

протеїни у старих тварин мали більшу зв'язуючу здатність до іонів міді в порівнянні з такими молодих тварин.

Отже, метаболічний патерн, який сформувався на тлі токсичної дії міді, забезпечував резистентність до її літальних доз. Можна припустити, що метаболічна пам'ять впливає не тільки на адаптивні характеристики організму, але й на самий процес старіння, як приклад досліджували модель ожиріння.

Виявили, що режим годування тварин забезпечує формування специфічних метаболічних

патернів, які зберігалися протягом всього онтогенезу. Для таких метаболічних станів характерно зміщення рівноваги в системі про/антиоксидантів в сторону прооксидантів, збільшений вміст тироксину в сироватці крові, зміна адаптивних характеристик до високої температури середовища і скорочення життя тварин.

У доповіді обговорюється можливі механізми формування метаболічної пам'яті та її роль у механізмі адаптаціогенезу та старінні організму.

## CORRECTION OF POLYATOMIC ALCOHOLS OLIGOESTERS DETOXIFICATION UNDER THE CONDITION OF THEIR PROLONGED INFLUENCE

BONDAREVA A.V., STETSENKO S.O., ZHUKOV V.I.  
KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, UKRAINE

Significant intensity increasing of xenobiotics' influence on organism determine actuality of conducting the experiment about revealing mechanisms of possible pathological processes, searching for new approaches to compensation of disturbed functions. Oligoesters of polyatomic alcohols of the technical name "Iaprol" brand 502 (OLE-LP-502) are widely spread xenobiotics, able to influence human body negatively. It is proved that 45-day toxification of rats with OLE-LP-502 in doses of 1/10 and 1/100 LD50 causes in the liver significant disruptions in the mono-oxygenase system functions and conjugation processes against the background of free radical reactions activation, antioxidant resources reduction, deterioration of physico-chemical properties of microsomes membranes, which exacerbates the xenobiotic load and, as a result, causes the development of energy-deficient states.

It prompts to search of correctors – renovator of hepatocytes functional activity. The aim of the study was to assess the ability of infusion "Remaxol" solutions' usage for correction of the neutralization processes' OLE-LP-502 violations. To realize the aim, pathogenetically significant indices were determined according to the variation coefficients and heterogeneity degree: hepatocyte microsome membrane microviscosity, glucuronic acid (GA), total glucuronides and sulfates, glutathione, total cytochrome P-450 pool, catalase activity (CA), glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPO), phenol sulfotransferase (PhST). Two groups of male rats were formed for conducting research. Group I – animals, that on the background of 45 days of OEF-LP-502 oral administration in a dose of 1/10 LD50 were injected with "Remaxol"; Group II – animals, that on the background of 45 days of OLE-LP-502 oral administration in a dose of 1/100 LD50 were injected with "Remaxol". The drug

was administered additionally from day 31 to day 45 daily intraperitoneally at a dose of 2.5 ml/kg body weight. The microviscosity of microsome membranes was evaluated by the method of lateral diffusion of a hydrophobic fluorescent pyrene probe. The level of other indexes was assessed by spectrophotometric method. Comparison of mean values in samples with a normal distribution was carried out using Student's t-test. A critical level of significance was taken at  $\leq 0.05$ .

The "Remaxol" injection under the action of OLE-LP-502 at 1/10 LD50 contributed to the improvement: the microviscosity of the hepatocytes membranes (decrease of the pyrene excimerization coefficient by 32 %), glucuronic and sulfate conjugation status (increase content of total glucuronides in the liver on average 8 %, decrease in the content of GA by 17 % and total sulfates by 12 %), hepatocytes microcosm antioxidant status (increase in CA by 10 %), functional state of the glutathione system (increase in the content activity of GPO by 15 % and decrease in activity GR by 10 %).

Also, "Remaxol" on the background of OLE-LP-502 at a dose of 1/100 LD50 oral administration on the 45th day of observation contributed to: the normalization of the cytochrome P450 total pool in the rats liver microsomal fraction (an increase by 115%), improvement of glucuronic and sulfate processes conjugation in the liver (decrease in the content of GA by 10 %, PhST activity by 11 % and increase in the content of total glucuronides by 7 %), improvement of glutathione conjugation (glutathione disulfide decrease by 25 %, 11 % GH activity), increase of antioxidant resources (increase of CA by 15 %).

Consequently, "Remaxol" positively contributes to changes in pathogenetically significant parameters of oligoesters neutralization processes disorders in the rats' liver, which is confirmed by the improvement of

the functional state of hepatocytes microsomes and conjugation processes.

The proposed corrective action may be recommended for use in medicine by a patient of chemical

etiology, and the introduction of medical assistance to practitioners who are directly in contact with the OLE-LP.

## БІОХІМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ПІРИДОКСИНУ ТА МАГНІЮ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

БРЮХАНОВА Т.О., ЗАГАЙКО А.Л.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ, УКРАЇНА;

e-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, зловживання алкоголем є причиною понад 3,3 млн. смертей щорічно. Надмірне споживання алкоголю є першою із причин розвитку захворювань печінки в Європі, в тому числі – в Україні. Важливо зазначити, що у структурі хронічних захворювань печінки на долю метаболічних порушень, зокрема, алкогольного (АСГ) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) припадає більше половини клінічних випадків. При цьому, співвідношення АСГ:НАСГ складає приблизно 15:1, що свідчить про високу медико-соціальну значущість цієї патології та визначає стратегічно важливий напрям досліджень – пошук ефективних та безпечних шляхів фармакологічної корекції АСГ. Патогенез АСГ включає декілька провідних ланок: інтенсифікацію накопичення ліпідів у печінці, переважно, за рахунок збільшення їх синтезу *de novo*; порушення метаболізму сірковмісних амінокислот із розвитком виразної гіпергомоцистеїнемії та окисного стресу і полігіповітаміноз водорозчинних вітамінів. В цілому, зазначені патологічні зміни обумовлюють сукупність клінічних проявів АСГ та його прогресування.

Метою роботи було дослідження доцільності застосування фіксованої комбінації піридоксину та магнію у вигляді монотерапії або разом із адеметіоніном за алкогольної жирової хвороби печінки у щурів.

Дослідження проводили на 50 аутбредних білих щурах-самцях, віком 6 місяців на початок експерименту, масою 180-200 г. Тварин розподілили на 5 груп по 10 тварин в кожній – інтактний контроль (ІК), модельна патологія (МП), МП+препарат "МагнеВ6" у дозі 4,1 мг/кг (МП+В6); МП+препарат "Гептрал" у дозі 82,7 мг/кг (МП+адм); МП+В6+адм. Алкогольну жирову хворобу печінки індукували рідкою етанолвмісною дієтою за Lieber-DeCarli згідно останньої модифікації. Досліджувані препарати вводили протягом 30 днів, починаючи з 83-ї доби експерименту. У сироватці крові визначали активність АЛТ, АСТ, вміст гомоцистеїну та

фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ); у гомогенаті печінки – вміст триацилгліцеролів (ТАГ), відновленого глутатіону (GSH), активність цистатіонін-бета-синтази (CBS). Отримані дані статистично обробляли із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

У тварин із МП активність АЛТ та АСТ вірогідно зростала у 3,65 та 2,46 рази, відповідно, що свідчило про глибоке ушкодження структури гепатоцитів. Рівень TNF- $\alpha$  достовірно зростав у 3,64 рази, що підтверджувало розвиток прозапального стану. Вміст ТАГ у гомогенаті печінки збільшувався більше ніж трикратно, що підтверджувало формування характерного для патології стеатозу. Вміст гомоцистеїну достовірно зростав у 2,4 рази, в той час, як активність CBS та вміст GSH суттєво знижувались: у 2,34 та 2,1 рази, відповідно. Застосування досліджуваних препаратів у значній мірі нормалізувало зазначені показники, при цьому найвиразніший вплив виявила комбінація "МагнеВ6" та "Гептрал". Ми це пов'язуємо із відновленням активності піридоксальзалежного ензиму CBS та, відповідно, нормалізацією метаболізму гомоцистеїну із утворенням цистеїну – попередника глутатіону, а адеметіонін, у свою чергу, шляхом алостеричного регулювання, ймовірно, стимулював перетворення гомоцистеїну на метіонін, що, в цілому, супроводжувалось пригніченням виразності окисного стресу та ліпотропною дією. Корекція дефіциту магнію, який, ймовірно, мав місце за умов МП, та введення адеметіоніну приводило до нівелювання порушень ліпідного обміну, що підтверджувалось виразним зниженням рівня ТАГ. Очевидно, що комбіноване застосування препаратів супроводжувалось нормалізацією перебігу реакцій трансметилування, які є невід'ємною складовою регенераційних процесів у печінці, на користь чого свідчить нормалізація активності АСТ і АЛТ та вмісту TNF- $\alpha$ .

Комбіноване застосування піридоксину/магнію із адеметіоніном є високоефективним за АСГ, що обумовлене комплексним впливом на складові патогенезу патології.