

neobladder urinary reconstruction. *Can Urol Assoc J.* 2018 Jun; 12 (6):181-186. Published online 2018 Feb 23. doi: 10.5489/cuaj.4877

4. Kinan Bachour, Izak Faiena, Amirali Salmasi, Andrew T. Lenis, David C. Johnson, Aydin Pooli et al. Trends in urinary diversion after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *World Journal of Urology* 2018, March; 36 (3): 409-416.

5. Alberti C. Metabolic and histological complications in ileal urinary diversion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11: 257-264

6. Gakis G., Stenzl A. Ileal neobladder and its variants. *Eur Urol Suppl.* 2010; 9: 745-753.

7. Ghosh A., Somani B.K. Recent trends in postcystectomy health-related quality of life (QoL) favours neobladder diversion: Systematic review of the literature. *Urology* 2016, Jul;93: 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.12.079>

8. Philip J., Manikandan R., Venugopal S., Desouza J., Javle P.M. Orthotopic neobladder vs. ileal conduit urinary diversion after cystectomy — A quality-of-life based com-

parison. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009, Okt; 91 (7): 565-569. <https://doi.org/10.1308/003588409X432293>.

9. Jong Kil Nam, Tae Nam Kim, Sung Woo Park, Sang Don Lee, Moon Kee Chung. The Studer Orthotopic Neobladder: Long-Term (More Than 10 Years) Functional Outcomes, Urodynamic Features, and Complications. *Yonsei Med J.* 2013 May 1; 54 (3): 690-695. Published online 2013 Mar 19. doi:10.3349/ymj.2013.54.3.690

10. Yong Seong Lee, Ha Bum Jung, Don Kyoung Choi, Sung Tae Cho, Ki Kyung Kim, Young Goo Lee. Functional Assessment of the Hautmann Ileal Neobladder with Chimney Modification Using Uroflowmetry and a Questionnaire. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 8209589. Published online 2016 Nov 29. doi: 10.1155/2016/8209589

11. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 1963; 17: 208-212.

Надійшла до редакції 05.12.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. А. Каштальян,
дата рецензії 12.12.2018

УДК 615.036.8:615.038]-615.099.092]615.076.9

В. Й. Кресюн, О. П. Соколик

ВПЛИВ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА АКТИВНІСТЬ Na^+/K^+ -АТФази ЕРИТРОЦИТІВ І МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.036.8:615.038]-615.099.092]615.076.9

В. И. Кресюн, Е. П. Соколик

ВЛИЯНИЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА АКТИВНОСТЬ Na^+/K^+ -АТФазы ЭРИТРОЦИТОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Комбинированная патология — черепно-мозговая травма на фоне алкогольной интоксикации у крыс приводила к наиболее выраженной дискоординации активности Mg^{2+} - и Na^+/K^+ -АТФазы. Применение нового биологически активного соединения — ниацин-оксиэтилидендифосфонато-германата (МИГУ-4) в качестве фармакологического средства показало, что уже на 7-е сутки активность суммарной АТФазы нормализовалась, а активность Mg^{2+} -зависимой Na^+/K^+ -активируемой АТФазы достоверно выровнялась и до 14-х суток лечения достигла контрольных величин. Было установлено, что МИГУ-4 обладает выраженной мембранотропной активностью, которая проявляется в нормализации активности АТФаз при тяжелой комбинированной экспериментальной патологии.

Ключевые слова: мембраны эритроцитов, алкогольная интоксикация, черепно-мозговая травма, биологически активные вещества.

UDC 615.036.8:615.038]-615.099.092]615.076.9

V. Y. Kresyun, O. P. Sokolik

INFLUENCE OF CRANIAL INJURY AT THE BACKGROUND OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION IN EXPERIMENT ON Na^+/K^+ -ATPase ACTIVITY OF ERYTHROCYTES AND THE POSSIBILITY OF ITS CORRECTION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Objective. The activity of Na^+/K^+ -ATPase reflects the compensatory and adaptive reactions of red blood cells and indirectly affects the severity of their damage in combined pathology, which is traumatic brain injury on the background of alcohol intoxication.

© В. Й. Кресюн, О. П. Соколик, 2019



Materials and methods. The research was conducted under conditions of a chronic experiment on 84 male rats of the Wistar line weighing 170–250 g after 6 months after birth. Chronic alcoholic intoxication, which was accompanied by the formation of alcohol dependence, caused a 20-day experiment in the “benefits of ethanol” test. The animals were placed in individual boxes in which they had access to two drinkers: with pure water and 15% ethanol. Craniocerebral trauma was reproduced by drawing one strike on the crown — the occipital region of the brain with a falling weight weighing 100 g from a height of 80 cm, which is called a hit model.

Results. Combined pathology — traumatic brain injury on the background of alcohol intoxication in rats led to the most pronounced discoordination of Mg^{2+} -dependent Na^+/K^+ -activated ATPase activity. The use of a new biologically active compound — niacin-hydroxyethylidene diphosphanate germanate (MIGU-4) as a pharmacological agent showed that already on the 7th day the activity of total ATPase was normalized, and the activity of Mg^{2+} - and Na^+/K^+ -ATPase were reliably aligned and up to 14 days of treatment reached control quantities.

Conclusions. It was found that MIGU-4 has a pronounced membranotropic activity, which is expressed in the normalization of ATPase activity in severe combined experimental pathology.

Key words: erythrocyte membranes, alcohol intoxication, traumatic brain injury, biologically active substances.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) сама по собі характеризується високим рівнем смертності, інвалідизації та тимчасової непрацездатності [1]. В основі даної патології первинно лежить травматичне ушкодження мозку за рахунок біомеханічних факторів, а вторинно — внаслідок наступної активації патофізіологічних чинників. Вторинне ушкодження охоплює безліч складних біохімічних і клітинних процесів, які посилюють первинну ланку ушкодження. До них, у першу чергу, належать ішемічне ураження клітин, порушення осмотичних і кислотно-лужних констант, активація вільнорадикальних процесів. Без сумніву, усі ці зміни свідчать про глибокі морфофункціональні порушення біомембран — основи функціонування будь-яких клітинних і субклітинних структур. Патофізіологічні механізми ураження при ЧМТ достатньо вивчені як у клініці, так і при експериментальних дослідженнях [2]. Проте досить часто ЧМТ відбуваються на тлі алкогольної інтоксикації, тому що зловживання алкоголем є надто поширеним явищем [3]. Як відомо, етанол суттєво впливає на функцію клітинних мембран і, у першу чергу, на активність транспортної Na^+/K^+ -АТФази, причому цей вплив

залежить від дози, шляху введення та часу експозиції. Важливим є й те, що етанол проявляє як інгібуючу, так і активуючу дію на активність АТФази, яку вивчали. Ця дія знаходиться в прямій дозозалежності. Відомий також факт, що хронічне введення етанолу викликає підвищення активності Na^+/K^+ -АТФази [3].

Таким чином, поєднана патологія, а саме ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації, призводить до тяжких розладів функції біологічних мембран. Маркером ушкодження біомембран є саме функція Mg^{2+} -залежної Na^+/K^+ -активованої АТФази. Na^+/K^+ -АТФаза є інтегральним олігомерним білком мембрани клітин, яка забезпечує її важливі функції: підтримує асиметричний розподіл іонів Na^+ і K^+ як у середині клітини, так і в її зовнішньому середовищі; контролює стабільність об'єму клітини за рахунок вмісту іонів Ca^{2+} та рівня рН; мембранного потенціалу тощо [4].

Достеменно відомо, що мембрани еритроцитів найбільш адекватно відображають загальні принципи молекулярної організації плазматичних мембран різних тканин. У забезпеченні оптимального функціонування еритроцитів, а саме транспортуванні кисню до клітин головного мозку, суттєву

роль відіграє стан еритроцитарних мембран, трансформація яких тісно пов'язана з процесами перекисного окиснення ліпідів. А останні є детермінуючим фактором ушкоджень як при ЧМТ, так і при алкогольній інтоксикації.

Порушення ліпідно-білкових взаємовідношень у мембранах еритроцитів визначає реалізацію специфічних мембрано-асоційованих процесів, таких як транспорт іонів й активність транспортних ферментів. У підтримці іонного гомеостазу головну роль відіграє натрій-калієва аденозинтрифосфатаза, яка є ліпідозалежним ферментом. Саме активність Na^+/K^+ -АТФази відображає компенсаторно-приспосувальні реакції еритроцитів та опосередковано впливає на тяжкість їхніх ушкоджень при поєднаній патології, якою є ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації. Враховуючи їхню доступність для досліджень, мембрани еритроцитів є найбільш універсальним об'єктом для вивчення активності ферментів [5].

У багатьох дослідженнях у нашій лабораторії було показано, що нова комплексна сполука германію з нікотиною кислотою — ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманат (МІГУ-4) виявила виражену мембранотропну активність.



МІГУ-4 нормалізував вміст загального холестерину, фосфоліпідів та їхнє молярне співвідношення в клітинних мембранах еритроцитів, спектр різних фракцій фосфоліпідів у бік зменшення важкоокисних фракцій фосфоліпідів (лізофосфатидилхоліну та сфінгомієліну) та збільшення легкоокисних (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну) фракцій [6].

Мета роботи — вивчення активності Na^+/K^+ -АТФази в мембранах еритроцитів при експериментальній черепно-мозковій травмі на тлі алкогольної інтоксикації та можливість її корекції комплексною сполукою германію з нікотиною кислотою — ніацин-оксидилдендифосфанатогерманом.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили в умовах хронічного експерименту на 84 щурах-самцях лінії Вістар масою 170–250 г віком після 6 міс. від народження згідно з вимогами комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету. Тварини були розподілені на три групи по 28 щурів. Кожна група, у свою чергу, розподілялася на 4 підгрупи по 7 тварин. Перша група слугувала контролем, друга — відтворювала експериментальну патологію, третя і четверта — для оцінки результатів медикаментозної корекції.

Хронічну алкогольну інтоксикацію, яка супроводжувалася формуванням алкогольної залежності, викликали 20-добовим експериментом у тесті «переваги етанолу». Тварин поміщали в індивідуальні бокси, у яких вони мали доступ до двох поїлок: з чистою водою та 15 % етанолом. Після вимірювання об'єму випитої

рідини вираховували коефіцієнт переваги алкоголю:

$$K_n = 100 \% \cdot V_{\text{алк}}/V_{\text{заг}}$$

Критерієм вибору тварин для подальшого експерименту слугувала тріада: питна поведінка; перевага до етанолу (з K_n не менше 50 %) та тяжкість неврологічної симптоматики (за тестами «відкрите поле» та «стрижня, який обертається») [7]. Черепно-мозкову травму відтворювали нанесенням одного удару на тім'я — потиличну ділянку головного мозку вантажем масою 100 г, що падає з висоти 80 см, яка називається ударною моделлю [8].

Активність Na^+/K^+ -АТФази визначали в цільних еритроцитах за методом О. М. Казеннова [9]. Згідно з цим методом, «відмиті та упаковані» цільні еритроцити експериментальних тварин, отримані з хвостової вени, інкубуються з детергентом Твин-20 для того, щоб у мембранах відкрився доступ субстрату та іон-активатора до активних центрів ферменту, які містяться на цитоплазматичній стороні мембрани. Після зміни проникності мембрани еритроцити поміщали у середовище для визначення ферментативної активності. Важливо відмітити, що використання даного методу дозволяє зберегти внутрішньоклітинний вміст модуляторів ферментативної активності, у тому числі АТФази. Сьогодні більшість авторів використовують саме цей метод визначення активності ферментів у еритроцитарних мембранах [10].

Перед дослідженням еритроцити з цільної гепаринізованої крові осаджували центрифугуванням при 900 г, плазму й лейкоцитарний шар вилучали. Еритроцити тричі промивали в 3–4-кратному об'ємі охо-

лодженого трис-буфера. Принцип методу заснований на визначенні неорганічного фосфору (P_i), який утворюється при інкубації еритроцитів з АТФ. Активність загальної АТФази (Mg^{2+} , Na^+ , K^+) визначали в присутності іонів Mg^{2+} , Na^+ , K^+ . Активність Mg^{2+} -АТФази — тільки в присутності іонів магнію та додавали 1 мМ убаїну фірми «Sigma» (США) для пригнічення активності Na^+/K^+ -АТФази і Na^+ -насоса. Убаїн утворює з ферментом міцний комплекс, причому ця дія реалізується тільки тоді, коли серцевий глікозид знаходиться на зовнішній стороні мембрани. Активність Na^+/K^+ -АТФази розраховували за різницею між загальною активністю й активністю Mg^{2+} -АТФази. Визначення неорганічного фосфору проводили за методом Фіске — Суббарова в модифікації Чена, яке полягало у використанні аскорбінової кислоти як відновника. Вимірювання кількості білка у пробі мембранного препарату еритроцитів проводили за методом Лоурі, який поєднує біуретову реакцію і реакцію з реактивом Фоліна [4]. Активність ферменту виражали в мкмоль P_i /мг білка за 1 год.

Результати дослідження та їх обговорення

Найсуттєвішою відмінністю функціонування живої клітини є асиметричне розподілення одновалентних іонів натрію і калію. Клітини активно накопичують калій і викидають у зовнішнє середовище натрій. Так створюється різниця концентрації одновалентних катіонів на клітинній мембрані. Іонна асиметрія використовується для генерації збудження у нервових і м'язових клітинах, здійснення клітинного метаболізму. Останнє можливо при постійному надходженні суб-



стратів життєдіяльності, а саме вуглеводів, амінокислот тощо, для чого в клітинах існує спеціальний механізм, який реалізується за допомогою білків-транспортів. Рушійною силою їхньої роботи є різниця концентрації іонів Na^+ по обидві сторони мембрани, що відіграє роль додаткового депо енергії, яка забезпечує енергетичну стійкість метаболізму.

Загальновідомо, що активний транспорт проти градієнта концентрації повністю залежить від наявності в клітині аденозинтрифосфату (АТФ) — основного джерела енергії в організмі. Наприклад, у нейронах мозку на здійснення цієї функції використовуються майже 30 % пула аденілових нуклеотидів, причому як при бадьорому, так і при сплячому мозку [11]. Використовує цю енергію для реалізації активного транспорту одновалентних катіонів через клітинну мембрану спеціальний фермент Na^+/K^+ -АТФаза, яка є складним білком, що вбудований у зовнішню мембрану клітини. Na^+/K^+ -АТФаза має активні центри зв'язування для іонів Na^+ і K^+ , а також активний центр, де відбувається зв'язування та гідроліз АТФ. Очевидно, що при багатьох патологічних станах, особливо таких, як ЧМТ і хронічна алкогольна інтоксикація, а також при їхній комбінації порушується функція клітинних мембран, що, у першу чергу, призводить до зміни активності транспортних ферментів — АТФаз.

У першій серії дослідів було вивчено активність Na^+/K^+ -АТФази при алкогольній інтоксикації. Попередніми дослідженнями було встановлено, що алкогольна залежність у щурів, як правило, розвивається після 6-місячного віку, тому в експеримент були залучені саме ці тварини. Найбільш вира-

жена залежність розвивається до 20-ї доби експерименту, коли у більшості тварин реєструються перевага до етанолу, ознаки хронічної інтоксикації. Про це свідчать неадекватні поведінкові реакції тварин: замість активного уникнення спостерігалися реакції відсторонення; знижувалися показники рухової та дослідницької активності, збільшувалася величина їхнього латентного періоду, кількість грумінгу. На незначимий предмет, який рухається, тварини реагували пасивним уникненням. Зменшувався час утримання на стрижні, який обертався. Ці дані яскраво свідчать про те, що алкогольна інтоксикація суттєво впливає на поведінкові реакції щурів.

З другого боку, відомо, що при алкогольній інтоксикації виявляється структурно-функціональна дезорганізація мембран еритроцитів, що супроводжується зниженням гемолітичної стійкості та розвитком анемії. Ці зміни еритроцитів неминуче посилюють тканинну гіпоксію, яка супроводжує алкоголізм, порушують роль еритроцитів у процесах, які пов'я-

зані з підтримкою гомеостазу на рівні цілісного організму, що беззаперечно ускладнює перебіг цієї патології [12]. На жаль, наявні нині експериментальні дані не достатні для розуміння тонких молекулярних механізмів ушкоджувальної дії етанолу та його метаболітів на структурно-функціональну характеристику мембран еритроцитів, відсутня цілісна картина причин, які призводять до цього. У зв'язку з цим актуальним є уточнення механізмів виникнення неспроможності еритроцитарних мембран при алкогольній інтоксикації, визначення ступеня їхньої оборотності та можливості фармакологічної корекції.

Вивчення активності АТФаз при 20-денній алкогольній інтоксикації показало, що сумарна активність практично не змінювалася: $(13,95 \pm 0,31)$ мкмоль при $(12,80 \pm 0,29)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{мг}$ білка/1 год ($p > 0,05$) у контролі. Достеменно зростала активність Mg^{2+} -АТФази на 27,5 % ($p < 0,05$), тобто $(11,58 \pm 0,24)$ мкмоль при $(9,08 \pm 0,13)$ мкмоль $\text{P}_i/\text{мг}$ білка/1 год у контролі (табл. 1). Збільшення активнос-

Таблиця 1

Динаміка активності АТФаз мембран еритроцитів щурів при хронічній алкогольній інтоксикації та її корекції, мкмоль $\text{P}_i/\text{мг}$ білка/1 год

Алгоритм дослідження	Статистичні показники	Сумарна активність	Mg^{2+} -АТФаза	Na^+/K^+ -АТФаза
Контроль	$M \pm m$ %	$12,80 \pm 0,29$ 100,0	$9,08 \pm 0,13$ 100,0	$3,72 \pm 0,24$ 100,0
Алкогольна інтоксикація, 20-та доба	$M \pm m$ %	$13,95 \pm 0,31$ 109,0	$11,58 \pm 0,24$ 127,5*	$2,37 \pm 0,19$ 63,7*
Алкогольна інтоксикація + МІГУ-4, 7-ма доба призначення	$M \pm m$ %	$13,42 \pm 0,18$ 104,8	$10,58 \pm 0,34$ 116,5*	$2,84 \pm 0,22$ 76,3*
Алкогольна інтоксикація + МІГУ-4, 14-та доба призначення	$M \pm m$ %	$12,54 \pm 0,27$ 98,0	$8,89 \pm 0,14$ 97,9	$3,65 \pm 0,31$ 98,12

Примітка. У табл. 1–3 кількість спостережень у кожній групі — 7; * — вірогідність відносно контролю.



Динаміка активності АТФаз мембран еритроцитів щурів при черепно-мозковій травмі та її корекції, мкмоль Р_i/мг білка/1 год

Алгоритм дослідження	Статистичні показники	Сумарна активність	Mg ²⁺ -АТФаза	Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза
Контроль	M±m %	13,10±0,21 100,0	9,53±0,14 100,0	3,57±0,09 100,0
ЧМТ, 1-ша доба без лікування	M±m %	15,33±0,18 117,0*	13,12±0,16 137,7*	2,21±0,10 61,9*
ЧМТ + МІГУ-4, 7-ма доба	M±m %	12,17±0,31 92,9	9,23±0,23 96,8	2,94±0,12 82,3*
ЧМТ + МІГУ-4, 14-та доба	M±m %	12,67±0,27 96,7	8,95±0,21 93,9	3,72±0,13 104,2

ті Mg²⁺-АТФази можна пояснити суттєвим зростанням використання макроергічних фосфатів, тобто АТФ, яка використовується для стабілізації метаболічних процесів клітини. Свідченням дискоординації структурно-функціонального стану еритроцитів є пригнічення Na⁺/K⁺-АТФази на 20-й день інтоксикації майже на 40 % — (2,37±0,19) мкмоль при (3,72±0,24) мкмоль Р_i/мг білка/1 год у контролі (p<0,05).

Водночас була вивчена динаміка активності АТФаз мембран еритроцитів щурів при ЧМТ. Відтворена нами ЧМТ, згідно з описаним методом, належить до ступеня середньої тяжкості. Сучасні підходи до вибору лабораторної оцінки стану потерпілих з ЧМТ як у клініці, так і в експерименті визначають доцільність комплексного моніторингу за розвитком травматичної хвороби, що, у першу чергу, включає дослідження периферичної крові та цереброспинальної рідини.

Доведено, що при ЧМТ суттєво порушується функція клітинних мембран і, у першу чергу, еритроцитів, у яких активується низка ферментів, таких як каталаза та інші ферменти антиоксидантної системи. Дані стосовно активності АТФаз при ЧМТ надто суперечливі [13]. Виходячи з викладеного, наступним завданням було вивчення активності цих ферментів при ЧМТ. Через добу після відтворення ЧМТ загальна активність АТФаз дещо підвищувалася — з (13,10±0,21) мкмоль до (15,33±0,18) мкмоль Р_i/мг білка/1 год (p<0,05), хоча й не була такою різкою. Значно більше (на 37,7 %; p<0,05) підвищувалася активність Mg²⁺-АТФази, що свідчило про напруженість метаболічних процесів і, у першу чергу, енергетичних. На 38,1 %

(p<0,05) пригнічувалась активність Na⁺/K⁺-АТФази, що свідчило про суттєві морфофункціональні порушення мембран еритроцитів (табл. 2).

Цікавим було дослідити активність ферментів, що вивчалися, при поєднаній патології, тобто відтворенні ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації. Дослідження показали, що активність ферментів змінюється значно більшою мірою, при тому що направленість цих змін залишається сталою. Вірогідно підвищується активність сумарної АТФази з 12,45±0,21 до 14,92±0,29 (p<0,05); більш ніж у 1,5 рази підвищується актив-

ність Mg²⁺-АТФази (з 8,64±0,17 до 13,13±0,30; p<0,05); більш ніж удвічі (з 3,87±0,13 до 1,79±0,10; p<0,05) пригнічується активність Na⁺/K⁺-АТФази. Отримані результати свідчать про те, що патологія, викликана ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації, призводить до більш суттєвої та більш вираженої дискоординації активності АТФаз мембран еритроцитів, а отже, і до більш виражених структурно-функціональних порушень (табл. 3).

Наступним важливим завданням було довести можливість фармакологічної корекції виявлених порушень морфо-

Таблиця 3

Динаміка активності АТФаз мембран еритроцитів щурів при черепно-мозковій травмі на тлі алкогольної інтоксикації та її корекції, мкмоль Р_i/мг білка/1 год

Алгоритм дослідження	Статистичні показники	Сумарна активність	Mg ²⁺ -АТФаза	Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза
Контроль	M±m %	12,45±0,21 100,0	8,64±0,17 100,0	3,87±0,13 100,0
Алкогольна інтоксикація (20-та доба) + ЧМТ (1-ша доба)	M±m %	14,92±0,29 119,8*	13,13±0,30 151,9*	1,79±0,10 47,0*
Алкогольна інтоксикація (20-та доба) + ЧМТ + МІГУ-4 (7-ма доба)	M±m %	13,97±0,13 111,9	11,53±0,20 133,4*	2,44±0,23 64,0*
Алкогольна інтоксикація (20-та доба) + ЧМТ + МІГУ-4 (14-та доба)	M±m %	12,63±0,19 101,4	9,17±0,19 106,1	3,46±0,12 90,8



функціонального стану мембран еритроцитів при відтворенні експериментальній патології. Для цього використовували нову біологічно активну речовину (БАР) — ніацин-оксіетилідендифосфатогерманат (МІГУ-4), синтезовану в лабораторії Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова під керівництвом професора І. Й. Сейфуліної. Вводили БАР внутрішньоочеревинно в дозі OD_{50} (25 мг/кг) маси протягом двох тижнів курсом, який був раніше опробований як мембранопротектор [6]. Щурам групи контролю, за аналогічних умов, вводили 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду. Як свідчать спостереження, 7-денне введення МІГУ-4 при хронічній алкогольній інтоксикації виражено нормалізувало активність Mg^{2+} - та Na^+/K^+ -АТФаз, проте не до контрольних величин, а 14-денне введення БАР вирівнювало активність даних ферментів до вихідних величин (див. табл. 1); аналогічна за направленістю та вираженістю дія МІГУ-4 спостерігалася при експериментальній ЧМТ (див. табл. 2).

Комбінована патологія, тобто ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації, призводила до найбільш вираженої дискоординації активності досліджуваних АТФаз. Застосування МІГУ-4 як фармакологічного засобу показало, що уже на 7-му добу активність сумарної АТФази нормалізувалася, а Mg^{2+} - та Na^+/K^+ -АТФази вірогідно вирівнювались і до 14-ї доби лікування досягла контрольних величин (див. табл. 3). Таким чином, було встановлено, що МІГУ-4 має виражену мембранотропну активність, що проявляється в нормалізації активності АТФаз при тяжкій комбінованій експериментальній

патології, якою є ЧМТ на тлі алкогольної інтоксикації.

Висновки

1. Дослідження свідчать, що на 20-й день вільного виходу етанолу у щурів-самців віком після 6 міс. розвивається алкогольна інтоксикація, яка підтверджується питною поведінкою, перевагою до етанолу та неврологічними розладами, такими як поява реакції відсторонення замість активного уникнення; зменшення показників рухової та дослідницької активності, збільшення величин їхнього латентного періоду та кількості грумінгу. Водночас зменшувався час утримування на стрижні, який обертався, з'являлося пасивне уникнення на незнайомий предмет, що рухається.

2. Вивчення активності АТФаз у мембранах еритроцитів щурів у цей часовий термін показало вірогідне зростання активності Mg^{2+} -АТФази та пригнічення активності Na^+/K^+ -АТФази, що є свідченням дискоординації структурно-функціонального стану мембран.

3. Вивчення активності АТФаз через добу після відтворення черепно-мозкової травми виявило суттєві зміни у функціонуванні мембран еритроцитів: активність Mg^{2+} -АТФази вірогідно підвищувалася на 38 %, а активність Na^+/K^+ -АТФази на 38 % вірогідно зменшувалася.

4. Відтворення черепно-мозкової травми на тлі алкогольної інтоксикації продемонструвало значно суттєвіші зміни активності АТФаз при збереженні тієї ж направленості змін. Важливим установленим фактом є те, що активність АТФаз досить стійка до дії різних патогенних чинників, що філогенетично сприяє стабільності функції біологічних мембран.

5. Продемонстрована можливість корекції морфофункціональних порушень, викликаних алкогольною інтоксикацією, черепно-мозковою травмою та їхнім поєднанням за допомогою нової БАР — ніацин-оксіетилідендифосфатогерманатом, створеної на основі метаболітів людини та тварин.

Перспективи подальших досліджень. Надалі важливим завданням є продовження вивчення впливу алкогольної інтоксикації та черепно-мозкової травми на структурно-функціональний стан клітинних мембран і можливість фармакологічної корекції новими БАР.

Ключові слова: мембрани еритроцитів, алкогольна інтоксикація, черепно-мозкова травма, біологічно активні речовини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Смычек В. Б., Пономарева Е. Н. Черепно-мозговая травма: медицинская и социальная проблема. *Медицинские новости*. 2011. № 12. С. 6–8.
2. Дерюгина А. В., Шумилова А. В. Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na^+/K^+ -АТФази эритроцитов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017. № 117 (11). С. 51–55.
3. Кашкин В. А., Звартау Э. Э., Багров А. Я. Эндогенные дигиталисоподобные вещества и алкогольная зависимость. *Медицинский академический журнал*. 2009. Т. 9, № 2. С. 3–10.
4. Petrova P. A. Сравнительный анализ методов исследования активности Mg^{2+} -зависимой Na^+/K^+ -активируемой АТФази в тенях эритроцитов. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2017. № 4/2. С. 150–166.
5. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза / М. К. Боровская и др. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010. № 3. Вып. 73. С. 334–354.



6. Кресюн Н. В., Сон Г. О., Годован В. В., Годлевський Л. С. Обмін ліпідів при експериментальному цукровому діабеті та його корекція ніацин-оксєтилідендіфосфонатогерманатом. *Запорожський медичинський журнал*. 2017. Т. 19, № 4. С. 497–503.

7. Критерии достоверности воспроизведения экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации / Л. П. Кнышова и др. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016. № 4 (52). С. 48–51.

8. Цымбалюк В. И., Кочин О. В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Украинский нейрохирургический журнал*. 2008. № 2. С. 10–12.

9. Казеннов А. М., Маслова М. Н., Шалабодов А. Д. Исследование активности Na, K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих. *Биохимия*. 1984. Т. 49, вып. 7. С. 1089–1095.

10. Шалабодов А. Д. Особенности выявления активности трансмембранных ферментов в эритроцитах и мембранных препаратах эритроцитов млекопитающих. *Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование*. 2015. Т. 1, № 3 (3). С. 93–99.

11. Болдырев А. А. Роль Na/K-насоса в возбудимых тканях (обзор). *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2008. № 1. С. 206–225.

12. Namazi G., Asa P., Sarrafzadegan N., Pourfarzam M. Decreased Na⁺/K⁺-ATPase Activity and Altered Susceptibility to Peroxidation and Lipid Composition in the Erythrocytes of Metabolic Syndrome Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Nutr Metab*. 2019. № 74 (2). P. 140–148.

13. Maturu P., Vaddi D. R., Pannuru P., Nallanchakravarthula V. Modifi-

cation of erythrocyte membrane proteins, enzymes and transport mechanisms in chronic alcoholics: an in vivo and in vitro study. *Alcohol*. 2013. № 48 (6). P. 679–686.

REFERENCES

1. Smychok V.B., Ponomareva Ye.N. Craniocerebral trauma: a medical and social problem. *Meditsinskiye novosti* 2011; 12: 6-8.

2. Deryugina A.V., Shumilova A.V. Influence of cytoflavin on oxidative stress and Na/K-ATPase activity of erythrocytes after craniocerebral trauma. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* 2017; 117 (11): 51-55.

3. Kashkin V.A., Zvartau E.E., Bagrov A.Ya. Endogenous digital-like substances and alcohol dependence. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal* 2009; 9 (2): 3-10.

4. Petrova P.A. Comparative analysis of the methods for studying the activity of Mg²⁺-dependent Na⁺/K⁺-activated ATPase in the erythrocyte shadows. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2017; 4/2: 150-166.

5. Borovskaya M.K., Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Koryakina L.B., Kuril'skaya T.Ye., Pivovarov Yu.I. Structural-functional characteristic of the erythrocyte membrane and its changes in pathologies of different genesis. *Acta Biomedica Scientifica* 2010; 3(73): 334-354.

6. Kresyun N.V., Son G.A., Godovan V.V., Godlevskiy L.S. Exchange of lipids in experimental diabetes mellitus and its correction with niacin-oxethylidene phosphonate germanate. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 19 (4): 497-503.

7. Knyshov L.P., Poroykiy S.V., Yakovlev A.T., Morkovin Ye.I., Taras-

ov A.S. Criteria of reliability of reproduction of the experimental model of chronic alcoholic intoxication. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2016; 4 (52): 48-51.

8. Tsybalyuk V.I., Kochin A.V. Experimental modeling of craniocerebral trauma. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskij zhurnal* 2008; 2: 10-12.

9. Kazennov A.M., Maslova M.N., Shalabodov A.D. Investigation of the activity of Na, K-ATPase in mammalian erythrocytes. *Biokhimiya* 1984; 49 (7): 1089-1095.

10. Shalabodov A.D. Features of detection of activity of transmembrane enzymes in erythrocytes and membrane preparations of erythrocytes of mammals. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. ekologiya i prirodopol'zovaniye* 2015; 1 (3): 93-99.

11. Boldyrev A.A. The role of Na/K-pump in excitable tissues (review). *Journal of Siberian Federal University. Biology* 2008; 1: 206-225.

12. Namazi G., Asa P., Sarrafzadegan N., Pourfarzam M. Decreased Na⁺/K⁺-ATPase Activity and Altered Susceptibility to Peroxidation and Lipid Composition in the Erythrocytes of Metabolic Syndrome Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Nutr Metab* 2019; 74 (2): 140-148.

13. Maturu P., Vaddi D.R., Pannuru P., Nallanchakravarthula V. Modification of erythrocyte membrane proteins, enzymes and transport mechanisms in chronic alcoholics: an in vivo and in vitro study. *Alcohol* 2013; 48 (6): 679-686.

Надійшла до редакції 13.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 15.03.2019

