

ним з найбільш небезпечних забруднювачів виробничого і навколишнього середовищ. Відомо, що багатоконпонентна система регуляції агрегатного стану крові є досить чутливою до дії важких металів, зокрема свинцю.

Метою роботи було вивчення в умовах *in vitro* конформаційних змін білків системи згортання крові (фібриногену, тромбіну та тромбопластину) під впливом наночастинок сульфиду свинцю різних розмірів (6-10, 26-34 та 50-80) нм в концентраціях (10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7}) М/л.

Результати експерименту показали, що інкубація розчинів фібриногену, тромбіну та тромбопластину з частинками свинцю нанодіапазону викликала зміни їх оптичної густини відносно контрольних значень, що свідчило про порушення структури досліджуваних білків, їх денатурацію. Виявлено, що вираженість конформаційних змін білків системи згортання крові залежала як від розміру наночастинок свинцю, так і від їх концентрації в інкубаційному середовищі.

Найбільш виявлені зміни оптичної густини розчину тромбіну (0,390 умов. од.) спостерігалась при додаванні до нього наночастинок свинцю найменшого розміру 6-10 нм в концентрації 10^{-3} М/л. Інкубація тромбіну з наночастинками свинцю розмірами 26-34 нм та 50-80 нм в тій же концентрації викликала менш значні конформаційні зміни білка на рівні 0,298 умов. од. та 0,257 умов. од. відповідно.

Аналогічна динаміка зміни показників оптичної густини, але на дещо нижчому рівні зафіксована при вивченні наступного білка — фібриногену. Найбільші структурні зміни даного білка (0,315 умов. од.) були встановлені після інкубації з розчином солі свинцю в максимальній концентрації при розмірі наночастинок 6-10 нм. Зі збільшенням розміру наночастинок свинцю в інкубаційному середовищі до 26-34 нм та 50-80 нм, конформаційні зміни білка знизились і дорівнювали 0,246 умов. од. та 0,172 умов. од. відповідно.

Серед досліджуваних білків системи згортання крові найменш чутливим до впливу частинок свинцю виявився тромбопластин. За максимальної концентрації солі свинцю (10^{-3} М/л) конформаційні зміни тромбопластину становили: 0,238 умов. од. під впливом наночастинок свинцю розміром 6-10 нм; 0,163 умов. од. — за дії наночастинок розміром 26-34 нм та 0,105 умов. од. при інкубації з наночастинками розміром 50-80 нм.

Слід відмітити, що при зниженні концентрації наночастинок свинцю в інкубаційному середовищі їх денатуруюча дія теж зменшувалась, а найнижчі концентрації частинок свинцю нанодіапазону (10^{-6} М/л та 10^{-7} М/л) змін оптичної густини розчинів білків фактично не викликали.

Аналізуючи отримані дані, можна дійти наступних висновків:

1). Чутливість білків системи згортання крові до дії

частинок свинцю нанодіапазону виявлена в наступній послідовності: тромбін > фібриноген > тромбопластин.

2). Зростання токсичного впливу на білки системи згортання крові відбувалось при зменшенні розміру наночастинок свинцю в інкубаційному середовищі.

3). Виявлені конформаційні зміни фібриногену, тромбіну та тромбопластину можуть бути обумовлені впливом наночастинок свинцю на структуру та активність досліджуваних білків.

ОЦІНКА ВПЛИВУ ТРИМЕТАЗИДИНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ НА МІО- ТА ГЕПАТОТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ СИМВАСТИНУ У ЩУРІВ З ВИКЛИКАНИМ ТРОЛЕАНДОМІЦИНОМ ГАЛЬМУВАННЯМ АКТИВНОСТІ ЦИТОХРОМУ P4503A

Данченко О.П.

Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Метою роботи було оцінити вплив триметазидину та тіотриазоліну на ксенобіотик-метаболізуючі форми цитохрому P450, що беруть участь в біотрансформації симвастатину у щурів.

Симвастатин щурам вводили перорально протягом 7 днів в дозі 150 мг/кг, специфічний інгібітор ферментів цитохрому P4503A тролеандоміцин вводили інтраперітонеально в дозі 100 мг/кг за 2 год перед кожним введенням симвастатину, що забезпечує потужне гальмування цитохрому P4503A. Триметазидин в дозі 10 мг/кг та тіотриазолін в дозі 50 мг/кг вводили перорально протягом 7 днів одночасно із симвастатином.

В якості маркерів гепато- та міотоксичності симвастатину в сироватці крові визначали активність аланін- та аспартатамінотрансфераз (АЛТ та АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокінази (КФК). Монооксигеназні активності ферментів підродинами цитохрому P4503A в мікросомах печінки визначали за специфічним субстратом — еритроміцином та неселективним субстратом амідопірином.

Дослідження виявили, що застосування тролеандоміцину викликало різке зростання токсичності симвастатину, хоча, як відомо, власної гепатотоксичної дії сам тролеандоміцин не виявляє. Якщо введення одного симвастатину викликало зростання активності КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ в 3,2, 3,0, 2,8 та 2,5 рази, то на тлі тролеандоміцину підвищення активності ферментів склало 7,9, 6,1, 4,9 та 4,6 рази. Триметазидин і тіотриазолін суттєво зменшували токсичний вплив симвастатину. Зокрема, у щурів, що отримували триметазидин, зростання активності КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ складало лише 4,8, 4,1, 3,8 та 3,5 рази. Ще більш ефективним виявився тіотриазолін, у цьо-

му випадку зростання активності ферментів склало лише, відповідно, 2,1, 1,7, 2,0 та 1,8 рази. Нами підтверджена здатність симвастатину у високій дозі гальмувати активність ферментних систем, що каталізують його власний метаболізм, про що свідчить падіння на 19 та 15% амідопірин-N- та еритроміцин-N-деметилазних активностей. Найбільше падіння (на 70 та 82%) цих активностей відбулось під впливом тролеандоміцину. Застосування триметазидину вірогідно зменшувало інгібуючу дію комбінації тролеандоміцину та симвастатину на активність цитохрому P4503A, де пригнічення амідопірин-N- та еритроміцин-N-деметилазних активностей склало, відповідно, 52% та 62,5%, хоча в найбільшій мірі цьому протидіяв тіотриазолін, падіння амідопірин-N- та еритроміцин-N-деметилазних активностей було, відповідно, 39% та 49%.

Додатковий доказ того, що гепато- та міотоксичність симвастатину може бути наслідком сповільнення його метаболічної інактивації ферментами цитохрому P4503A, дає кореляційний аналіз. Виявилось, що рівень маркерів цитолізу — КФК, ЛДГ, АЛТ та АСТ в сироватці крові щурів вірогідно і зворотно корелював з амідопірин-N- та еритроміцин-N-деметилазними активностями в мікосомах печінки. Тобто, чим нижчою була активність цитохрому P4503A, тим сильнішими були пошкодження печінки і м'язів тварин. Цілком очевидно, що пригнічення метаболізму симвастатину призводить до його накопичення в організмі щурів і, відповідно, до зростання його несприятливої дії на організм щурів.

Таким чином, комбінування симвастатину з тролеандоміцином різко посилює гепато- і міотоксичні ефекти симвастатину, що проявляється підвищенням активності КФК, ЛДГ, АЛТ та АСТ в сироватці крові. При цьому токсичність симвастатину тісно корелює зі ступенем пригнічення цитохрому P4503A тролеандоміцином. За цих умов найбільшу протекторну дію виявляє тіотриазолін, меншу — триметазидин.

ЗМІНА АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ У КРОВІ КРОЛІВ ЗА ОТРУЄННЯ ЦЕЗІЮ ХЛОРИДОМ Деркач Є.А., Шепельова І.А., Мельникова Н.М. *Національний університет біоресурсів і природокористування України (НУБіП України)*

Суттєвий внесок у забруднення навколишнього середовища і порушення екологічної рівноваги вносять важкі метали, до числа яких відносяться цезій, що чинить виражений токсичний вплив на організм людини і тварин. Цезій характеризується високою токсичністю і біохімічною активністю, що дозволяє віднести його до пріоритетних екотоксикантів. Нині цезій є одним із найбільш розповсюджених забруднювачів

навколишнього середовища. Прояв дії цезію на організм може бути різнобічним і досить специфічним у залежності від інтенсивності впливу. Цезій як природного так і антропогенного походження, надходячи до прісних водойм та морів, осідає і накопичується в донних осадах. Водні рослини і тварини поглинають і концентрують його в організмі, а з водою він потрапляє на сільськогосподарські угіддя. Таким чином, явище біоаккумуляції цезію відбувається в різних ланках екосистем, що створює значну загрозу.

Патогенез отруєнь важкими металами зокрема цезієм, включає вроджені дефекти та порушення метаболізму, в основі яких завжди лежать тканинні, клітинні і субклітинні зміни. Тому вивчення біохімічних механізмів зазначених порушень є пріоритетним у вирішенні питань щодо впливу цезію на організм людини і тварин.

Одним із проявів токсичної дії цезію на організм є безпосередній вплив його сполук на структурну організацію і стабільність біологічних мембран. Зміни цілісності і проникності біомембран, в свою чергу, можуть бути виділені серед основних причин дисбалансу різних ферментних систем у клітині. Механізми, які здатні впливати на функціонування зазначених систем різноманітної локалізації за дії важких металів, остаточно не з'ясовані.

Таким чином, метою нашої роботи було дослідження активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази, як основних маркерних ензимів щодо метаболічних порушень, які виникають за отруєння сполуками важких металів, у тому числі і цезієм.

Дослідження проводились на статевозрілих самцях кролів породи Радянська шиншила, які утримувались на стандартному раціоні. Отруєння кролів цезію хлоридом проводились шляхом щоденного внутрішньочеревного введення цезію хлориду в дозі 1/15 LD₅₀, впродовж 14 діб. Інтактним тваринам внутрішньочеревно вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину.

Дослід тривав 21 добу.

Дослідні кролі були поділені на 2 групи:

- 1 — інтактні кролі;
- 2 — кролі, отруєні цезієм хлоридом.

Результатами проведених досліджень показало, що отруєння цезієм призводить до зміни активності ферментів у крові отруєних тварин. Зокрема встановлено, що за отруєння цезієм хлоридом активність лужної фосфатази в крові кролів підвищується на 30,7 %, аспартатамінотрансферази — на 41,1 %, аланінамінотрансферази — на 32,3 % відносно тварин інтактної групи, що є характерною реакцією організму на пошкодження клітин печінки в результаті токсичної дії важких металів.

Зміна активності зазначених ензимів свідчить про їх надходження в кров унаслідок пошкод-