК-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази на 1, 3 і 7 доби після політравми.

Результати показали, що у тканині печінки вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ істотно зростає: на 1 добу – в 2,03 раза, на 3 добу – в 2,54 раза, на 7 добу – в 1,87 раза, що виявилось

статистично достовірно більшим, ніж у контрольній групі. Активність СОД зазнавала коливальних відхилень у динаміці посттравматичного періоду: на 1 добу вона в 1,24 раза зростала, на 3 добу, навпаки, в 1,11 раза зменшувалася, на 7 добу істотно не відрізнялася від контролю. Динаміка активності каталази була іншою. На 1 добу після політравми вона в 1,21 раза зменшувалася й поступово підвищувалася до рівня здорових тварин на 7 добу.

Отримані результати свідчать про те, що в умовах політравми суттєво інтенсифікуються процеси вільнорадикального окиснення. Відмічаються порівняно незначні відхилення показників ферментативної антиоксидантної системи СОД і каталази, які на 7 добу повертаються до рівня інтактних тварин, проте не здатні компенсувати перекисне окиснення ліпідів, спровоковане політравмою.

І. Б. Привроцька, О. С. Покотило¹

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ПУЛЮЯ¹

ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ БАД “АЛЬФА+ОМЕГА”

Метаболізм ліпідів являє собою складну багатофункціональну систему з багатьма інтегральними зв'язками регуляції. Динаміка молекулярних змін у складі ліпідів плазми крові слугує інформативним критерієм глибини патологічного процесу в організмі. Гострий панкреатит досить часто супроводжується вторинним ураженням інших органів, перш за все печінки, яка є основним і найактивнішим органом метаболічних перетворень ліпідів. Це, у свою чергу, призводить до порушення ліпідного профілю в організмі. У ряді досліджень показано, що парентеральна терапія гострих панкреатитів з використанням омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) призводила до покращення гістопатологічних та біохімічних показників хвороби шляхом інгібування синтезу простагландинів (E_2 і $F_1\alpha$), зниження процесів перекисного окиснення ліпідів, посилення синтезу ейкозаноїдів, які мають протизапальну дію.

Метою даного дослідження було встановити можливість корекції БАД “Альфа+омега” (джерело ПНЖК родини ω -3) порушень ліпідного профілю в крові та печінці білих щурів у динаміці перебігу гострого L-аргінінового панкреатиту (ГАП).

Одноразове інтраперитонеальне введення L-аргініну в дозі 4 г/кг у 2 мл фізрозчину білим щурам призводило до зростання вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеролів, холестеролу, вільних жирних кислот у плазмі крові та печінці статевозрілих білих щурів-самців у динаміці розвитку ГАП з 1-ї до 7-ї доби експерименту. Проте найбільші відхилення у показниках ліпідного профілю спостерігалися через 3 доби від моделювання ГАП. Встановлено, що найбільш ефективно корекція порушень ліпідного профілю у плазмі крові та печінці щурів спостерігається після введення БАД “Альфа+омега” впродовж 7 діб від моделювання ГАП.

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ПЕРВИННІЙ ПОДАГРІ

Метод ентеросорбції знаходить все більше застосування в лікуванні гострих та хронічних захворювань, що супроводжуються ендогенною інтоксикацією. Цей метод приваблює високою терапевтичною ефективністю та простотою використання. На даний момент розроблені, досліджені та впроваджуються у клінічну практику ентеросорбенти нового покоління. Особливе місце серед них займає ентеросорбент дезінтоксуючої дії “Ентеросгель” (гідрогель метилкремнієвої кислоти).

Ендогенну інтоксикацію часто пов'язують з утворенням середньомолекулярних речовин пептидної природи – перекисних продуктів. Тому метою даного дослідження було визначити рівень маломолекулярного діальдегіду (МДА), який вважають маркером процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на первинну подагру, та оцінити динаміку цього показника при застосуванні ентеросорбенту “Ентеросгель” у комплексному лікуванні даної патології. Для досягнення поставленої мети нами було обстежено

19 хворих на первинну подагру. Всі хворі були чоловіками віком від 48 до 67 років (середній вік – $58 \pm 4,8$). Вміст МДА в сироватці крові визначали методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаріашвілі за допомогою тіобарбітурової кислоти.

В результаті проведених досліджень було виявлено, що при госпіталізації в лікарню рівень МДА в сироватці крові хворих у середньому перевищував норму від 5,1 до 2,7 раза (в середньому в 3,6 раза) порівняно з нормою і становив $(5,456 \pm 0,606)$ мкмоль/л ($p > 0,01$). Після курсу приймання ентеросорбенту впродовж 10 днів у добовій кількості 45 г відмічалось зменшення вмісту показника в середньому в 1,7 раза, він дорівнював $(3,181 \pm 0,986)$ мкмоль/л, хоча ще дещо перевищував норму.

Таким чином, ентеросорбент “Ентеросгель” бажано рекомендувати для використання в комплексній терапії первинної подагри, оскільки цей препарат сприяє зменшенню в організмі хворих продуктів метаболізму та імунних комплексів.

Н. В. Флекей, В. А. Кондратюк, О. В. Лотоцька, О. М. Сопель, П. П. Флекей

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

КОМБІНОВАНА ДІЯ ІОНІВ НАТРІЮ І КАДМІЮ НА ОРГАНІЗМ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН

В останні десятиріччя кадмій став одним із широко розповсюджених забруднювачів навколишнього середовища та найбільш небезпечних токсикантів. Він надходить в організм людини з різних джерел, включаючи повітря, їжу і воду.

Метою даного дослідження було вивчити комбіновану дію різних концентрацій іонів натрію і кадмію у питній воді. Стан змін в організмі піддослідних щурів вивчали шляхом оцінки стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ферментів внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту (СОД) і циркулюючих імунних комплексів у крові.

При споживанні води з підвищеним вмістом іонів натрію активність СОД зростала паралельно кількості іонів натрію у воді. При вмісті натрію у питній воді 200 мг/дм^3 активність СОД, порівняно з контролем, зросла майже в 3 рази. Однократне введення хлориду кадмію в дозі $1/20$ від LD_{50} призводило до підвищення активності ферменту. У тварин, які споживали воду з вмістом натрію 200 мг/дм^3 протягом 30 діб,

після внутрішньошлункового введення кадмію активність СОД зросла ще в 2,8 раза за рахунок екзогенної інтоксикації. За тих же умов вміст дієвих кон'югатів у в плазмі крові був майже у 3 рази вищим, ніж у тварин контрольної групи, що можна пояснити не тільки утворенням вільних радикалів, але і зміною активності таких антиоксидантів, як каталаза (КА). При споживанні води з вмістом іонів натрію 20 мг/дм^3 концентрація КА була на рівні контролю, а при споживанні води з концентрацією натрію 200 мг/дм^3 – більше ніж у 2 рази перевищувала контрольний показник. При споживанні питної води з концентрацією іонів натрію 200 мг/дм^3 і кадмію спостерігалось підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові білих щурів практично в 3,5 раза.

Одержані результати свідчать про те, що при введенні в шлунок теплокровних тварин субтоксичних доз кадмію на фоні споживання води з концентрацією іонів натрію 200 мг/дм^3 підвищується токсична дія допорогових доз кадмію.

РОЗВИТОК ПЕРЕДДІАБЕТИЧНОГО СТАНУ НА ФОНІ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ДІЄТИ

На сьогодні, згідно з висновком експертів ВООЗ, у світі спостерігається епідемія цукрового діабету. Одним з факторів ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) є ожиріння, основною причиною якого є енергетичний дисбаланс між калоріями, які споживає людина, та калоріями, які вона витрачає. При ожирінні спостерігаються непросте збільшення маси жирової тканини та ендокринно-метаболічні зміни, одночасно проявляється імунна дисфункція.

Метою даної роботи було дослідити вплив висококалорійної дієти (ВКД) на фізіологічні параметри щурів, вміст глюкози (Г) і глікозильованого гемоглобіну (ГГ) в крові та структурні параметри імунної системи.

Дослідження проводили на білих щурах масою 210–215 г. Упродовж першого тижня всі тварини отримували стандартну їжу "Purina rodent chow" і воду ad libitum. На 8-й день щурів рандомізовано було поділено на дві групи. Тварини 1-ї (контрольної) групи протягом наступних 10 тижнів отримували стандартну їжу і воду ad libitum; тварини 2-ї групи перебували на ВКД (дієта #С 11024, Research Dietes, New

Brunswick, NJ), створеній для індукції ожиріння в мишей. Щоденно контролювали споживання корму, раз на тиждень щурів зважували, визначали концентрацію Г та вміст ГГ у крові. В лімфоїдних органах визначали кількість клітин, відсоток та загальну кількість лімфоцитів, органний індекс.

Встановлено, що ВКД #С 11024, на відміну від мишей, у щурів не викликала ожиріння. Індекс маси тіла в кінці експерименту склав $(0,63 \pm 0,01)$ г/см² у щурів контрольної групи та $(0,61 \pm 0,01)$ г/см² у щурів дослідної групи. У тварин, які перебували на ВКД, рівень Г та ГГ у крові зростав у 2,5 і 8,9 раза відповідно, маса селезінки зменшувалася на 12 %, органний індекс селезінки залишався в межах контрольних величин, кількість спленоцитів знижувалась з $4,5 \times 10^7$ у контролі до $3,3 \times 10^7$ у експериментальних тварин. Тимус впродовж експерименту зазнав інволюції, пов'язаної з віком щурів.

Таким чином, ВКД призводила не тільки до розвитку переддіабетичного стану в щурів, але і до таких змін у селезінці, що свідчать про послаблення функціонування імунної системи.

НОВІ МЕТОДИ ВІДБОРУ ТОКСИЧНИХ НАНОЧАСТИНОК ІЗ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ ПОДАЛЬШОГО ВИВЧЕННЯ ЇХ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

Виробничий пил є одним з основних факторів, який призводить до виникнення професійних захворювань дихальної, а також серцево-судинної систем. Пил складається з частинок різної дисперсності, зокрема з так званих наночастинок, які мають розміри, менші 100 нм.

Доведено, що наночастинок певних речовин можуть завдати серйозної шкоди здоров'ю людини. Саме тому гігієністи приділяють велику увагу дослідженню впливу наночастинок на організм. Однак сьогодні існує ряд труднощів у гігієнічних дослідженнях в цьому напрямку.

У зв'язку з цим, нами було розроблено новий метод відбору токсичних наночастинок із навколишнього середовища для подальшого вивчення їх впливу на організм людини.

У розробленому нами способі наночастинок з навколишнього середовища попередньо проходять через фільтр, що має пори, менші

100 нм. Таким чином, мікрочастинок аерозолю, більші від цього діаметра, затримуються на фільтрі, а наночастинок, розміри яких менші 100 нм, потрапляють в еластичну посудину. Після завершення відбору наночастинок у камеру вводять летку, безпечну для організму піддослідних тварин речовину. Подальший етап дослідження полягає у почерговому нагріванні та охолодженні посудини з леткою речовиною та наночастинками. При нагріванні летка речовина випаровується, змішується з наночастинками, які є ядрами конденсації. При охолодженні утворюються краплі конденсату, які збирають у посудину.

Утворену суспензію можна використовувати для перорального, внутрішньовенного введення та нашкірної аплікації піддослідним щуром з метою дослідження впливу наночастинок на їх організм та окремі органи і системи.

Л. О. Пацкань

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

СТАН ФЕРМЕНТНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ ПОПЕРЕДНЬОГО ВВЕДЕННЯ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ НАТРІЮ НІТРИТУ

Парацетамол (ацетамінофен) є одним з найбільш вживаних медикаментозних середників в Україні та світі, який вважається найбільш безпечним серед обширної групи засобів з анальгетичною/антипіретичною дією. Разом з тим, відомо, що передозування, а також застосування його за дії ряду провокуючих чинників можуть викликати некротичні зміни в печінкових клітинах. Зважаючи на це, ми поставили собі за мету вивчити вплив парацетамолу на тлі попереднього введення нітритів на стан ферментної ланки антиоксидантної системи, позаяк токсичне ураження парацетамолом спричиняє активацію вільнорадикальних.

Гостре токсичне ураження білих щурів-самців масою 180–200 г викликали шляхом внутрішньошлункового введення субстанції парацетамолу в дозі 1250 мг/кг у вигляді суспензії у 2 % розчині крохмалю протягом 2-х діб. Перед цим тваринам вводили натрію нітрит в дозі 25 мг/кг внутрішньошлунково протягом 7-ми діб.

Нами встановлено, що попереднє 7-денне введення натрію нітриту призводить до потенцію-

вання токсичної дії парацетамолу на показники ферментної ланки антиоксидантної системи. Зокрема, активність супероксиддисмутази в крові на 1-шу добу становила 87,2 % від аналогічного показника тварин з парацетамоловим ураженням, а до 5-ї доби вона ще більше знижувалась – 86,2 % від аналогічного показника. Ще більшого пригнічення зазнавала аталазна активність крові і становила на 1-шу добу 41,7 % від показників тварин з токсичним ураженням парацетамолом, хоч до 5-ї доби цей показник відновився і не був статистично значущим. Аналогічних змін зазнавала концентрація основного антиоксиданта плазми крові – церулоплазміну. Вона достовірно знижувалась і становила, відповідно, 86,6 і 90,7 % на 1-шу і 5-ту доби від аналогічного показника тварин, яким моделювали гостре ураження парацетамолом.

Таким чином, попереднє введення тваринам натрію нітриту потенціює негативний вплив парацетамолу на показники ферментної ланки антиоксидантної системи.

ОСОБЛИВОСТІ БІЛКОВОГО СКЛАДУ ПЛАЗМИ КРОВІ У СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ УРАЖЕННІ ТОКСИНАМИ БІЛДОЇ ПОГАНКИ

Токсини білдої поганки (аматоксини та фалотоксини) належать до надзвичайно сильних отрут. Враховуючи відсутність специфічних антидотів до них, лікування цих отруєнь залишається важливою проблемою, яка продовжує привертати увагу дослідників як в експериментальних, так і в клінічних аспектах. Тяжкий клінічний перебіг отруєнь білдою поганкою (БП) зумовлений гепатонефротичною її дією і супроводжується глибокими порушеннями обміну речовин на всіх рівнях організму. Як відомо, одним із важливих показників стану обміну речовин в організмі тварин є білковий склад крові.

Враховуючи вищесказане, метою даної роботи було дослідити вміст загального білка та його фракцій у сироватці крові статевозрілих щурів при отруєнні токсинами БП.

Дослідження проводили на нелінійних статевозрілих (дорослих) білих щурах-самцях віком 8–10 міс. і масою 150–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Моделлю токсичного ураження печінки слугувала інтоксикація тварин екстрактом БП. Отруєння тварин здійснювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення їм екстрактів БП (Н. Wieland, R. Hallermayer, 1941) в дозі 85 мг/кг маси тіла ($1/2 LD_{50}$). Евтаназію щурів проводили шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом через 6, 24 та 72 год після отруєння з подальшим вилученням печінки та забором крові. Дослідження виконували згідно з правилами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Результати досліджень піддавали статистичному аналізу (Е. В. Гублер, 1978). Достовірність отриманих результатів визначали, застосовуючи t-критерій Стьюдента. Білково-утворювальну функцію печінки оцінювали за концентрацією загального білка в плазмі крові біуретовим методом і вмістом білкових фракцій сироватки крові методом електрофоретичного розділення на агарозі.

При аналізі лабораторних показників було отримано такі результати.

Вміст загального білка в плазмі крові щурів контрольної групи становив $(70,36 \pm 1,9)$ г/л. Досліджено, що отруєння токсинами БП призводило до вираженого змен-

шення концентрації загального білка у плазмі крові через 6, 24 та 72 год з моменту введення отрути – на 11,54, 28,04 і 31,87 % відносно інтактних тварин ($p < 0,05$).

Вміст альбуміну в плазмі крові інтактних тварин становив $(52,21 \pm 0,8)$ % і достовірно знижувався через 6, 24 та 72 год після ураження БП – на 17,46, 34,62 і 37,68 % ($p < 0,05$) відповідно.

Концентрація α_1 - та α_2 -глобулінів також лінійно знижувалась протягом дослідження, причому максимальні її зміни спостерігались через 72 год після інтоксикації і становили $(4,19 \pm 0,1)$ та $(6,53 \pm 0,19)$ %, що, відповідно, на 25,47 і 29,13 % менше від рівня інтактних тварин.

Щодо β - та γ -глобулінів, то їх вміст достовірно підвищувався через 6, 24 та 72 год після ураження БП порівняно з контролем ($p < 0,05$), причому максимальні зміни γ -глобулінів спостерігались через 24 год після інтоксикації $((30,54 \pm 0,23) \%)$, що, відповідно, в 2,0 рази більше від рівня інтактних тварин.

Вказані зміни свідчать про те, що токсичне ураження організму тварин БП призводить до пригнічення синтезу білків гепатоцитами печінки, що проявляється вираженою гіпопротеїнемією, а також диспротеїнемією, яка виражається так званім білковим коефіцієнтом (відношенням між кількістю альбумінів і сумою глобулінів). Під час проведення досліджень було відмічено, що в уражених щурах відбувається різке зменшення білкового коефіцієнта порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення функцій печінки.

Результати дослідження свідчать про те, що у відповідь на патологічний процес в організмі, спричинений аманіта-фалюїдиною інтоксикацією в уражених тварин, вміст γ -глобулінів у крові значно збільшився відносно інтактних (гіпергаммаглобулінемія), що вказує на синтез імунних білків – імуноглобулінів, які забезпечують гуморальний захист організму.

Отже, отруєння білдою поганкою призводить до виражених порушень білкового обміну в статевозрілих тварин, що проявляються гіпопротеїнемією, диспротеїнемією за рахунок зменшення вмісту фракції альбумінів та зростання β - і γ -глобулінів.