

## СТАН ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ 2-АЛЬФА Й ОБЗИДАНУ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що інтерферони стимулюють цитокінові системи, зокрема систему інтерлейкінів, посилюють дію агоністів рецепторів збуджувальних амінокислот [4; 7]. Активация цих механізмів пов'язана з посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [2; 7], тому можна очікувати на збільшення продукції перекисних сполук на фоні виснаження резервів антиоксидантної системи організму в умовах системного застосування інтерферону 2-альфа (ІФН-2 $\alpha$ ). Однак досі не досліджені особливості стану тіол-дисульфідної системи крові в умовах застосування ІФН-2 $\alpha$ , незважаючи на важливе значення даної системи в розвитку різних запальних процесів [1; 3].

**Метою** даного дослідження стало вивчення показників функціонального стану тіол-дисульфідної системи крові інтактних щурів в умовах системного застосування ІФН-2 $\alpha$ . З огляду на те, що в механізмах індукції прозапальних цитокінів важливу роль відіграють адренергічні системи, зокрема бета-адренореактивні структури моноцитарної системи [6], додаткове завдання роботи полягало в дослідженні вмісту тіол-дисульфідних груп крові за умов застосування обзидану.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 47 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г, які знаходились у звичайних умовах утримання й годування.

Тваринам застосовували препарати «Лаферон» (людський рекомбінантний ІФН-2 $\alpha$ ) дозами 1000,0 і 2000,0 МО/кг, внутрішньочеревинно, а також обзидан (ISIS PHARMA GmbH пропроналолу гідрохлорид) дозою 10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно. Через 60 хв із моменту застосування обзидану й 30 хв із моменту введення ІФН-2 $\alpha$  у щурів брали кров із хвостової вени. Тваринам контрольної групи здійснювали внутрішньочеревинні ін'єкції фізіологічного розчину NaCl в аналогічних умовах.

Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за показниками загальних, білкових, небілкових сульфгідрильних (SH) і дисульфідних (SS) груп, а також коефіцієнта SH/SS. Дослідження проводилися методом амперометричного титрування [3].

Результати досліджень обробляли статистично із застосуванням загальноприйнятих критеріїв оцінки розбіжностей між групами.

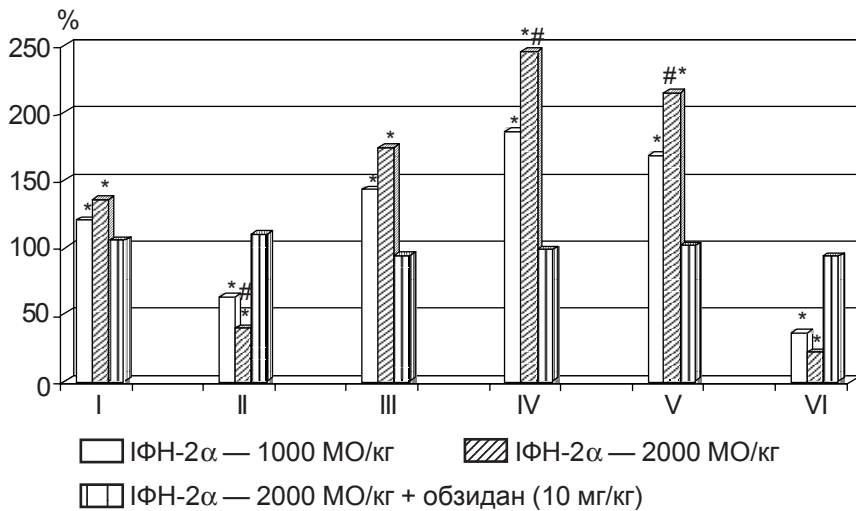
### Результати дослідження та їх обговорення

У крові щурів контрольної групи (внутрішньочеревинне застосування фізіологічного розчину NaCl) вміст небілкових SH-груп становив  $(1347,0 \pm 38,3)$  мкмоль/л, SS-груп —  $(375,0 \pm 20,2)$  мкмоль/л, а коефіцієнт SH/SS —  $(3,55 \pm 0,19)$ . Дослідження аналогічних показників через 60 хв із моменту застосування обзидану дозою 10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно, показало відсутність розбіжностей із даними в групі контролю ( $P > 0,05$ ).

У крові щурів, яким застосовували ІФН-2 $\alpha$  дозою 1000,0 МО/кг, внутрішньочеревинно, через 60 хв після введення препарату рівень SH-небілкових груп знижувався порівняно з контролем на 34,9 % (рисунок). Під впливом більшої дози препарату (2000,0 МО/кг) рівень тіолових небілкових груп знижувався порівняно з контролем на 53,5 % ( $P < 0,05$ ), що також було вірогідно менше порівняно з відповідним показником у групі тварин, яким застосовували ІФН-2 $\alpha$  у вдвічі меншому дозуванні ( $P < 0,05$ ). Застосування ІФН-2 $\alpha$  дозою 2000,0 МО/кг, внутрішньочеревинно, на фоні введення обзидану (10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) супроводжувалося незначним (на 6,5 %) порівняно з контролем зменшенням вмісту тіолових груп ( $P > 0,05$ ). Вміст небілкових дисульфідних груп під впливом ІФН-2 $\alpha$  дозою 1000,0 МО/кг збільшувався в 3,7 разу порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ; див. рисунок). Більша доза препарату викликала чимале зростання цього показника — у 5,5 разу порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ). На фоні застосування обзидану (10 мг/кг, внутрішньочеревинно) вміст тіолових груп перевищував відповідний показник у контролі на 17,3 % ( $P < 0,05$ ) і при цьому був вірогідно меншим, ніж у групах тварин, яким застосовували ІФН-2 $\alpha$  ( $P < 0,05$ ).

Коефіцієнт SH/SS для небілкових тіолових груп в умовах застосування ІФН-2 $\alpha$  дозою 1000,0 МО/кг був меншим, ніж у контролі, більш ніж у 5 разів ( $P < 0,05$ ), а при введенні вдвічі більшої дози препарату





*Рисунок.* Вміст SH- і SS-груп у небілковій і білковій фракціях плазми суцільної крові щурів в умовах застосування різних доз ІФН-2α й обзидану

*Позначення.* Небілкова фракція: I — SH- і II — SS-групи; III — SH/SS коефіцієнт. Білкова фракція: IV — SH- і V — SS-групи; VI — SH/SS коефіцієнт. \* —  $P < 0,05$ ; # —  $P < 0,05$  порівняно з відповідним показником у групі тварин, яким вводили ІФН-2α дозою 1000,0 МО/кг.

— більш ніж у 10 разів (див. рисунок). В умовах застосування ІФН-2α на фоні попередньої внутрішньочеревинної ін'єкції обзидану (10,0 мг/кг) даний показник був меншим, ніж у групі контролю, на 12,6 % ( $P > 0,05$ ).

Вміст тіолових білкових груп у плазмі суцільної крові щурів контрольної групи становив (9055,3±119,2) мкмоль/л, а дисульфідних — (2933,1±±87,3) мкмоль/л. При цьому коефіцієнт SH/SS дорівнював 2,6±0,1. Через 60 хв із моменту внутрішньочеревинного застосування ІФН-2α дозою 1000,0 МО/кг рівень тіолових білкових груп був менше відповідного показника в групі контролю на 15,5 % ( $P < 0,05$ ; див. рисунок). Введення ІФН-2α дозою 2000,0 МО/кг спричинило більш виражене зниження даного показника порівняно з контролем — на 33,7 % ( $P < 0,05$ ). Рівень дисульфідних білкових груп зростав під впливом ІФН-2α на 32,1 % (1000,0 МО/кг) і на 61,5 % (2000,0 МО/кг) відповідно ( $P < 0,05$ ; див. рисунок). При цьому рівень дисульфідних груп у тварин, яким застосували більшу дозу ІФН-2α, був вищим, ніж при введенні

препарату дозою 1000,0 МО/кг ( $P < 0,05$ ). Введення ІФН-2α дозою 2000,0 МО/кг на фоні застосування обзидану (10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) супроводжувалося незначним (на 4,7 %,  $P > 0,05$ ) зниженням вмісту білкових дисульфідних груп порівняно з відповідним показником у групі контролю. Коефіцієнт SH/SS білкових груп в умовах застосування ІФН-2α дозою 1000,0 МО/кг був меншим, ніж у групі контролю на 31,9 % ( $P < 0,05$ ), а при введенні ІФН-2α дозою 2000,0 МО/кг — на 35,9 % ( $P < 0,05$ ; див. рисунок). На фоні застосування обзидану дозою 10,0 мг/кг даний коефіцієнт був меншим, ніж у контролі, на 9,1 % ( $P > 0,05$ ; див. рисунок).

Таким чином, результати дослідження показали, що застосування ІФН-2α викликає дозозалежне зниження рівня тіолових небілкових і білкових груп плазми суцільної крові щурів при одночасному збільшенні вмісту дисульфідних груп. Зазначені ефекти краще виражені відносно показників небілкових тіол-дисульфідних груп, що може свідчити про те, що під впливом ІФН-2α знижується вміст глутатіону в

крові, який є одним з основних джерел небілкових тіолових груп [1]. Подібні ефекти цитокінів відомі й пов'язані з посиленням механізмів ПОЛ [2; 7].

Отже, виснаження системи антиоксидантного захисту, яке виникає під впливом ІФН-2α, може відбуватися за участі активації катехоламінергічної системи, і зокрема бета-адренореактивних структур, оскільки під дією обзидану — блокатора бета-адренорецепторів — усувається вплив ІФН-2α на функціональні показники тіол-дисульфідної системи крові. Можна припустити, що розвиток ефектів ІФН-2α пов'язаний із паралельною активацією системи норадренергічного контролю, а також, можливо, з активуванням гіпоталамо-гіпофізарної осі, що потенціює стрес-подібні порушення у тварин [5]. Крім того, отримані результати показують доцільність застосування бета-блокаторів з метою запобігання ефектам прозапальних цитокінів, пов'язаним з активацією механізмів пероксидації ліпідів. Отримані результати, таким чином, є перспективними щодо розробки методів ефективної корекції різних патологічних процесів, пов'язаних із збільшенням продукції прозапальних цитокінів й активацією системи інтерферонів зокрема.

## Висновки

1. ІФН-2α спричинює зниження функціональної активності тіол-дисульфідної системи крові, що проявляється зменшенням кількості тіолових груп, насамперед, небілкового походження, а також збільшенням рівня дисульфідних сполук.

2. Ефекти зниження функціональної активності тіол-дисульфідної системи крові, індуковані ІФН-2α, реалізуються за допомогою активації катехоламінергічних механізмів,

зокрема, бета-адренореактивних структур.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

2. Панкин В. З., Зенков Н. К. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 342 с.

3. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма. — СПб., 1996. — 33 с.

4. Allan S. M., Rothwell N. J. Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 2. — P. 734-744.

5. *The sympathetic nerve-an integrative interface between two "super-systems": The brain and the immune system* / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos, E. S. Vizi // *Pharmacol.*

*Rev.* — 2000. — Vol. 52. — P. 1-44.

6. *Contribution of differently localized alpha-2 and beta-adrenoceptors in the modulation of TNF-alpha and IL-10 production in endotoxaemic mice* / J. Szelenyi, J. P. Kiss, E. Puskas et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 145-154.

7. *Perry V. H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease* // *Brain, Behavior, and Immunity.* — 2004. — Vol. 18, N 5. — P. 407-413.

УДК 615.011

Г. І. Сівко, І. М. Кириченко, Г. В. Мальцев,  
Е. А. Семенішина\*, В. І. Павловський\*, І. А. Кравченко

## ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ 3-ГІДРОКСИФЕНАЗЕПАМУ ПРИ ЇХ ПЕРОРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
\*Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

1,4-Бенздіазепіни відомі як ефективні анксиолітики, заспокійливі та протисудомні препарати. Сьогодні в медичній практиці використовується близько 40 препаратів — похідних 1,4-бенздіазепіну, але інтерес до нових високоселективних похідних 1,4-бенздіазепінів, що мають певний спектр дії при мінімальному прояві побічних ефектів, залишається значним [1; 2].

Одним із засобів розробки нових лікарських препаратів є хімічна модифікація біологічно активних сполук, що приводить до створення проліків з очікуваними властивостями.

Проліки — це речовини, які в результаті різних хімічних або біохімічних перетворень необоротно перетворюються на лікарську речовину [3]. При створенні таких препаратів необхідно уявляти структуру, яка піддається змінам, беручи до уваги її фізико-хімічні властивості. Проліки повинні мати

здатність проникати крізь біологічні мембрани з утворенням активного метаболіту, який з достатньою швидкістю проявляє необхідний фармакологічний ефект [4].

Фізико-хімічні властивості ліків та їх попередників мають деякі відмінності. В результаті перетворення полярної молекули в менш полярну збільшується ліпофільність, змінюється рівень всмоктування, полегшується транспорт крізь мембрани [5]. Отже, зміна фізико-хімічних властивостей отриманих сполук дозволяє використовувати їх у складі нових лікарських форм або модифікувати їх біологічні характеристики.

Нами були синтезовані складні ефіри 3-гідроксифеназепаму і вищих аліфатичних кислот і вивчено зв'язок між довжиною бокового вуглецевого ланцюга та протисудомною активністю за антагонізмом з коразолом при пероральному введенні.

Чистота одержаних ефірів перевірялася методом тонкошарової хроматографії (ТШХ), індивідуальність підтверджена методами ІЧ, УФ спектроскопії, спектроскопії протонно-магнітного резонансу (ПМР) і мас-спектрометрії.

#### Матеріали та методи дослідження

Під час дослідження використовувалися безпородні миші-самці масою 18–22 г, що утримувалися на стандартному раціоні при 12-годинному світловому режимі, одержані з віварію Одеського державного медичного університету.

Протисудомний ефект оцінювався за антагонізмом із коразолом, що спричинює клоніко-тонічні судоми (КТС) і тонічну екстензію (ТЕ) в експериментальних тварин при його внутрішньовенній інфузії (1,5%-й розчин, швидкість 0,01 см<sup>3</sup>/с).

Групам тварин (5–6 особин) перорально вводили розчини

