

Забарвлення розчинів іонних асоціатів виявлялося мало інтенсивним, тому для підсилення чутливості методу утворені іонні асоціати руйнували додаванням до їх хлороформних розчинів 1% розчину кислоти сірчаної в абсолютному етанолі. При цьому одержували розчини, що мали значно вищу оптичну густину.

У процесі розробки найефективніших умов визначення було підібрано оптимальні об'єми розчину метилового оранжевого та хлороформу. Встановлено, що оптимальне значення кількості 0,02% розчину метилового оранжевого становить 5 мл, а іонні асоціати практично повністю екстрагуються в процесі одноразової екстракції 20 мл хлороформу. Також було підібрано оптимальне значення рН — 4,6 — та довжина кювети — 20 мм.

Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 мкг до 100 мкг кетотифену в пробі. Результати кількісного визначення кетотифену в розчинах за допомогою розробленої методики свідчать, що відносна невизначеність середнього результату становить  $\pm 1,69\%$ .

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАЛЛОТИОНЕИНОВ В ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ**

Пыхтева Е.Г.

*Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса*

Металлотионеины (МТН) — семейство многофункциональных низкомолекулярных белков ( $\approx 7$  кДа), которые играют центральную роль в обеспечении гомеостаза эссенциальных, детоксикации токсичных металлов (ТМ), а также в защите организма от различных стрессоров. Они синтезируются во всех организмах, начиная от дрожжей и заканчивая млекопитающими и человеком. Структурные особенности МТН определяются высоким содержанием остатков цистеина (21 аминокислота в наиболее распространенных изоформах МТН-1 и МТН-2), отсутствием в пептидной цепи ароматических аминокислот, высокой динамичностью вторичной структуры (двойная складчатость), двукластерной организацией третичной структуры, включающей в физиологических условиях 7 атомов Cu и Zn со значительной вариабельностью энергии координационных связей. Пул цинка в МТН является высокообмениваемым. Общеизвестно, что именно МТН селективно доставляет цинк к местам синтеза цинксодержащих белков и обеспечивает передачу им ионов цинка. Именно биодоступность цинка в МТН отличает его от десятков других известных белков, осуществляющих транспорт цинка в клетке и межклеточном пространстве.

Уникальные свойства МТН, признание за ним защитных и регуляторных функций в пато-

генезе инфекционных, других воспалительных и дегенеративных патологических процессах и заболеваниях, в т.ч. нейродегенеративных и онкологических, привели к интенсивному поиску путей и способов применения данного белка в диагностических, терапевтических и профилактических целях. Исследования в этом направлении проводятся разными коллективами, в т.ч. и нашей лабораторией. Эти работы, как правило, пока имеют характер экспериментальных исследований. Позиция облегчается рядом специфических особенностей МТН, которые позволяют относительно легко индуцировать его синтез, осуществляют выделение и минимизировать действие других белковых молекул, которые могут обладать антигенными свойствами. К числу таких особенностей относятся такие, как: высокая термостабильность, минимальные видовые различия в последовательности аминокислот, числе аминокислотных остатков и относительно высокой устойчивости в металлизированном состоянии ( $Zn_7$ -МТН).

В экспериментах на белых мышах, крысах, кроликах стимулируется введением ионов металлов, липополисахаридов, индукция синтеза МТН достигает одного порядка и более. При этом различные индукторы оказывают действие на различные звенья этого процесса. Они могут действовать путем экспрессии соответствующих генов, мРНК, либо индуцировать синтез на посттранскрипционном уровне. В ранние сроки воздействия (до 3 суток) в первую очередь имеет место мобилизация существующего пула МТН в клетках и внеклеточных биосубстратах. При использовании для этих целей ионов металлов на пороговом уровне происходит перераспределение компонентов в системе апо-МТН/МТН.

Активация биосинтеза МТН служит важным диагностическим маркером, характеризующим уровень подавления системы МТН патологическими процессами (например, при металлопатиях). Нами, в частности, обнаружено стойкое снижение содержания МТН в печени и почках при экспериментальном воздействии высокими дозами Cd, Hg, Pb, тогда как при малых дозах и концентрациях наблюдается имеет место стимуляция синтеза. Подобный эффект наблюдается при интоксикации гепатотропными ядами ( $CCl_4$ ). Органические соединения ртути и другие нейротоксиканты (акриламид) вызывают усиление синтеза МТН в нервных клетках, который носит дозозависимый характер. Применение с терапевтической целью препаратов цинка, а также предварительное введение раствора МТН снижает токсические проявления при экспозиции ТМ и провоспалительными агентами (продукты термоокислительной деструкции ПВХ). В то же время вопросы терапевтического использования МТН должны решаться дифференциро-

ванно, учитывая способность МТН вызывать толерантность патологически измененных (например, раковых) клеток к средствам специфической терапии (радиация и химиотерапия при онкозаболеваниях). Тем не менее, результаты наших исследований и появившиеся в последние годы данные других авторов, позволяют оптимистически рассматривать перспективы использования МТН для лечения многих заболеваний.

### **КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИННОЙ КОМПОЗИЦИЕЙ "МВ" СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА**

Блажчук И.С\*, Бондаренко Л.Б., Воронина А.К., Шаяхметова А.М., Коваленко В. Н.  
*ГУ "Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины", г. Киев, Украина*

Известно, что популярный анальгетик — парацетамол (ПА), обладает прооксидантными свойствами при нарушении дозировки или режима применения. Активация свободнорадикальных процессов может вызвать отрицательные изменения количественного и качественного состава мембранных структур клеток и, следовательно, уровня активности различных ферментных систем. На фоне употребления этанола, способного индуцировать цитохром P-450 2E1, гепатотоксичность ПА возрастает. Коррекция этих нарушений путем использования биологически активных веществ, обладающих мембраностабилизирующими свойствами, позволяет добиться частичной нормализации структурно-функциональных параметров клеточных мембран. Целью данной работы являлось исследование возможности коррекции с помощью экспериментальной витаминной композиции "МВ" изменений активности ферментов дыхательной цепи митохондрий крыс, процессов перекисного окисления липидов и липидного состава мембран митохондрий клеток печени при передозировке ПА на фоне экспериментального хронического алкоголизма (Алк).

В экспериментах использовали белых крыс-самцов, распределенных на 4 группы: 1-я группа — интактные животные (контроль), 2-я группа — животные, которым за 24 ч до забоя однократно через зонд вводили в желудок ПА в дозе 500мг/кг (0,5 LD<sub>50</sub>); 3-я группа — животные, у которых моделировали Алк, вводя без ограничений на протяжении 10 месяцев вместо воды 15 %-ный водный раствор этанола и за 24 часа до забоя однократно через зонд вводили в желудок ПА в дозе 500мг/кг. Животным 4-й группы на фоне Алк одновременно с ПА внутрижелудочно вводили витаминную композицию "МВ" в дозе 50 мг/кг

массы тела. В митохондриальной и постмитохондриальной фракциях печени определяли: НАДН-цитохром с-редуктазу; свободный, общий и этерифицированный холестерин; общие фосфолипиды; гидроперекиси липидов; скорость неферментативного образования ТБК-реактантов.

Показано, что введение ПА как отдельно, так и на фоне хронического алкоголизма: приводило к снижению НАДН-цитохром с-редуктазной активности в 1,5 раза, повышению общего и свободного холестерина в 1,4 и 1,7 раз, соответственно, увеличению содержания гидроперекисей в 1,4 и 2 раза, соответственно, в митохондриях печени. Для крыс, получавших ПА, отмечено повышение содержания фосфолипидов в 1,3 раза. В постмитохондриальной фракции печени активировалось аскорбатзависимое образование ТБК-активных продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой в 1,4 и 1,5 раз, соответственно. У крыс, получающих ПА и ПА на фоне Алк. Подобные изменения могут быть причиной значительных нарушений физико-химических и структурно-функциональных свойств биомембран, поскольку одним из механизмов нарушения энергообразования в митохондриях клеток печени является модификация фосфолипидного состава мембран, ведущая к повышению их вязкости и снижению активности мембраносвязанных ферментов. Изменения активности митохондриальных ферментов и содержания липидного компонента мембран могут происходить вследствие оксидативного стресса, вызванного действием Алк и ПА.

Применение поливитаминной композиции "МВ" позволило в значительной степени нормализовать указанные биохимические нарушения, что свидетельствует о наличии антиоксидантной и мембранопротекторной активности.

### **ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ**

Мырненко Т.В., Балан Г.М., Мырненко С.Н.  
*Институт экологии и токсикологии им. Л.И.Медведя, Киев, 1Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика*

Многочисленные клинические экспериментальные и гигиенические исследования свидетельствуют, что пестициды (П) относятся к химическим агентам, обладающим кардиотоксическим воздействием, и могут влиять на распространенность и структуру сердечно-сосудистой заболеваемости. Изучение многими авторами морфо-функционального субстрата интоксикации П в хроническом эксперименте выявляет