

назепаму (див. табл. 2) внаслідок відносно невисокої величини біодоступності. Втім, завдяки стаціонарності й тривалості процесу надходження феназепаму в організм тварин, а також виключення первинного проходження препарату через печінку досягається досить високий фармакологічний ефект, як було показано більш ранніми нашими дослідженнями [5; 6].

Слід зазначити збільшення (у разі трансдермального введення феназепаму) середнього часу утримання порівняно з внутрішньовенним введенням, а також те, що зі збільшенням дози препарату в складі ТТС відбувається зменшення величини біодоступності, що обумовлено, на нашу думку, досягненням максимальної величини потоку феназепаму через шкіру.

Таким чином, за результатами даної роботи можна дійти таких висновків:

1. Трансдермальне введення феназепаму дозволяє уникнути різких концентраційних коливань препарату в організмі, що знижує ризик виникнення побічних ефектів.

2. Концентрація феназепаму підтримується на стаціонарному рівні протягом усього часу аплікації, що приводить до збільшення величин середнього часу утримання препарату в організмі.

3. Зі збільшенням дози феназепаму в складі ТТС величина біодоступності знижується, що пов'язано з досягненням потоку феназепаму через шкіру максимальної величини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губина Т. Н., Ковалёв И. П. Трансдермальные терапевтичес-

кие системы // Технология и стандартизация лекарств. — X., 1996. — 328 с.

2. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 166 с.

3. Potts R. O., Cleary G. W. Transdermal drug delivery: useful paradigms // J. Drug Target. — 1995. — Vol. 4, N 3. — P. 247-251.

4. Феназепам / С. А. Андронати, Г. Я. Авруцкий, А. В. Богатский и др. — К.: Наук. думка, 1982. — 288 с.

5. Динамика фармакологического действия трансдермальной лекарственной формы феназепаму / И. А. Кравченко, В. Г. Зиньковский, А. И. Александрова, Е. Б. Каширкина // Вісн. фармації. — 1999. — № 2. — С. 127-129.

6. Залежність доза-фармакологічний ефект феназепаму при його трансдермальному введенні / О. І. Александрова, І. А. Кравченко, Н. В. Овчаренко, В. Б. Ларіонов // Вісн. Одес. нац. ун-та, 2002. — Т. 6, № 7-8. — С. 252-256.

УДК 577.153:612.397.

І. М. Бараненко¹, С. А. Щекатоліна¹, У. Байзигель², А. С. Контус³

РОЛЬ РАДИКАЛІВ У ОКИСЛЮВАННІ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ЛЮДИНИ

¹Одеська державна академія холоду, Одеса, Україна

²Medical Clinic, University Hospital Eppendorf, Hamburg, Germany

³Unite 551, Hospital de la Pitie, Paris, France

Реактивні сполуки кисню (РСК) генеруються численними факторами навколишнього середовища, включаючи видиме, УФ, рентгенівське і γ -випромінювання та озон.

В організмі людини також утворюються РСК і призводять до перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ) та протеїнів, що відіграє причинну роль у багатьох хронічних захворюваннях, пов'язаних зі старінням організму, включаючи розвиток атеросклерозу, утворення катаракти, ревматоїдні артрити та різні нейродегенеративні хвороби, у тому числі хворобу Альцгеймера [1].

Окислювання ліпідів плазми — радикальна ланцюгова реакція. Поводження радикалів у цьому процесі — головна проблема, що виникає при його вивченні. Експериментально ця проблема практично не розв'язана через серйозні труднощі вивчення поведження частинок з тривалістю життя 10^{-7} – 10^{-10} с і малими концентраціями 10^{-9} – 10^{-17} М та менше. Хорошу альтернативу в цьому випадку надає комп'ютерне моделювання.

Метою нашої роботи є дослідження ролі радикалів у процесі ПОЛ.

Матеріали та методи дослідження

У роботі вивчається окислювання плазми крові людини, ініційоване *in vitro* іонами міді. Метод дослідження — розробка хіміко-біологічної моделі у вигляді системи рівнянь хімічних реакцій, які на молекулярному рівні описують хід ПОЛ. Модель включає 56 хімічних реакцій, що перебігають у водному компартменті, на поверхні ліпопротеїну та у ліпідному компартменті [2–6]. Для її моделювання використовувалася програма "Solve stiff differential equations, ode23s"



для жорстких диференціальних рівнянь з пакета прикладних програм Matlab 5.3. Початкові концентрації речовин відповідали умовам проведення експерименту в роботі [7].

В основу моделі покладено уявлення про ліпопротеїни у плазмі як про двокомпарментне середовище, що включає

ліпідний і водний компарменти та межу розподілу між ними. Окислювання в ліпідному компарменті було докладно описано в [2–4]. З боку водного компарменту в перекисному окислюванні беруть участь розчинені в крові молекули кисню, перекису водню, іони H^+ , а також водорозчинні анти-

оксиданти — аскорбінова кислота, білірубін, урат [1]. Ініціаторами утворення перших радикалів у водному компарменті є іони міді Cu^{2+} , не захоплені поверхнею ліпопротеїну та альбуміном. Відновлення міді відбувається при взаємодії Cu^{2+} з водними антиоксидантами. Утворення перших радикалів відбувається у процесі взаємодії відновленої міді з гідроперекисом водню за реакцією Фентона і при взаємодії Cu^+ з киснем [1]. При цьому утворюються радикали $OH\cdot_w$ і $O_2\cdot^-$ відповідно. Зіткнення супероксид-радикала з протоном породжує пергідроксил-радикал $HO\cdot$ [1].

Утворені радикали почасти захоплюються молекулами антиоксидантів, частково беруть участь у розвитку ланцюгової реакції [1]. Поверхневі процеси на ліпопротеїні визначаються, у першу чергу, кількістю ділянок зв'язування на поверхні ліпопротеїну, здатних адсорбувати іони Cu^{2+} . До поверхневих реакцій належать реакції відновлення міді Cu^{2+} токоферолом, що утворюють відновлені іони Cu^+ і токофероксил-радикали. Перші ініціюють реакцію Фентона на поверхні, що генерує гідроксил-радикали $OH\cdot$, які здатні руйнувати поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). У роботі вони позначені як $OH\cdot_{lip}$, на відміну від $OH\cdot_w$, що утворюються у водному компарменті і там реагують.

На поверхні ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) відбуваються ще дві реакції ініціювання — взаємодія продуктів розпаду ПНЖК ($LO\cdot$) з відновленими й окисленими іонами міді, у ході яких утворюються перші ліпідні радикали — алкоксил-($LO\cdot$) і пероксил-($LOO\cdot$). Так, у приповерхневому шарі ліпопротеїну утворюються різні радикали, здатні руйнувати ліпіди: $OH\cdot_{lip}$, $LO\cdot$, $LOO\cdot$ і $Toc\cdot$. З водного середовища в приповерхневий шар, очевидно, безперешкодно про-

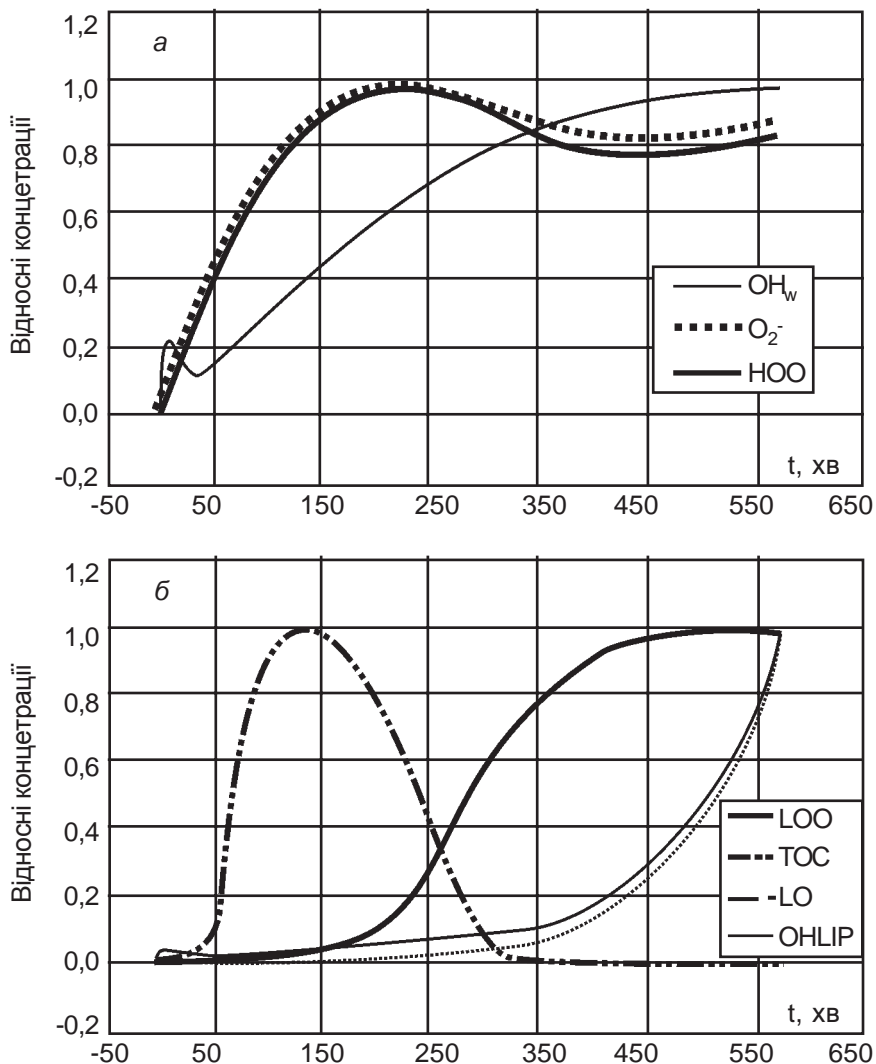


Рис. 1. Кінетика накопичення радикалів у водному компарменті, ліпідному компарменті та на поверхні ЛПНГ

На рис. 1, а для порівняння кінетики накопичення водних радикалів $OH\cdot_w$, $HO\cdot$, $O_2\cdot^-$ використано відносні концентрації, отримані як відношення дійсних концентрацій у даний момент часу до максимальної концентрації цього радикала. Видно, що кінетика накопичення $HO\cdot$ подібна до кінетики кривої $O_2\cdot^-$. Концентрація радикалів $OH\cdot_w$ збільшується в міру витрати водних антиоксидантів. Максимальні концентрації радикалів дорівнюють: $[OH\cdot_w]_{max} = 5,7 \cdot 10^{-15}$ М, $[HO\cdot]_{max} = 1,48 \cdot 10^{-12}$ М, $[O_2\cdot^-]_{max} = 2,48 \cdot 10^{-13}$ М.

На рис. 1, б — кінетика накопичення радикалів у ліпідному компарменті та на поверхні ЛПНГ. Наведено відносні концентрації радикалів $LOO\cdot$, $LO\cdot$, $Toc\cdot$ і $OH\cdot_{lip}$, що дорівнюють відношенню дійсних концентрацій до максимальних: $[LOO\cdot]_{max} = 2,1 \cdot 10^{-9}$ М, $[LO\cdot]_{max} = 2 \cdot 10^{-10}$ М, $[Toc\cdot]_{max} = 5,73 \cdot 10^{-8}$ М, $[OH\cdot_{lip}]_{max} = 2,6 \cdot 10^{-16}$ М. Розрахунки виконані для плазми, розведеної у 150 разів, при початковій концентрації іонів Cu^{2+} 50 мкМ.

никають пергідроксил-радикали HO_2^\bullet , що, на відміну від O_2^\bullet , не затримуються електричним відштовхуванням з боку негативно заряджених гідрофільних фрагментів ПНЖК.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати розрахунків наведено на рис. 1, а, б у вигляді кінетичних кривих накопичення різних радикалів у ході ПОЛ. Вивчалася роль гідроксил-радикалів $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$, пергідроксил-радикалів HO_2^\bullet , пероксил-радикалів LOO^\bullet і алкоксил-радикалів LO^\bullet , що утворюються у процесі руйнування ліпідів.

Кінетику радикалів можна охарактеризувати в такий спосіб. Супероксид-радикали, поступово накопичуються, за ~ 250 хв досягають концентрації $2,5 \cdot 10^{-13}$ М. Пергідроксил-радикали якісно повторюють кінетику супероксид-радикалів, тому що останні є джерелом HO_2^\bullet відповідно до реакції дисмутації. За ті ж 250 хв HO_2^\bullet досягають концентрації $1,5 \cdot 10^{-12}$ М, що підтримується майже постійно. Зовсім по-іншому поведуться гідроксил-радикали: у лаг-фазі вони проходять через невеликий максимум, наявність якого, очевидно, можна пояснити участю OH^\bullet у конкуруючих процесах виникнення (реакція Фентона у водному компартменті) і поглинання антиоксидантами на стадії ініціювання. У подальшому вони поступово накопичуються в міру витрати антиоксидантів, а потім виходять на постійну концентрацію $\sim 6 \cdot 10^{-15}$ М.

Максимальна концентрація пероксил-радикалів — основних радикалів, що визначають процес окислювання, становить $2,1 \cdot 10^{-9}$ М і досягається за час ~ 450 хв, до кінця фази швидкого росту, після чого ця концентрація підтримується практично постійно. Очевидно, це пов'язано з тим, що основні споживачі пероксил-радикалів (ToсH , Toс^\bullet , LH , UQH_2) витрачені, а виробництво LOO^\bullet

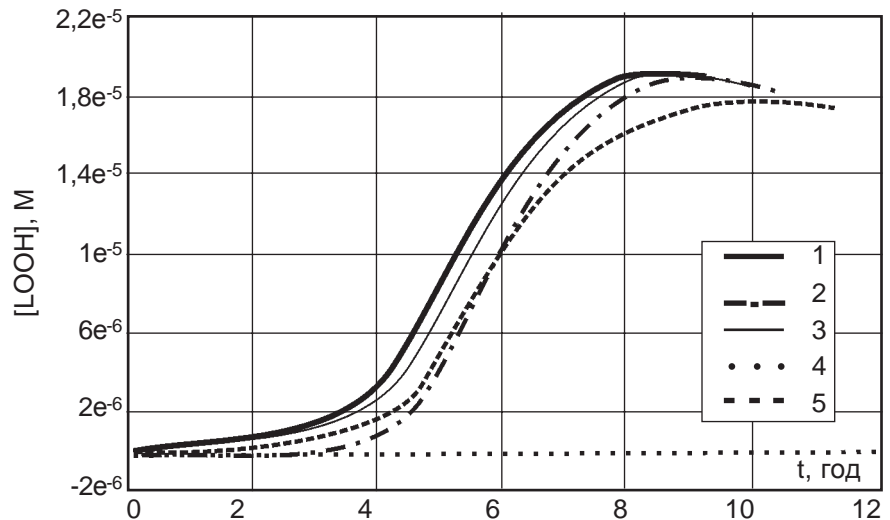


Рис. 2. Дія різних радикалів на поглинання ПНЖК у плазмі

Зображені криві накопичення LOOH як функція часу при послідовному видаленні з моделі реакцій руйнування ПНЖК одним із радикалів, що беруть участь у процесі окислювання ЛПНГ. Порядок видалення радикалів такий: 2 — OH^\bullet , 3 — HO_2^\bullet , 4 — LOO^\bullet , 5 — LO^\bullet . Видалення з моделі реакції руйнування ПНЖК токофероксил-радикалом не впливає на процес окислювання і тому не подано на рисунку. Стандартна крива 1 за участю всіх радикалів виконана суцільною лінією. Розрахунки виконані при тих самих умовах, що й на рис. 1.

при руйнуванні гідропероксидів ліпиду іонами міді компенсується захопленням LOO^\bullet каротином. Кінетика $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$ дещо відрізняється від кінетики OH^\bullet_w , тому що ці радикали активніше беруть участь в окислюванні ліпідного компартменту; ймовірно, цим пояснюється майже постійна концентрація $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$, доки відбувається активний процес ПОЛ (див. рис. 1, б).

Тимчасом концентрація $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$ невелика і досягає $(1-2) \cdot 10^{-17}$ М. Коли LH майже цілком зруйновані, починається швидкий ріст $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$ аж до $3 \cdot 10^{-16}$ М за 550 хв. Радикали ліпідного компартменту в ході окислювання плазми подано на рис. 1, б. Токофероксил-радикали існують, доки не витратиться α -токоферол.

На відміну від руйнівної ролі всіх інших радикалів, α -токофероксил-радикали при середніх швидкостях окислювання роблять значно більший антиоксидантний внесок, забираючи пероксил-радикали в реакції рекомбінації, ніж у руйнуванні ПНЖК. Тому загальний вплив α -токофероксил-радикалів є пригнічувальним,

а не руйнівним. Максимальна концентрація Toс^\bullet досягається в лаг-фазі і становить $5,7 \cdot 10^{-8}$ М, час їхнього існування ~ 280 хв.

Щоб проаналізувати вплив радикалів на ПОЛ, цей процес був обчислений шляхом зміни моделі таким чином: послідовно виключалися з моделі реакції руйнування ліпідів відповідними радикалами, при збереженні дії інших. Результати розрахунків подано на рис. 2. у вигляді кінетичних кривих накопичення LOOH . Для порівняння на цьому рисунку суцільною лінією наведена крива модельного окислювання при стандартних умовах.

На рисунку видно, що визначальними у процесі окислювання є пероксил-радикали: при виключенні реакції руйнування ПНЖК цими радикалами окислювання не відбувається (розрахунковий час — 12 год реакції). У подальшому на лаг-фазу впливають радикали $\text{OH}^\bullet_{\text{lip}}$. Виключення з моделі їхньої руйнівної дії на LH збільшує лаг-фазу на 35 хв, помітно зменшуючи в ній швидкість накопичення гідропероксидів ліпідів і практично не



впливаючи на фазу швидкого росту. Ще менше впливають радикали $\text{HO}\cdot$, скорочуючи лаг-фазу на ~ 17 хв. До 25 хв скорочують лаг-фазу і помітно зменшують швидкість у фазі швидкого росту алкоксил-радикали. Прооксидантна роль токофероксил-радикалів зовсім не помітна: крива $\text{LOOH}(t)$ при виключенні реакції 6 з моделі цілком збігається зі стандартною кривою.

Висновки

Таким чином, можна зробити висновок, що головний вплив на формування лаг-фазу і процесу окислювання в цілому здійснюють пероксил-радикали: кінетика їх накопичення

повністю визначає кінетику накопичення головного продукту ПОЛ — гідропероксидів ліпиду. За величиною впливу на ПОЛ радикали кисню, що діють в нашій моделі, можна розташувати у такій послідовності: $\text{LOO}\cdot$, $\text{LO}\cdot$, $\text{OH}\cdot_{\text{lip}}$, $\text{HO}\cdot$, $\text{TO}\cdot$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. Free Radicals in Biology and Medicine. — Oxford: Clarendon Press, 2000.

2. Семенцова Н. А., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Моделювання процесу перекисного окислення ліпідів ліпопротеїнів низької густини // Одес. мед. журнал. — 1998. — Т. 49, № 5. — С. 13-17.

3. Семенцова Н. А., Щекатоліна С. А., Контуш А. С. Аналіз можливостей моделі перекисного окислення ліпідів у ліпопротеїнах низької густини // Там же. — Т. 50, № 6. — С. 14-18.

4. Чутливість моделі перекисного окислення ліпопротеїнів низької густини до констант швидкостей реакцій / Н. А. Семенцова, С. А. Щекатоліна, А. С. Контуш та ін. // Там же. — 1999. — Т. 55, № 5. — С. 20-23.

5. Babbs Ch. F., Steiner M. G. Simulation of free radical reactions in biology and medicine: a new two-compartment kinetic model of intracellular lipid peroxidation // Free Radical Biology and Medicine. — 1990. — Vol. 8. — P. 471-485.

6. A mathematical model for lipid peroxidation in inner mitochondrial membranes / F. Antunes, A. Salvador, M. S. Marinho, R. E. Pinto // Biochem. Suppl. — 1994. — N 1. — Vol. 34. — P. 1-54.

7. Kontush A., Beisiegel U. Measurement of oxidizability of blood plasma // Methods in enzymology. — Academic Press, 1999. — Vol. 299. — P. 35-49.

УДК 615.272.7.015.4.[616.127-005.8-07:646.127-008.931:577.152.261

М. Є. Березнякова

СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ МІОКАРДА В УМОВАХ ІШЕМІЇ ТА РЕПЕРФУЗІЇ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ ОКСИБУТИРАТУ НАТРІЮ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Порушення кровообігу міокарда є основним патогенним фактором розвитку ішемічної хвороби серця. Припинення ішемічного епізоду і початок репаративного процесу, згідно з даними літератури, завжди розцінювалися як завершення дії впливу на міокард порушуючих факторів [1; 2]. Разом з тим, під час інтенсивної розробки і впровадження в клініку хірургічних і медикаментозних засобів відновлення коронарного кровообігу накопичилося чимало факторів, що свідчать про порушення серцевої діяльності і кардіогемодинаміки не тільки в умовах гіпоксії, але й під час та на ранньому етапі після відновлення перфузії міокарда [1; 3].

Оскільки понад 90 % всієї енергії, яка утворюється та витрачається серцем на ме-

ханічну роботу в процесі скорочення, і є його основною фізіологічною функцією, оцінка механічної функції серця (частоти серцевих скорочень, сили серцевих скорочень, роботи серця) і швидкості споживання кисню дозволяє з великою точністю характеризувати ефективність процесів енергоутворення в серцевому м'язі [4; 5].

З огляду на ці факти, найбільш перспективним підходом до фармакотерапії ішемічних станів є пошук засобів, які нормалізують внутрішньомембранний метаболізм та енергетичне забезпечення клітин міокарда, і, як наслідок, стабілізують основні показники кардіогемодинаміки серця [4; 5].

Метою нашого дослідження було вивчення показників кардіогемодинаміки серця на фоні введення оксibuтирату на-

трію не тільки в умовах ішемії, але й реперфузії.

Матеріали та методи дослідження

Гостру регіональну ішемію міокарда спричинювали за методом R. B. Jennings [6] на нелінійних щурах масою 180–200 г під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньовенно). Показники кардіогемодинаміки вимірювали після 10, 40, і 90 хв ішемії міокарда та 30 хв реперфузії після кожного періоду ішемії міокарда. Оксibuтират натрію у дослідній групі вводили за 60 хв до оклюзії дозою ДЕ50 (200 мг/кг внутрішньочеревинно).

Діяльність серцево-судинної системи оцінювали за такими показниками:

— артеріальний тиск (систолический і діастолічний), мм рт. ст.;

