

4. *Владимиров Ю. В.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. — М. : Наука, 1972. — С. 252.
5. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. — 1990. — № 2. — С. 88-91.
6. *Davies N. M.* Sucrose urinary excretion in the rat measured using a simple assay: a model of gastroduodenal permeability / N. M. Davies, B. W. Corrigan, F. Jamali // *Pharm. Res.* — 1995. — Vol. 12. — N 11. — P. 1733-1736.
7. *Keung W.* Nongenomic responses to 17 $\beta$ -estradiol in male rat mesenteric arteries abolish intrinsic gender differences in vascular responses / W. Keung, P. M. Vanhoutte, R. Y. K. Man // *Br. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 146, N 8. — P. 1148-1155.
8. *Zhang Y.* Effect of estrogen replacement on vasoconstrictor responses in rat mesenteric arteries / Y. Zhang, S. T. Davidge // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1117-1122.
9. *MacDonald T. M.* Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity / T. M. MacDonald // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 13-20.
10. *Martin G. R.* Gastrointestinal Inflammation: A Central Component of Mucosal Defense and Repair / G. R. Martin, J. L. Wallace // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 130-137.
11. *Свинцицкий А. С.* Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А. С. Свинцицкий, О. Г. Пузанова // *Український ревматологічний журнал.* — 2002. — № 2 (8). — С. 15-23.
12. *Whittle B. J. R.* Gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / B. J. R. Whittle // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 301-313.
13. *Acute* vascular effects of the selective estrogen receptor modulator EM-652 (SCH 57068) in the rat mesenteric vascular bed / R. Tatchum-Talom, C. Martel, F. Labrie [et al.] // *Cardiovascular Research.* — 2003. — Vol. 57, N 2. — P. 535-543.
14. *Miller V. M.* Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications / V. M. Miller, S. P. Duckles // *Pharmacol. Rev.* — 2008. — Vol. 60. — P. 210-241.
15. *Vasorelaxant* action of 17 $\beta$ -estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors / P. A. Scott, A. Tremblay, M. Brochu [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. H3713-H3719.
16. *Girouard H.* Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — N 4. — P. 807-814.
17. *Reactive* oxygen species in vascular wall / L. M. Yung, F. P. Leung, X. Yao [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* — 2006. — Vol. 6, N 1. — P. 1-19.
18. *Estrogen* and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? / S. P. Duckles, D. N. Krause, C. Stirkone [et al.] // *Mol. Interv.* — 2006. — N 6. — P. 26-35.

УДК 616.1:577.16-02:591.85:547.425.5

Н. В. Заїчко

## ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНІ НАВАНТАЖЕННЯМ МЕТІОНІНОМ, І ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ВІТАМІНІВ В6, В9, В12

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів  
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним фактором ризику артеріальних і венозних тромбозів. Єдиним джерелом гомоцистеїну (ГЦ) в організмі є незамінна амінокислота метіонін, надмірне надходження якої блокує цикл метилування та зумовлює розвиток ГГЦ [1]. Гіпергомоцистеїнемічна дія надлишку метіоніну посилюється в кілька разів на фоні дефіциту вітамінів В6, В9, В12, причетних до обміну сірковмісних амінокислот (САК) [1]. Водночас метіонін досить широко використовують як донор метильних груп у фармакотерапії захворювань

печінки, цукрового діабету, атеросклерозу, алкоголізму та інших патологічних станів, які часто супроводжуються мікронутрієнтною недостатністю, у тому числі й за вітамінами В6, В9, В12. Імовірно, що на фоні скомпрометованого стану судинної стінки, що спостерігається при згаданих захворюваннях, навіть нетривале підвищення рівня ГЦ може спровокувати тромбози та тромбоемболічні ускладнення. Незважаючи на те, що індуковані високими рівнями ГЦ розлади в окремих ланках системи гемостазу активно досліджувалися в остан-

ні роки, питання, як реагує система гемостазу в цілому на тимчасове підвищення рівня метіоніну та ГЦ у плазмі крові, остаточно не з'ясоване. Також не визначено, які ланки системи гемостазу є найчутливішими до гострих порушень обміну САК і якою мірою прийом вітамінів В6, В9, В12 здатний запобігати розладам у різних ланках системи гемостазу.

**Мета** роботи — вивчити вплив гострого навантаження метіоніном на різні ланки (тромбоцитарну, коагулянтну, антикоагулянтну, фібринолітичну) системи гемостазу щурів, визна-



чити зв'язок показників системи гемостазу з порушеннями обміну САК і оцінити протективну дію комплексу вітамінів B6, B9, B12.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 35 білих нелінійних щурах-самцях масою 250–270 г. Під час експерименту всі тварини отримували напівсинтетичний крохмально-казеїновий раціон, який забезпечував надходження в їх організм оптимальних кількостей усіх макро- і мікронутрієнтів [1; 2]. На цей раціон тварин переводили за 10 днів до початку експерименту для адаптації, режим харчування та водний режим були *ad libitum*. Щури були розподілені на три групи: 1-ша група — контроль (n=14); 2-га група — навантаження метіоніном, гостра ГГЦ (n=14); 3-тя група — навантаження метіоніном на фоні попереднього 7-денного введення комплексу вітамінів B6, B9, B12 (n=7). Гостру метіонінову ГГЦ у щурів 2-ї та 3-ї груп спричинювали шляхом одноразового інтрагастрального введення L-метіоніну дозою 500 мг/кг маси тіла у вигляді свіжовиготовленого 5%-го водного розчину (у кількості 1 мл на 100 г маси щура). Перед навантаженням метіоніном щури 3-ї групи протягом 7 днів отримували інтрагастрально суміш вітамінів B6, B9, B12, що забезпечувало додаткове надходження 0,714 мг вітаміну B6, 0,143 мг вітаміну B9 і 0,0143 мг вітаміну B12 на 1 кг маси тіла щура. Обрані дози вітамінів перевищують мінімальну добову потребу щурів у них у 7–15 разів [2] і при цьому є нетоксичними та забезпечують максимальний гіпогомостатичний ефект [1]. Щурам контрольної групи в день експерименту замість водного розчину L-метіоніну, у шлунок вводили аналогічну кількість питної води.

Через 2 год після навантаження метіоніном, коли рівень ГЦ у плазмі крові щурів сягав

максимуму [1], проводили взяття крові з серця тварин у поліетиленові пробірки: з 3,8%-м розчином цитрату натрію (у співвідношенні 9:1) для дослідження показників гемостазу і без антикоагулянтів — для біохімічних досліджень. Перед взяттям крові щурів анестезували кетаміном (100 мг/кг маси тіла інтраперитонеально). Досліди виконували згідно з правилами гуманного відношення до експериментальних тварин, затверджених комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Сироватку крові, а також багату та бідну тромбоцитами плазму крові отримували звичайними методами. Показники системи гемостазу визначали в перші 3 год після взяття крові. Плазму крові зі згустками чи ознаками гемолізу для досліджень не використовували. Для характеристики загального коагуляційного потенціалу визначали активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), вміст фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК). Вміст фібриногену визначали спектрофотометричним методом [3]. Для виявлення РФМК виконували паракоагуляційний тест із використанням фосфатних буферів, при додаванні яких утворюються полімерні волокна фібрину [10]. Антикоагулянтну ланку системи гемостазу оцінювали за активністю антитромбіну III (АТ III) та протеїну С. Активність АТ III визначали амідолітичним методом за залишковою активністю тромбіну в присутності гепарину. Протеїн С під дією специфічного активатора перетворювали у протеїн Ca, амідолітичну активність якого визначали за швидкістю гідролізу хромогенного субстрату. Для характеристики загальної фібринолітичної активності плазми крові визначали час лізису згустка, отриманого з еуглобулінової фракції плазми крові. Агрегацію тромбоцитів досліджували у зразках багатой тромбоцитами

плазми крові на фотооптичному агрегометрі AP2110 («Солар», Білорусь), як індуктор агрегації використовували АДФ.

Вміст ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором фірми «Axis-Shield» (Англія); метіоніну — методом тонкошарової хроматографії на ацетилцелюлозі [4]; цистеїну — за реакцією з нінгідриновим реактивом у кислому середовищі [5]; H<sub>2</sub>S — за реакцією з *p*-фенілендіаміном, як описано у [6]. Активність ферментів, які регулюють функціональний стан тромбоцитів, 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5) і апірази (КФ 3.6.1.5) у сироватці крові визначали за кількістю неорганічного фосфату, який утворився при гідролізі АМФ або АДФ відповідно [7; 8]. Активність простагландин-ендопероксид синтази (PGH-синтази, КФ 1.14.99.1) у мікросомній фракції тромбоцитів визначали спектрофотометричним методом за нагромадженням окисненої форми донора електронів адреналіну [9]. У роботі використані L-цистеїн, L-метіонін, АМФ і АДФ фірми Sigma (США), набори «Техпластин-тест», «АПТВ-ЕІ-тест», «Тромботест», «Хромотех-Антитромбин», «АДФ» фірми «Технологія-Стандарт» (Росія) та «Реахром-Протеїн С» фірми «НПО Ренам» (Росія). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм «MS Excel XP». Вірогідність відмінностей оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Як показав комплексний аналіз системи гемостазу, через 2 год після навантаження метіоніном у щурів виникали ознаки гіперкоагуляції (таблиця). Зокрема, у щурів 2-ї групи (навантаження метіоніном) спостерігалось вірогідне скорочення (на 24,4 та 30,7 %) часу згортання крові в тестах ПЧ і АЧТЧ, що свідчить про активацію фак-



Таблиця

**Вплив одноразового навантаження метіоніном (500 мг/кг маси тіла) на показники системи гемостазу, агрегацію тромбоцитів, вміст САК і H<sub>2</sub>S у сироватці крові щурів, M±m**

Показник	Групи щурів		
	1-ша — контроль, n=14	2-га — навантаження метіоніном, n=14	3-тя — навантаження метіоніном, введення вітамінів B6, B9, B12, n=7
Показники системи гемостазу			
ПЧ, с	18,00±0,21	13,60±0,34*	16,00±0,39**
АЧТЧ, с	33,90±0,74	23,50±1,14*	28,10±0,80**
ТЧ, с	9,71±0,20	6,82±0,21*	8,14±0,21**
Фібриноген, г/л	2,84±0,11	2,86±0,08	2,90±0,14
РФМК, г/л	0	0,042±0,003*	0,026±0,005**
Активність АТ III, %	103,00±1,41	82,40±1,81*	98,60±3,25#
Активність протеїну С, %	100,80±1,43	83,50±2,17*	96,30±2,87#
Час лізису еуглобулінів, хв	106,80±2,70	133,60±3,49*	115,70±3,35#
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів			
Ступінь агрегації, %	32,50±1,55	52,90±1,79*	41,20±2,88**
Час агрегації, с	380,6±10,7	382,6±10,6	371,9±16,9
Швидкість, % за 1 хв	28,6±1,0	37,70±1,32*	30,30±2,53#
Вміст сірковмісних сполук у сироватці крові			
Метіонін, мкмоль/л	26,60±3,03	471,3±31,4*	316,8±24,7**
ГЦ, мкмоль/л	6,58±0,27	31,40±1,36*	20,20±1,48**
Цистеїн, мкмоль/л	120,70±3,03	137,20±3,34*	131,10±7,60*
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	86,30±3,91	49,60±4,77*	71,10±6,00#
Відношення ГЦ/H <sub>2</sub> S	0,08±0,01	0,73±0,09*	0,30±0,04**
Відношення цистеїн/H <sub>2</sub> S	1,43±0,06	3,05±0,25*	1,90±0,16**
Активність ферментів, причетних до регуляції стану тромбоцитів			
Активність РGH-синтази в тромбоцитах, мкмоль/хв на 1 мг білка	10,50±0,96	14,80±0,62*	12,40±0,85#
Активність апірази в сироватці крові, нмоль/(хв·мл)	7,29±0,25	5,82±0,26*	6,89±0,21#
Активність 5'-нуклеотидази в сироватці крові, нмоль/(хв·мл)	8,26±0,48	6,57±0,28*	7,64±0,25#

Примітка. \* — P<0,05 щодо групи контролю; # — P<0,05 щодо 2-ї групи (навантаження метіоніном).

торів зовнішнього та внутрішнього шляхів згортання крові та посилення процесу активації протромбіну. Виявилось, що у щурів 2-ї групи, на відміну від тварин групи контролю, з'являлася значна кількість РФМК у плазмі крові, що свідчить про розвиток тромбінемії, а також скорочувався (на 29,8 %) час згортання плазми крові в тесті ТЧ, тобто прискорювалося пе-

ретворення фібриногену у фібрин. Зауважимо, що вміст фібриногену в плазмі крові після навантаження метіоніном не змінювався. Розлади в системі гемостазу щурів, індуковані навантаженням метіоніном, не обмежувались активацією системи згортання крові, а й проявлялися зниженням антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу. Так, через 2 год піс-

ля введення метіоніну у щурів 2-ї групи спостерігалось помірне зниження активності інгібіторів згортання крові АТ III та протеїну С (на 20–21 %) і сповільнення часу лізису еуглобулінових згустків (на 25 %). Однак більшою мірою активаційні процеси торкалися тромбоцитарної ланки системи гемостазу: у щурів 2-ї групи (навантаження метіоніном) ступінь і початкова швидкість АДФ-індукованої агрегації були на 62,8 та 31,8 % вищими, ніж у тварин у групі контролю. Зазначений комплекс змін у системі гемостазу, індукованих навантаженням метіоніну, є характерною ознакою формування ВЗК-синдрому (внутрішньосудинного згортання крові) та високого ризику тромботичних ускладнень [10].

Виникає питання щодо факторів, які лежать у основі розвитку гіперкоагуляційного стану, індукованого навантаженням метіоніном. Спочатку ми проаналізували, на якому метаболічному фоні розвинулися виявлені розлади в системі гемостазу. З'ясувалося, що через 2 год після навантаження метіоніном у щурів у сироватці крові найбільше зростали рівні метіоніну (у 17,7 разу) та ГЦ (у 4,8 разу), помірно підвищувався рівень цистеїну (у 1,4 разу), а вміст біологічно активного метаболіту САК — H<sub>2</sub>S, навпаки, знижувався в 1,7 разу. Найбільшою мірою відобразити ступінь дисбалансу в обміні САК дозволив аналіз співвідношень між вмістом H<sub>2</sub>S і його безпосередніх джерел ГЦ і цистеїну. Так, якщо у тварин з групи контролю відношення ГЦ/H<sub>2</sub>S становило 0,08, то у щурів з метіоніновою ГЦ воно було майже на порядок вищим — 0,73. Менш помітно зростало (у 2,1 разу) відношення цистеїн/H<sub>2</sub>S. На нашу думку, порушення балансу між ГЦ і H<sub>2</sub>S (молекули з вазодилатуючими й антиагрегантними властивостями) є одним із факторів формування гіперкоагуляційного стану при гострій метіоніновій ГЦ.

Значення порушень обміну САК у формуванні розладів у системі гемостазу підтвердили





результати кореляційного аналізу. З'ясувалося, що у показників системи гемостазу кореляційні зв'язки встановлювалися з рівнем ГЦ і відношенням ГЦ/H<sub>2</sub>S, причому виявлені в контролі закономірності помітно посилювалися за умов гострої метіонінової ГГЦ. Зокрема, рівень ГЦ обернено корелював із показниками згортання (ПЧ, АЧТЧ, ТЧ) і протизгортання крові (активність АТ III, протеїну С) з  $r = -0,34, -0,38, -0,36, -0,33, -0,44$  відповідно, і цей зв'язок набував вірогідності за умов навантаження метіоніном ( $r = -0,77, -0,50, -0,62, -0,60, -0,61$ ). Кореляційні зв'язки аналогічної спрямованості та сили у вказаних показників плазмових ланок гемостазу встановлювалися з відношенням ГЦ/H<sub>2</sub>S. Водночас самостійно рівень H<sub>2</sub>S у сироватці крові корелював лише з ПЧ та АЧТЧ ( $r = 0,42, 0,29$ ), і ці зв'язки посилювалися при навантаженні метіоніном ( $r = 0,56, 0,53$  відповідно). А от за нормальних умов найбільш тісно з рівнем ГЦ та співвідношенням ГЦ/H<sub>2</sub>S корелював ступінь агрегації тромбоцитів ( $r = 0,58$  і  $0,53$ ) і виявлений зв'язок посилювався на фоні ГГЦ ( $r = 0,61$  та  $0,60$ ). Водночас між рівнями цистеїну та метіоніну, з одного боку, та показниками системи гемостазу, з другого боку, вірогідних кореляційних зв'язків як до, так і після навантаження метіоніном не виявлялося. Очевидно, більшою мірою на стан системи гемостазу впливає дисбаланс між вмістом ГЦ і H<sub>2</sub>S у сироватці крові, ніж окремі коливання рівнів САК.

Попереднє 7-денне введення комплексу вітамінів В6, В9, В12 зменшувало ступінь індукованих навантаженням метіоніну порушень у обміні САК: у тварин 3-ї групи рівні метіоніну та ГЦ були вірогідно меншими (на 32,8 і 35,7 %), а рівень H<sub>2</sub>S, навпаки, вищим (на 43,3 %), ніж у тварин 2-ї групи. Відношення ГЦ/H<sub>2</sub>S при цьому зменшилось у 2,4 разу. Пом'якшення порушень у обміні САК комплексом вітамінів В6, В9, В12 запобігало формуванню гіперкоагуляційного стану при навантаженні

метіоніном. Зокрема, у тварин 3-ї групи час згортання крові в тестах ПЧ, АЧТЧ, ТЧ вірогідно перевищував (на 17,6, 19,5 і 19,4 %) такий у щурів 2-ї групи, а кількість РФМК зменшилася майже вдвічі. Насичення організму тварин вітамінами В6, В9, В12 також запобігало зниженню активності інгібіторів згортання крові АТ III та протеїну С, зменшувало час лізису еуглобулінів і ступінь агрегації тромбоцитів.

Оскільки формування ВЗК-синдрому значною мірою визначається функціональним станом тромбоцитарної ланки системи гемостазу, ми оцінили, як впливає навантаження метіоніном на активність ферментів, причетних до регуляції активаційних процесів у тромбоцитах. Виявилось, що через 2 год після введення метіоніну, тобто на пікові рівня ГЦ у сироватці крові, активність РGH-синтази у тромбоцитах підвищувалася на 41 %, а активність апірази та 5'-нуклеотидази в сироватці крові, навпаки, знижувалася на 20,2 і 20,5 % відповідно. Як відомо, РGH-синтаза тромбоцитів забезпечує утворення проагреганту тромбоксану А<sub>2</sub>, тимчасом як апіраза гідролізує індуктор агрегації тромбоцитів АДФ до АМФ, а 5'-нуклеотидаза, у свою чергу, перетворює АМФ на антиагрегант аденозин. Тому очевидно, що індуковані навантаженням метіоніном зміни в активності вказаних ферментів будуть промотувати активаційні процеси в тромбоцитах і провокувати розвиток ВЗК-синдрому [8; 10]. Кореляційний аналіз показав, що існує тісний зв'язок між активністю ферментів, які регулюють функціональний стан тромбоцитів, і порушеннями обміну САК. Зокрема, за умов гострої метіонінової ГГЦ встановлювалася пряма залежність між активністю РGH-синтази тромбоцитів і рівнем ГЦ у сироватці крові та відношенням ГЦ/H<sub>2</sub>S ( $r = 0,78$  і  $0,60$ ), тимчасом як активність апірази та 5'-нуклеотидази, навпаки, обернено корелювала з рівнем ГЦ ( $r = -0,64$  і  $-0,57$ ) і відношенням ГЦ/H<sub>2</sub>S ( $r = -0,71$  і  $-0,61$ ). Попереднє насичення щурів вітамі-

нами В6, В9, В12 значною мірою стримувало зростання активності РGH-синтази тромбоцитів і зниження активності апірази та 5'-нуклеотидази в сироватці крові за умов гострої метіонінової ГГЦ.

Таким чином, гостра метіонінова ГГЦ спричинює комплекс порушень у різних ланках системи гемостазу щурів, який є предиктором ВЗК-синдрому. Найчутливішою до підвищення рівня ГЦ у плазмі крові та до дисбалансу в обміні САК виявилася тромбоцитарна ланка, активаційні процеси в якій за умов ГГЦ потенціюються внаслідок збільшення активності РGH-синтази та зменшення активності ферментів нуклеотидного обміну — апірази та 5'-нуклеотидази. Завчасне насичення організму щурів вітамінами В6, В9, В12 не лише зменшує ступінь індукованої навантаженням метіоніном ГГЦ, але і протидіє змінам у системі гемостазу та у ферментних системах, причетних до регуляції функціонального стану тромбоцитів.

**Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення фізіологічної ролі САК та їхніх похідних у регуляції системи гемостазу та розробка підходів до корекції тромбофілій, асоційованих із порушеннями обміну САК.**

## Висновки

1. Одноразове інтрагастральне введення L-метіоніну щурам дозою 500 мг/кг спричинює збільшення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (на 60–65 %), скорочення ПЧ, АЧТЧ і ТЧ (25–30 %), помірне зниження активності інгібіторів згортання крові АТ III та протеїну С (20–22 %), сповільнення часу лізису еуглобулінів. Ступінь агрегації тромбоцитів, показники згортання та протизгортання крові корелюють з рівнем ГЦ і відношенням ГЦ/H<sub>2</sub>S, причому за умов ГГЦ виявлені взаємозв'язки посилюються.

2. Попереднє насичення організму тварин вітамінами В6, В9, В12 пом'якшує індукований метіоніновим навантаженням дисбаланс у обміні САК і запо-



бігає формуванню порушень у системі гемостазу та ферментних системах, що регулюють функціональний стан тромбоцитів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гіпергомоцистеїнемія*: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, К. П. Поставітенко [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. — 2004. — № 1 (3). — С.35-38.
2. *Експериментальна вітамінологія* / под ред. Ю. М. Островського. — Минск : Наука и техника, 1979. — 552 с.
3. *Беліцер В. О.* Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові лю-

дини / В. О. Беліцер, Т. В. Варецька, К. М. Веремєнко // *Лабораторна діагностика*. — 1997. — № 2. — С. 53-57.

4. *Ngo T. T.* The formation of sulphur-containing amino acids in germinating seeds of rape (*Brassica napus* L.) / T. T. Ngo, P. D. Shargool // *Biochem. J.* — 1972. — Vol. 126, N 4. — P. 985-991.

5. *Gaitonde M. K.* A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acid / M. K. Gaitonde // *Biochem. J.* — 1967. — Vol. 104, N 2. — P. 627-633.

6. *Визначення* вмісту гідроген сульфід у сироватці крові / Н. В. Заїчко, Н. О. Пентюк, Л. О. Пентюк [та ін.] // *Вісник наукових досліджень*. — 2009. — № 1. — С. 29-32.

7. *Рыбальченко В. К.* Структура и функции мембран : практикум / В. К. Рыбальченко, М. М. Коганов. — К. : Вища шк., 1988. — 312 [239–241] с.

8. *Frassetto S.* Characterization of an ATP diphosphohydrolase activity (Apyrase, EC 3.6.1.5) in rat blood platelets / S. Frassetto, D. Renato, J. Sarkis // *Molecular and Cellular Biochemistry*. — 1993. — Vol. 129. — P. 47-55.

9. *Мевх А. Т.* Изучение эндопероксидпростагландинсинтетезы микросомной фракции тромбоцитов человека / А. Т. Мевх, В. В. Басевич, С. Д. Варфоломеев // *Биохимия*. — 1982. — Т. 47, № 10. — С.1635-1639.

10. *Современные представления о системе гемостазу* / Г. В. Волков, Т. Н. Платонова, А. Н. Савчук [и др.]. — К. : *Наук. думка*, 2005. — 292 с.

УДК 612.112.94:616.233-002(001.891.53)

В. Д. Крушевський

## СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТА РОЗМІРУ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У СЕЛЕЗІНЦІ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИКО-ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ

Український НДІ промислової медицини, Кривий Ріг

### Вступ

Хронічні неспецифічні захворювання легень (ХНЗЛ), у тому числі хронічний бронхіт токсичної, пилової та токсико-пилової етіології, посідають одне з провідних місць серед легеневи захворювань і характеризуються стійкою втратою працездатності при ранній стадії інвалідності та високою смертністю серед дорослого працюючого населення [1].

Головною функцією імунoglobulinів є нейтралізація антигенів з утворенням циклічних імунних комплексів (ЦІК), спрямована на підтримання гомеостазу в організмі. Але за деяких умов ЦІК можуть фіксуватися на стінках судин різних систем організму та спричинювати запальну реакцію, тому сьогодні велику увагу приділяють проблемі вивчення ЦІК — одних із потенціальних факторів імунного ураження органів і тканин організму, але в основному приділяється увага їхньому загаль-

ному вмісту, без урахування їх фізико-хімічних властивостей [2].

Однак умови утворення та біологічна активність ЦІК, які належать до одних із найважливіших критеріїв визначення ступеня імунотоксичного впливу антропогенних забруднювачів, залежать від багатьох факторів і насамперед від їх розміру, природи антигенів і антигенів, які входять до складу ЦІК, а також їх співвідношення, а головне — їхньої можливості фіксуватися у судинах і спричинювати запальну реакцію [3–5].

Одними з найрозповсюдженіших ксенобіотиків, які спричинюють хронічний бронхіт, є подразнюючі гази й аерозолі: сірчистий ангідрид, оксиди азоту та діоксид кремнію різної дисперсності. Тому для відтворення експериментального хронічного бронхіту нами використовувалися саме ці речовини, як при їх ізольованій дії, так і у поєднаній.

**Метою** даної роботи було проведення експерименталь-

них досліджень з моделювання хронічного токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту з відповідним визначенням послідовностей і співвідношення формування загального вмісту і розміру ЦІК у селезінці піддослідних тварин у динаміці досліджу.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводилися в умовах, які відтворювалися згідно з чинними нормативними документами і визначеними у відповідних роботах [6–9].

Дослідження проводилися на 600 нелінійних білих щурах із початковою масою 120–130 г 3-ї категорії якості за класифікацією, розробленою Східноєвропейськими державами у 1989 р. У тварин спричинювали хронічний токсичний, пиловий і токсико-пиловий бронхіт щоденними чотиригодинними хронічними інгаляційними ізольованими та комбінованими діями ок-

