

- Г. 56, №3. — С. 64—66.
14. Патент України №6752 от 29.12.1994 г. "4-(N-бензил)аминокарбонил-1-метилперидиний йодид — обезболивающее средство с интерферонгенными, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. Тринус Ф.П., Даниленко В.Ф., Бухтиарова Т.А. и др. // "Промислова власність" — Бюлл. №8. — С. 25—26.
 15. Рао Ч.Н.Р. Электронные спектры в химии // Под ред. Я.М.Варшавско-го. — М.: Мир, 1964. — 204 с.
 16. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии. — Л.: Химия, 1985. — 248 с.
 17. Таранова Н.П., Говорова Л.В. Микрометод определения общих липидов в лимфоцитах и другом биологическом материале // Вопр. мед. химии — 1987. — №2. — С. 132—136.
 18. Фролов В.М., Терюшин В.О., Бухтиарова Т.А. та ін. Ефективність нового українського препарату амизон при хронічному токсичному гепа-титі та його вплив на показники пероксидації ліпідів і систем антиоксидантного захисту // Ліки. — 2000. — №5. — С. 3—5.
 19. Lowry O.H., Rozenbrogh N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurements with Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — V. 193, №2. — P. 265—275.
 20. Bode J. On the reaction of fluorescamine with chromosomal proteins // Anal. Biochem. — 1979. — V. 99, №2. — P. 274—280.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА СТРУКТУРНУЮ МОДИФИКАЦИЮ ИЗОЛИРОВАННЫХ МЕМБРАН ЭНДОПЛАЗМАТИЧНОГО РЕТИКУЛУМА ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Ю.И. Губский, А.Г. Горюшко, Н.В. Литвинова, Р.Г. Примак, В.Ф. Даниленко, Н.М. Курская, Т.Н. Куропова, А.Н. Величко

Дестабилизация мембран эндоплазматического ретикулума печени крыс в условиях интоксикации тетрахлорметаном (накопление продуктов ПОЛ, снижение заряда поверхности, ослабление белково-липидного контакта, нарушение процессов синтеза белка и фосфолипидов и др.) частично устраняется в результате внутрибрюшинного введения животным соединения ПВ-4 и амизона — производных пиридинкарбонновых кислот. Обсуждается механизм корректирующего действия изучаемых соединений.

EFFECTS OF SOME DERIVATIVES OF PYRIDINE CARBONIC ACIDS ON STRUCTURAL MODIFICATION OF ISOLATED MEMBRANES OF ENDOPLASMIC RETICULUM OF RAT LIVER AT TETRACHLOROMETHANE INTOXICATION

Yu.I. Gubski, A.G. Goryushko, N.V. Litvinova, R.G. Primak, V.F. Danilenko, N.M. Kurskaya, T.N. Kurapova, A.N. Velichko

Destabilization of membranes of endoplasmic reticulum of rat liver at intoxication with tetrachloromethane (accumulation of LP products, decrease of surface charge, weakening of protein-lipid contact, disturbance of the processes of protein and phospholipid synthesis, etc.) was partially eliminated following intraperitoneal administration of combination of PV-4 and amyzone, which are derivatives of pyridine carbonic acids. The mechanism of correcting the effects of the studied compounds is discussed.

УДК: 577.156+612.015.3:615.916'1

ВПЛИВ ПЕПТИДНИХ ФРАГМЕНТІВ ГЕМОГЛОБІНУ НА ПЕРОКСИДАЦІЮ В КРОВІ ПРИ СВИНЦЕВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Т.М. Запорожець, к.б.н., О.І. Цебржинський, к.б.н.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Пептидергічна регуляція займає чільне місце в організмі та інтенсивно вивчається. Зокрема приділяють увагу органоспецифічним низькомолекулярним пептидним комплексам [7]. Виявилось, що ці комплекси мають захисну дію по відношенню до розвитку пероксидації та гіперкоагуляції при інтокси-

кації фторидом натрію, тетрахлорметаном, етиленгліколем [4—6]. Вірогідно, що деякі компоненти пептидних комплексів утворюються лімітованим протеолізом [5]. Не виключно, що при внутрішньосудинному гемолізі протеїнази крові можуть здійснювати лімітований протеоліз гемоглобіну. Біологічна активність

фрагментів гемоглобіну при інтоксикаціях потребує досліджень.

Солі свинцю мають певну тропність до системи крові: скорочують життя еритроцитів, гальмують синтез гему, блокуючі порфобіліногенсинтетазу — дельта-амінолевулінатдегідратаза та α -ланцюгів гемоглобіну [1]. Прооксидантно-антиоксидантна система також відчуває вплив іонів свинцю [10]. Солі свинцю зв'язують сульфгідрильні групи, гальмують пентозо-фосфатний шлях, знижують рівень відновленого глутатіону, сприяють утворенню тілець Гейнца [12], зменшують активність супероксиддисмутази та церулоплазміну у крові, підвищують вміст заліза у печінці [13].

Метою роботи є дослідження впливу пептидних комплексів, отриманих з гемоглобіну, на стан пе-

Вплив пептидного комплексу гемоглобіну на пероксидацію крові при свинцевій інтоксикації

Показники	Інтактні тварини	Контрольні тварини	Дослідні тварини
Фагоцитарний індекс	38,75±0,43	26,26±0,76 $p_1 < 0,01$	39,50±2,02 $p_2 < 0,01$
НСТ-тест, індекс	1,29±0,02	0,88±0,01 $p_1 < 0,01$	1,23±0,10 $p_2 < 0,01$
Метгемоглобін, г/л	0,09±0,01	0,14±0,04 $p_1 < 0,05$	0,12±0,01 $p_2 < 0,05$
ЛПНЩ+ЛПДНЩ, г/л	1,16±0,08	0,47±0,06 $p_1 < 0,01$	0,53±0,06 $p_2 < 0,01$
ДієнілПНЩ+ЛПДНЩ Мкмоль/л	22,47±1,16	22,72±0,50	24,28±0,51
МДА-О, мкмоль/л	4,51±0,64	6,21±0,13 $p_1 < 0,05$	4,04±0,09 $p_2 < 0,05$
МДА-1,5 мкмоль/л	5,34±0,54	8,93±0,32 $p_1 < 0,01$	8,01±1,27
Приріст МДА, мкмоль/л	0,73±0,01	2,77±0,07 $p_1 < 0,01$	4,00±1,67
СГЕ, %	3,37±0,29	2,74±0,09 $p_1 < 0,1$	2,48±0,27
СОД, од. акт.	0,75±0,04	1,15±0,02 $p_1 < 0,05$	0,83±0,02 $p_2 < 0,05$
Каталаза, од. акт	2,08±0,03	1,47±0,05 $p_1 < 0,05$	1,12±0,15 $p_2 < 0,05$
Церулоплазмін, мг/л	65,72±1,79	65,88±0,92	67,26±2,70

Примітка: p_1 — у порівнянні з інтактними тваринами, p_2 — порівняння досліда з контролем.

роксидації при свинцевій інтоксикації.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 29 морських свинках обох статей масою 400–420 г. Тварин поділили на три групи: інтактну (10), контрольну (9), дослідну (10). Мурчак контрольної групи отримували регос 4% розчин ацетату свинцю з розрахунку 60 мг/кг маси тіла на добу на протязі 27 днів; в останні 7 діб їм внутрішньом'язово вводили 0,2 мл 0,9% апірогенного розчину хлориду натрію. Мурчак дослідної групи також отримували 27 днів ацетат свинцю в дозі 60 мг/кг на добу, але в останні 7 днів інтоксикації їм внутрішньом'язово вводили пептидний комплекс, добутий з гемоглобіну, у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу у 0,2 мл фізіологічного розчину.

Пептидні фрагменти гемоглобіну були отримані шляхом ферментативного гідролізу. Вибір дози препарату був аналогічний іншим органоспецифічним пептидним комплексам [3, 4]. При виборі дози ацетату свинцю виходили з того, що мурчак середньостійкі до сатурнізму [2].

Результати та їх обговорення

При свинцевій інтоксикації порівняно з даними інтактних тварин вміст метгемоглобіну в еритроцитах збільшився на 56%, фагоцитарна активність як і прояв дихального вибуху нейтрофілів знизилася на 32%, у 2,5 рази знизився вміст атерогенних ліпопротеїдів у сир-

ватці крові, концентрація дієнових кон'югатів атерогенних ліпопротеїдів не змінилася, вихідна концентрація ТБК-реагуючих оксисполук (продуктів-пероксидації) крові підвищилася на 38%, після інкубації крові у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині вміст ТБК-реагуючих продуктів підвищився в 1,7 рази, а приріст МДА за 1,5 год. інкубації збільшився у 4 рази, рівень гемолізу перекисної природи дещо знизився, активність СОД підвищилася у 1,5 рази, активність каталази зменшилася на 30%, вміст церулоплазміну не змінився. Слід відмітити, що в умовах зниження вмісту ЛПНЩ та ЛПДНЩ незмінність рівня дієнів у цих атерогенних ліпопротеїдах вказує на збільшення концентрації первинних продуктів пероксидації.

Введення пептидних комплексів, що отримані ферментативним гідролізом гемоглобіну, сприяло нормалізації фагоцитарної та оксидативної активності нейтрофілів, дещо знизило величини МДА-0, та МДА-1,5, активність СОД; вміст метгемоглобіну, атерогенних ліпопротеїдів, церулоплазміну, гемоліз еритроцитів не змінювалися, збільшився приріст МДА за час інкубації та зменшилася активність каталази в порівнянні з величинами контрольної групи.

При свинцевій інтоксикації зниження фагоцитарної активності вказує на функціональну недостатність нейтрофілів, а послаблення прояву дихального вибуху нейтрофілів може бути пов'язано з недостатністю активності цитохрому

v245 (НАДФН-оксидази) внаслідок гальмування іоном двошвалентного свинцю синтеза гему. Можливо припустити, що свинцева інтоксикація сприяла елімінації старих та пошкоджених еритроцитів з експресією антигену старіючих та пошкоджених клітин, при цьому з кісткового мозку вийшли молоді еритроцити без цього антигену, що спричинило зниження фагоцитарної активності та підвищило резистентність еритроцитів до перекисного гемолізу.

Таким чином, при свинцевій інтоксикації оксидативна активність нейтрофілів не є джерелом активних форм кисню, що ініціює пероксидацію у крові. Відомо, що 0,5% гемоглобіну окислюється за фізіологічних умов у метгемоглобін з утворенням супероксиданіонрадикала. Відновлює гемоглобін гемвістка метгемоглобінредуктаза, підвищення вмісту метгемоглобіну вказує на пригнічення активності цього ферменту (при недостатності тіолових антиоксидантів і активності пентозофосфатного шляху [12], що продукує НАДФН), можливість генерації супероксиданіонрадикала гемоглобіном, як це показано для міоглобіну [11]. Слідуючим джерелом активних форм кисню в еритроцитах є продукція перекису водню супероксиддисмутазою в умовах підвищення активності цього субстратіндуцибельного ферменту [10] при зниженні активності гемвісткої каталази. Реакції між іонами заліза та перекисом водню дають гідроксилрадикал, що ініціює пероксидацію та

сприяє збільшенню вмісту її продуктів у вигляді дієнових кон'югатів атерогенних ліпопротеїдів та оксисполук, що реагують з ТБК-реактивом. Підвищення приросту МДА вказує на ослаблення антиоксидантного захисту крові. Таким чином, свинцева інтоксикація сприяє посиленню продукції активних форм кисню, підвищенню рівня пероксидації та зниженню антиоксидантного захисту крові.

Введення пептидного комплексу, що отриманий ферментативним гідролізом гемоглобіну, сприяло нормалізації функціонального стану нейтрофілів, посилює антиоксидантну недостатність, яка виявилася у підвищенні відсотку прироста МДА за час інкубації. Деяке зниження вмісту продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до та після інкубації крові вказують на ослаблення перокси-

дації, мабуть за рахунок виходу молодих та стабільних еритроцитів з кісткового мозку.

Таким чином, введення пептидного комплексу гемоглобіну дослідним тваринам суттєво не впливало на процеси перекисного окислення ліпідів, але нормалізувало функціональну активність фагоцитів крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Вредные вещества в промышленности. — Т. 3. — Л.: Химия, 1977. — 608 с.
3. Запорожець Т.М. Функціональні зміни в системі еритрона тварин і людини при променевому ураженні і їхня корекція поліпептидним біорегулятором, виділеним з еритроцитів / Автореф. ... к.б.н. — Сімферополь, 1993. — 15 с.
4. Звягольська І.Н., Катрушов А.В., Пархоменко В.К., Мищенко В.П., Цебржинский О.И. Влияние комплексов пептидов из печени на состояние гемостаза и пероксидации в условиях интоксикации тетрахлорметаном // Научный вестник Тюменского государственного университета. — 1998. — №3. — С. 16–20.
5. Кайдашев І.П. Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів-цитомедінів // Фізіол. журн. — 1994. — Т. 40, №1. — С. 51–63.
6. Катрушов О.В. Використання органоспецифічних поліпептидних препаратів для експериментальної терапії патологій, викликаних пошкоджуючими факторами навколишнього середовища / Автореф. ... д.м.н. — Київ, 1995. — 38 с.
7. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — С-Петербург, 1996. — 71 с.
8. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині / Під ред. Катрушов О.В., — Полтава, 1997. — 271 с.
9. Справочник по функциональной диагностике / Под. ред. акад. АМН СССР проф. И.А. Кассирского. — М.: Медицина, 1971. — С. 236–243.
10. Цебржинский О.И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса / Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. — Полтава, 1992. — С. 120–155.
11. Giulivi C., Cadenas E. Heme protein radicals: formation, fate, and biological consequences // Free Radical Biology and Medicine. — 1998. — V. 24, №3. — P. 401–407.
12. Lachant Neil A., Tomoda Akio, Tanaka Kouichi. Inhibition of the phosphen phosphate shunt by lead: a potential mechanism for hemolysis in lead poisoning // Blood. — 1984. — V. 63, №3. — P. 518–524.
13. Mylroie A.A., Collins H., Hill G., Austin L.R. Altered activity of erythrocyte superoxide dismutase and ceruloplasmin in rats ingesting lead acetate // Trace Subst. Environ. Health. 16. Columbia, Miss., 1982. — P. 305–310.

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ ГЕМОГЛОБИНА НА ПЕРОКСИДАЦИЮ В КРОВИ ПРИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Т.Н. Запорожец, О.И. Цебржинский

У морских свинок, получавших ацетат свинца (60 мг/кг в сутки) 27 дней, усилились процессы пероксидации в крови и ослабилась антиоксидантная защита. Инициация пероксидации связывается с увеличением продукции метгемоглобина и увеличением активности супероксиддисмутазы при снижении активности каталазы. Введение комплекса пептидов (1 мг/кг в сутки в последние 7 дней интоксикации), полученных ферментативным гидролизом гемоглобина, способствовало нормализации функциональной активности нейтрофилов.

THE INFLUENCE OF HEMOGLOBINE PEPTIDE FRAGMENTS UPON THE PEROXIDATION IN BLOOD AT SATURNIUS INTOXICATION

T.N. Zaporozhets, O.I. Tsebrzhinsky

Guinea pigs who received lead acetate (60mg/kg per day) during 27 days had the increased processes of blood peroxidation and the decreased antioxidant defence. The peroxide initiation is connected with the increase of methemoglobin production and the superoxidisutasa activity increase at catalasa activity decrease. The introduction of peptide complex (1 mg/kg per day during the last 7 days of intoxication) received by hemoglobine ferment hydrolysis promotes the normalizing neutrophile functional activity.