

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК: 616.127-018:57.086.3: 616.12-008.331.1:57.084

Загородний М.І.¹,
Стежка В.А.²,
Москаленко В.В.¹

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СИСТЕМУ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

² Державна установа «Інститут медицини праці НАМН України»

Ключові слова: вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів, тіотриазолін, щурі, спонтанна артеріальна гіпертензія

В останні роки значно зріс інтерес як експериментаторів, так і клініцистів до метаболічних фармакологічних препаратів, що зумовлено широким спектром їхньої біологічної активності. Зокрема, завдячуючи незначній загальній токсичності, метаболічні лікарські засоби можна застосовувати в більш широко варіюючих дозах. Використання цієї групи медикаментів сприяє підвищенню адаптаційних можливостей організму [4,9,16,17]. Значний теоретичний і практичний інтерес для експериментальної і клінічної фармакології має впровадження в медичну практику нового оригінального вітчизняного препарату метаболічної природи тіотриазоліну (ТТАЗ). Наявність в хімічній структурі сірки, триазолових кілець і метильної групи спричиняє прояви різнобічної його фармакологічної активності [3,9,15]. В той же час, вплив ТТАЗ на активність системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ВРПОЛ) у організмі щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) не досліджувався.

Мета роботи – дослідити особливості впливу ТТАЗ на систему ВРПОЛ у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на 33 щурах з вихідною масою тіла 200–230 г у зимовий період року (листопад – січень), який характеризується низькою сезонною активністю системи ВРПОЛ і відносною функціональною перевагою у регулюванні окислювального гомеостазу системи антиоксидантного захисту (АОЗ)

організму та супроводжується низьким стаціонарним рівнем вільнорадикальних реакцій [11]. Щурі були розділені на наступні три групи: 1. Контрольні нормотензивні щурі лінії WKY (9 особин). 2. Контрольні щурі зі САГ (16 особин). 3. Дослідні щурі зі САГ, які отримували протягом 90 днів ТТАЗ у дозі 50 мг/кг разом з їжею (8 особин). Протягом експерименту щурів утримували в клініці для експериментальних тварин на стандартному харчовому раціоні в умовах вільного доступу до їжі і води. Тварин виводили з експерименту декапітацією під легким ефірним інгаляційним наркозом, дотримуючись правил гуманного поводження з лабораторними тваринами. Для дослідження забирали змішану артеріально-венозну кров, тканину печінки та міокарда на льодову баню.

Активність системи ВРПОЛ досліджували у змішаній артеріально-венозній плазмі крові та гомогенатах тканини печінки і міокарда. Для цього використовували реєстрацію спонтанного (СХЛ) та Fe^{2+} -індукованого надслабкого їхнього світіння (хемілюмінесценції) за допомогою хемілюмінометра ХЛМІЦ-01 [12,13].

Зразки плазми крові для дослідження отримували шляхом змішування у скляних пробірках 0.2 мл артеріально-венозної крові після декапітації з 9.0 мл калійного фосфатного буферного розчину для хемілюмінесценції (розведення 1:46) для попередження її згортання. Склад буферного розчину: 100 ммоль КСl, 20 ммоль $KH_2PO_4 \cdot 7H_2O$. Величи-

ну рН 7.4 доводили, відповідно, 0.1 N розчином КОН, або 0.1 N розчином НСІ. Пробірки центрифугували 15 хвилин при 3000 хвилина-1 для відокремлення формених елементів крові від плазми, після чого плазму крові у повному об'ємі переносили до пластикових кювет хемілюмінометра.

Наважки тканини міокарду та печінки гомогенізували у скляному гомогенізаторі на льодовій бані у калійному фосфатному буферному розчині для хемілюмінесценції, фільтрували через чотири шари марлі та розводили цим же буферним розчином до кінцевої концентрації (тканина:розчин), відповідно, 3.7 мг/мл та 5.6 мг/мл у 9.0 мл загального об'єму. До реєстрації хемілюмінесценції зразки плазми крові та гомогенатів тканин зберігали на льодовій бані не довше трьох годин.

Перед записом хемілюмінограм зразки плазми крові та гомогенати тканини печінки і міокарда (біологічні субстрати) на протязі 10 хвилин витримували у повній темряві у пристрої "Біостат" хемілюмінометра при $(+37.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$. Після цього визначали рівень СХЛ біологічного субстрату за показаннями хемілюмінометра на протязі 1 хв (імп/хв). Потім додавали до нього стандартну дозу (1.0 мл) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.7 мг/мл бідистильованої води) і реєстрували на протязі 6 хвилин Fe^{2+} -ініційовану хемілюмінограму (ІХЛ). На ній визначали наступні показники: 1. Амплітуду швидкого спалаху світіння (h , імпл/с), яка відображує вміст у біологічному субстраті гідроперекисів ліпідів. 2. Максимальну амплітуду повільного спалаху надслабкого світіння (H , імпл/с) та його амплітуду на 6-й хвилині реєстрації ІХЛ (I_6 , імпл/с), які характеризують інтенсивність перебігу у біологічному субстраті процесу ВРПОЛ. 3. Величину $\angle\alpha$ нахилу зростання повільного спалаху ІХЛ біологічного субстрату, яка свідчить за швидкість у ньому процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). 4. Латентний період реакції після ініціації ХЛ – час від моменту внесення до біологічного субстрату стандартної дози Fe^{2+} до початку розвитку повільного спалаху ІХЛ (t_1 , с) та час виходу кривої ІХЛ на плато (t_2 , с), які характеризують співвідношення у біологічному субстраті прооксидантів та антиоксидантів. За показаннями хемілюмінометра отримували світлосуму ІХЛ за 6 хвилин реєстрації (S_1 , імпл/6 хв), яка відображує вміст перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій у біологічному субстраті, що накопичилися в ньому внаслідок ініціювання ВРПОЛ іонами Fe^{2+} . Розраховували показник

резистентності ліпідів біологічного субстрату до переокислення (S_2 , імпл/6 хв), який являє собою різницю між S_1 та сумою величини рівня СХЛ за 6 хвилин реєстрації ІХЛ. Оцінку функціонального стану системи ВРПОЛ в біологічних субстратах, що досліджувалися, проводили згідно [12,13]. Додатково в гомогенатах тканини печінки та міокарду визначали вміст низькомолекулярних продуктів процесу ПОЛ, які характеризують наявність оксидативного стресу та розгалуження процесу ліпопероксидації – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС) та в гомогенатах печінки - активність органоспецифічного ферменту холінестерази (ЕС 3.1.1.8) [6,10]. Артеріальний тиск у щурів вимірювали на хвостовій артерії за допомогою плетизмографа.

Результати досліджень обраховані статистично з використанням t-критерію Ст'юдента.

Отримані результати та їхнє обговорення

У контрольних щурів зі САГ артеріальний тиск в кінці експерименту реєструвався на рівні $172,0 \pm 5,5$ мм. рт. ст. Застосування протягом 90 днів у щурів зі САГ ТТАЗ в дозі 50 мг/кг не знижувало артеріальний тиск.

Показники хемілюмінесценції плазми крові у контрольних щурів зі САГ відрізнялися від таких у контрольних щурів лінії WKY (табл. 1). Зокрема, у перших достовірно вищою була інтенсивність СХЛ плазми крові (460 ± 61) імпл/хв проти (312 ± 39) імпл/хв., $p < 0.05$), спостерігалася тенденція до прискорення швидкості окислення ліпідів (3.6 ± 0.2)⁰ проти (3.1 ± 0.2)⁰, $p < 0.2$), достовірно коротшим був латентний період перед ініціацією повільного спалаху ІХЛ (95.9 ± 8.0) с проти (121.6 ± 6.8) с, $p < 0.05$), меншим вміст в ній перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (3945 ± 292) імпл/6хв проти (4460 ± 259) імпл/6хв, $p < 0.2$) та суттєво підвищеною резистентність ліпідів до переокислення, на що вказувало зниження показника S_2 (1674 ± 273) імпл/6хв проти (2700 ± 252) імпл/6хв, $p < 0.05$). У сукупності це свідчило за більш високу інтенсивність процесу ПОЛ в плазмі крові щурів зі САГ, яка пов'язана з відносною антиоксидантною недостатністю (скорочення t_1). Причому, важливо зазначити, що виявлена більш висока активність системи ВРПОЛ в плазмі крові щурів зі САГ, вірогідно, довготривала в часі, оскільки ініціювання в ній процесу переокислення ліпідів іонами Fe^{2+} призводило до зменшення накопичення перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій внаслідок зростання резистентності ліпідів до

переокислення у порівнянні зі щурами WKY. В свою чергу, зниження S_2 хемілюмінограми в плазмі крові, як інтегруючому середовищі організму, може також засвідчувати, з одного боку наявність певних відмінностей у ліпідному її складі у щурів зі САГ в порівнянні зі щурами WKY за рахунок субстратного дефіциту тих їхніх фракцій, які більш легко переокислюються, а з іншого – наявність структурно-функціональних порушень в мембранах клітин внутрішніх органів і тканин внаслідок особливостей процесу переокислення у їхньому ліпідному бішарі [12,13].

В тканині печінки у контрольних щурів зі САГ активність системи ВРПОЛ також була вищою, ніж у контрольних щурів WKY (табл. 2). На користь цього свідчили: достовірно збільшені інтенсивність перебігу процесу ПОЛ (118.2 ± 3.6) імп/с проти (105.7 ± 2.8) імп/с, $p < 0.05$) та швидкість окислення ліпідів у мембранах гепатоцитів (67.3 ± 1.1) 0 проти (59.7 ± 1.1) 0, $p < 0.05$). Інші показники хемілюмінограми, у тому числі вміст в гомогенатах перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (31776 ± 1002) імп/6 хв проти (31662 ± 1094) імп/6 хв, $p > 0.5$) та резистентність ліпідів до переокислення (27333 ± 992) проти (27584 ± 944) імп/6 хв, $p > 0.5$), у щурів обох груп суттєво не відрізнялися, незважаючи на більш швидкий вихід кривої ІХЛ на максимум світіння (скорочення t_2 , відповідно, (160.4 ± 3.0) с проти (185.0 ± 4.2) с, $p < 0.05$), який вказував на наявність відносної антиоксидантної недостатності в тканині печінки щурів зі САГ у порівнянні зі щурами WKY. Фактичним підтвердженням більш високої активності системи ВРПОЛ в печінці контрольних щурів зі САГ у порівнянні з контрольними щурами WKY був достовірно більший вміст в її тканині низькомолекулярних продуктів процесу ПОЛ (135.4 ± 5.9) мкмоль/л проти (83.0 ± 3.9) мкмоль/л у щурів WKY, $p < 0.05$), як маркерів наявності оксидативного стресу, та вища активність органоспецифічного секретійного ферменту ХЕ (58.7 ± 4.0) ммоль/(г·л) проти (49.6 ± 2.2) ммоль/(г·л), $p < 0.05$).

В тканині міокарду контрольних щурів зі САГ за всіма параметрами ІХЛ її гомогенатів активність системи ВРПОЛ була достовірно нижчою (зниження вмісту гідроперекисів ліпідів, інтенсивності перебігу процесу ПОЛ і швидкості окислення ліпідів, вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій), ніж у контрольних щурів WKY при однаковій інтегральній антиоксидантній забезпеченос-

ті цього біологічного субстрату в обох групах тварин (табл. 3). В той же час, за вмістом в міокарді низькомолекулярних маркерів наявності оксидативного стресу (20.7 ± 1.6 мкмоль/л проти 21.3 ± 1.5 мкмоль/л, $p > 0.5$) суттєвої різниці між цими групами щурів не виявлялося (табл.4). Але при цьому звертало на себе увагу достовірне збільшення резистентності ліпідів мембран кардіоміоцитів до переокислення (2368 ± 204) імп/6 хв проти (5572 ± 822) імп/6 хв, $p < 0.05$), як ознака наявності в них структурно-функціональних порушень внаслідок зниження інтенсивності процесу ПОЛ у їхньому ліпідному бішарі. Останнє можливе, як відмічено вище, за умови субстратного дефіциту тих фракцій ліпідів у структурі фосфоліпідів мембран, які найбільш легко переокислюються [12,13].

Отже, проведеними дослідженнями виявлені певні відмінності в активності системи ВРПОЛ в окремих біологічних субстратах у щурів двох контрольних груп різних ліній (зі САГ та WKY), які зводилися до того, що у перших в плазмі крові та тканині печінки вона була відносно вищою, а в тканині міокарда суттєво нижчою. Тобто, фактично встановлена підвищена системна активність ВРПОЛ в організмі щурів зі спонтанною гіпертензією (інтегруюче середовище організму - плазма крові та тканина печінки) та, вірогідно, як наслідок цього - наявність структурно-функціональних порушень в мембранах кардіоміоцитів, пов'язаних з субстратним дефіцитом тих фракцій ліпідів у структурі фосфоліпідів, які найбільш легко переокислюються. Отримані дані співпадають з результатами попередніх досліджень про порушення осмотичних властивостей еритроцитів у щурів зі САГ [5].

Застосування у щурів зі САГ протягом 90 днів ТТАЗ у дозі 50 мг/кг викликало суттєве пригнічення активності системи ВРПОЛ в плазмі крові (табл. 1). В першу чергу це проявлялося зниженням рівня її СХЛ (255 ± 25) імп/хв, $p < 0.05$), а в умовах ініціювання ВРПОЛ – тенденцією до зниження вмісту гідроперекисів ліпідів (20.0 ± 1.2) імп/с, $p < 0.2$), пригніченням інтенсивності перебігу процесу ПОЛ (зниження в 3.9 - 4.5 разів), гальмуванням швидкості окислення ліпідів (на 36.1%, $p < 0.05$) і зменшенням вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (2612 ± 337) імп/6 хв, $p < 0.05$). Але при цьому резистентність ліпідів плазми крові до переокислення характеризувалася тільки тенденцією до підвищення (1172 ± 185) імп/6 хв проти

(1674(273) імп/6 хв, $p < 0.2$), а антиоксидантна забезпеченість цього біологічного субстрату не відрізнялася від контрольної.

Отже, застосування у щурів зі САГ ТТАЗ в зазначеній дозі призводило до реалізації чіткого антиоксидантного ефекту по відношенню до активності системи ВРПОЛ в плазмі крові з певними ознаками його надлишковості (пригнічення інтенсивності процесу ПОЛ, швидкості окислення ліпідів, зниження вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій).

Застосування ТТАЗ протягом 90 днів також викликало пригнічення активності системи ВРПОЛ в тканині печінки щурів зі САГ (табл. 2). На це вказувало суттєве зниження інтенсивності перебігу процесу ПОЛ в гомогенатах (86.3 ± 1.8) імп/с, $p < 0.05$) і вмісту перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (23338 ± 440) імп/6 хв, $p < 0.05$), зменшення швидкості окислення ліпідів мембран гепатоцитів (58.1 ± 1.4)°, $p < 0.05$) та підвищення резистентності ліпідів до переокислення (19304 ± 471) імп/6 хв, $p < 0.05$). При цьому рівень СХЛ та вміст первинних продуктів ПОЛ – гідроперекисів ліпідів у гомогенатах печінки у порівнянні з контролем не змінювалися (34.8 ± 1.2) імп/с, $p > 0.5$), а антиоксидантна забезпеченість збільшувалася (30.0 ± 1.5) с, $p < 0.05$). Останнє у сукупності зі зменшенням вмісту у тканині печінки низькомолекулярних маркерів оксидативного стресу (85.7 ± 11.3) мкмоль/л, $p < 0.05$) та підвищенням активності органоспецифічного печінкового ферменту ХЕ (71.4 ± 3.3) ммоль/(г·л), $p < 0.1$) надає можливість трактувати виявлений вплив ТТАЗ на тканину печінки у щурів НІСАГ як чітко виражений надлишковий антиоксидантний ефект дози препарату, яка використовувалася.

Застосування ТТАЗ протягом 90 днів у щурів зі САГ викликало зниження рівня СХЛ в гомогенатах тканини міокарда, як ознаку наявності гормональної гомеостатичної реакції [1], що спрямована на гальмування процесу ПОЛ (табл. 3). В умовах ініціації ВРПОЛ виявлявся суттєвий приріст вмісту в гомогенатах гідроперекисів ліпідів (33.7 ± 0.6) імп/с, $p < 0.05$) і інтенсивності перебігу процесу ПОЛ (13.1 ± 1.2) імп/с, $p < 0.05$), що вказувало на його активацію. Але при цьому розгалуження процесу ПОЛ не виявлялося, оскільки в гомогенатах тканини міокарда щурів виявлявся знижений рівень кінцевих його продуктів (14.1 ± 0.6) мкмоль/л, $p < 0.05$) (табл. 4). Тому, враховуючи подовження латентного пері-

оду реакції перед повільним спалахом ІХЛ (147.8 ± 2.3) с, $p < 0.05$) та відсутність змін у швидкості окислення ліпідів (4.3 ± 0.3)°, $p > 0.5$), вмістові в гомогенатах перекисних продуктів вільнорадикальних реакцій (3602 ± 105) імп/6 хв, $p > 0.5$) і резистентності ліпідів мембран кардіоміоцитів до переокислення (1735 ± 438) імп/6 хв, $p > 0.5$) вплив дози ТТАЗ, яка використовувалася, на серце доцільно трактувати як незначний прооксидантний [6,12,13]. Можливість реалізації такого ефекту ТТАЗ у тканинах печінки і серця, вірогідно, обумовлена особливостями його фармакокінетики в організмі, які засвідчують накопичення у цих органах [9].

Відомо, що ТТАЗ володіє антиоксидантними, кардіотропними, протиішемічними, мембраностабілізуючими, гепатотропними та імуномодельючими фармакологічними властивостями [2,8,9,14]. В механізмі його терапевтичної дії можна виділити наступні основні напрямки: 1. Активація системи АОЗ організму шляхом: а) гальмування процесу ПОЛ в ішемізованих ділянках міокарда; б) реакційної властивості до зв'язування з активними формами кисню і вільними радикалами ліпідів завдяки наявності в структурі молекули тіолу сірки; в) попередження ініціювання утворення активних форм кисню за рахунок реактивації ключових ферментів системи АОЗ організму – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази. 2. Вплив на енергетичний обмін, який характеризується підвищенням компенсаторної активації анаеробного гліколізу, нормалізацією процесів окислення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного резерву аденозинтрифосфорної кислоти. 3. Попередження пошкодження і загибелі гепатоцитів, зниження вираженості жирової інфільтрації та розповсюдження централобулярного некрозу печінки, активація процесів репаративної регенерації гепатоцитів, прискорення синтезу та виділення жовчі з нормалізацією її хімічного складу. 4. Регуляція білкового, ліпідного і вуглеводного обміну речовин, що зумовлює можливість застосування препарату для лікування дистрофічних процесів в органах, зокрема в печінці та міокарді.

Виходячи з наведеного, застосування ТТАЗ у щурів зі САГ в якості кардіо- та гепатопротекторного засобу є патогенетично обґрунтованим і спрямованим на корекцію виявлених порушень вільнорадикального гомеостазу в організмі і, внаслідок цього, по-

ТАБЛИЦЯ 1

ВПЛИВ ПІОТРИАЗОЛІНУ (50 МГ /КГ) НА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ВРПОЛ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗІ САГ (M±m)

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв.	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція									
		h, імп/с	H, імп/с	I ₆ , імп/с	∠α, °	t ₁ , с	t ₂ , с	S ₁ , імп/бхв	S ₂ , імп/бхв		
1.Контрольні щурі лінії WKY	312±39	22.1±0.7	11.2±0.7	10.7±0.7	3.1±0.2	121.6±6.8	352.5±2.8	4460±259	2700±252		
2.Контрольні щурі зі САГ р1-2	460±61*	22.2±0.8	11.6±0.8	10.2±0.8	3.6±0.2	95.9±8.0*	351.8±6.0	3945±292	1674±273*		
3. Дослідні щурі зі САГ+ТТАЗ р2-3	255±25*	20.0±1.2	2.6±0.6*	2.6±0.6*	2.3±0.3*	109.3±7.6	360.0±0.0	2612±337*	1172±185		

Примітка: 1). У таблицях 1-4 позначені *, +, відповідно, статистично вірогідна різниця (p<0.05) та тенденція до різниці (p<0.1-0.2) між показниками у групах щурів, що порівнювалися.

ТАБЛИЦЯ 2

ВПЛИВ ПІОТРИАЗОЛІНУ (50 МГ /КГ) НА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ВРПОЛ В ГОМОГЕНАТАХ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗІ САГ (M±m)

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція									
		h, імп/с	H, імп/с	I ₆ , імп/с	∠α, °	t ₁ , с	t ₂ , с	S ₁ , імп/бхв	S ₂ , імп/бхв		
1.Контрольні щурі лінії WKY	681±72	35.6±1.0	105.7±2.8	43.8±3.6	59.7±1.1	23.2±0.6	185.0±4.2	31662±1094	27584±944		
2.Контрольні щурі зі САГ р1-2	740±56	34.2±2.0	118.2±3.6*	34.5±2.4*	67.3±1.1*	24.1±1.0	160.4±3.0*	31776±1002	27333±992		
3. Дослідні щурі зі САГ+ТТАЗ р2-3	672±124	34.8±1.2	86.3±1.8*	32.0±1.8	58.1±1.4*	30.0±1.5*	157.8±5.3	23338±440*	19304±471*		

ТАБЛИЦЯ 3

ВПЛИВ ПІОТРИАЗОЛІНУ (50 МГ /КГ) НА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ВРПОЛ В ГОМОГЕНАТАХ ТКАНИНИ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗІ САГ (M±m)

Серія досліджень	СХЛ, імп/хв	Fe ²⁺ -індукована хемілюмінесценція							S ₂ , імп/бхв
		h, імп/с	H, імп/с	I _{br} , імп/с	∠a, °	t ₁ ¹ , с	t ₂ ² , с	S ₁ ¹ , імп/бхв	
1.Контрольні щурі лінії WKY	418±31	29.0±1.2	28.4±4.2	28.4±4.2	11.8±1.5	123.0±6.4	360.0±9.0	8082±865	5572±822
2.Контрольні щурі зі САГ p1-2	421±40	22.5±0.4 *	10.4±0.4 *	10.4±0.4 *	4.3±0.4 *	120.5±5.0	360.0±0.0	4045±495 *	2368±204 *
3. Дослідні щурі зі САГ+ПТАЗ p2-3	295±20 *	33.7±0.6 *	13.1±1.2 *	13.1±1.2 *	4.3±0.3	147.8±2.3 *	360.0±0.0	3602±105	1735±438

ТАБЛИЦЯ 4

ВПЛИВ ПІОТРИАЗОЛІНУ (50 МГ /КГ) НА АКТИВНІСТЬ ІНДИКАТОРНОГО ПЕЧІНКОВОГО ФЕРМЕНТУ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ (ХЕ) ТА ВМІСТ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ ОКСИДАЦІЙНОГО СТРЕСУ В ГОМОГЕНАТАХ ТКАНИН ПЕЧІНКИ І МІОКАРДА ЩУРІВ ЗІ САГ (M±m)

Серія досліджень	Показники, що визначалися в гомогенатах			
	ТБКАС, мкмоль/л		ХЕ, ммоль/(г-л)	
	міокард	печінка	печінка	
1.Контрольні щурі WKY	21.3±1.5	83.0±3.9	49.6±2.2	
2.Контрольні щурі зі САГ p1-2	20.7±1.6	135.4±5.9 *	58.7±4.0 *	
3. Дослідні щурі зі САГ+ПТАЗ p2-3	14.1±0.6 *	85.7±11.3 *	71.4±3.3	+

кращання функціонального стану серцево-судинної системи та печінки.

Проведеними квантово-хімічними дослідженнями встановлено, що завдяки наявності атомів азоту та особливо атомів кисню карбоксильної групи, молекула ТТАЗ може утворювати водневі зв'язки з відповідними центрами молекул білків та пептидів. Досить суттєва конформаційна лабільність молекули ТТАЗ та помітна різниця у електронодонорних властивостях різних конформерів свідчать, що молекули цього препарату можуть шляхом конформаційних перетворень ефективно "підстроюватися" під просторову структуру відповідних фрагментів білків та досить ефективно з ними взаємодіяти. Тобто можна стверджувати наявність досить широкого спектру фармакологічної дії у ТТАЗ [4].

Заключення

Проведеними дослідженнями встановлено, що застосування у щурів зі САГ протягом 90 днів ТТАЗ у дозі 50 мг/кг призводило до реалізації його чіткого антиоксидантного ефекту по відношенню до активності системи ВРПОЛ

в плазмі крові з певними ознаками надлишковості. Надлишковий антиоксидантний ефект цієї дози ТТАЗ був більш чітко виражений в тканині печінки щурів. В той же час, її вплив на міокард щурів, який характеризувався певними структурно-функціональними особливостями мембран кардіоміоцитів, проявлявся незначним прооксидантним ефектом, який, можливо, зумовлений накопиченням у ньому цього фармакологічного препарату, але без додаткової мембрано-ушкоджуючої дії. Свідчать, що молекули цього препарату можуть шляхом конформаційних перетворень ефективно "підстроюватися" під просторову структуру відповідних фрагментів білків та досить ефективно з ними взаємодіяти. Тобто можна стверджувати наявність досить широкого спектру фармакологічної дії у ТТАЗ [4].

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА СИСТЕМУ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У КРЫС СО СПОНТАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Загородный М.И., Стежка В.А., Москаленко В.В.

Резюме. Установлено, что тиотриазолин в дозе 50 мг/кг при назначении 90 дней у крыс со спонтанной артериальной гипертензией оказывает выраженный антиоксидантный эффект. Применение тиотриазолина при состояниях, где имеет место нарушение процессов перекисного окисления липидов, есть патогенетически обоснованным для улучшения функции органов организма.

Ключевые слова: свободно-радикальное перекисное окисление липидов, тиотриазолин, крысы, спонтанная артериальная гипертензия

TIOTRIAZOLINE INFLUENCE ON THE SYSTEM OF FREE RADICAL LIPID PEROXIDATION IN THE RATS WITH SPONTANEOUS ARTERIAL HYPERTENSION

Zagorodnyy M. I., Stezhka V. A., Moskalenko V.V.

Abstract. It was established that Tiotriazoline in the dose of 50 mg/kg when administrated during 90 days in the rats with spontaneous arterial hypertension showed evident antioxidant effect. The use of Tiotriazoline under conditions, where take place the processes of lipid peroxidations is pathogenetic substantiated for the improvement of function of organism organs.

Keywords: free radical lipid peroxidation, Tiotriazoline rats, spontaneous arterial hypertension.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Орел В.Э. Спонтанная хемилюминесценция сыворотки крови в норме и при воздействии ионизирующей радиации // Биохемилюминесценция. – М.: Наука, 1983. – С. 222-241.
2. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А., Горчакова Н.А. и соавт. Механизм энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2010. – №1-2. – С. 19-21.
3. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
4. Загородний М. І. Чекман І. С., Кучеренко Л. І., Авраменко М. О. і співав. Дослідження квантово-хімічних властивостей та просторової структури тиотриазоліну: квантово-фармакологічний аспект // Запорозький медичний журнал. – 2006. – № 6 (39). – С. 128-135.
5. Загородний М. І. Зміни проникливості мембран еритроцитів та артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом корвазану // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 2. – С. 25-28.
6. Леоненко О.Б. Методы определения интенсивности перекисного окисления липидов // Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте (методическое руководство). – Киев, 1989. – С. 25-32.
7. Леоненко О.Б., Стежка В.А. Сучасні уявлення про механізми гомеостатичної реакції за участю біотрансформації і детоксикації хімічних речовин, вільнорадикального окислення, імунної та антиоксидантної систем організму // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть. – Матер. XIV з'їзду гігієністів. – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. – С. 176-179.
8. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. – Запорожье–Киев: Изд-во ЗГМУ, 2007. – 309 с.
9. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименьковский Б.С. Стець В.Р. Тиотриазолин. – Запорожье, 2005. – 146 с.
10. Методы определения активности холинэстеразы в цельной крови, плазме, тканях // Сост.: Ю.С. Каган, Н.В. Кокшарева, О.Б. Леоненко и др. – К., 1984. – 10 с.
11. Стежка В.А., Падакіна О.В. Сезонні та циркадні ритми взаємопов'язаного фізіологічного функціонування систем вільнорадикального окислення та ендогенних антиоксидантів у людини (лекція) // Науково-практична конф. – Полтава, 1997. – С. 93-95.
12. Стежка В.А. Функциональное состояние системы свободнорадикального окисления как патогенетически обоснованный критерий гигиенической оценки воздействия на организм факторов производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я. 1999. – №1. – С. 2-9.
13. Стежка В.А. Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах // Патент України на корисну модель №14624. – Бюл. №5, 2006.
14. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Нагорная Е.А. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции. – Киев, Видавництво «Полиграф плюс», 2009. – 155 с.
15. Brody T., Larner J., Minneman K. Human Pharmacology. Molecular to Clinic. – Mosby, 1998. – 1001 p.
16. Salerno E. Pharmacology for Health professionals. – Mosby. – 1999. – 827 p.