

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІОГЕННИХ АМІНІВ І ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ ПІД ДІЄЮ ОКСИ-ЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛ- ТА ІЗОНОНІЛФЕНОЛІВ

У роботі вивчено деякі особливості метаболізму біогенних амінів та їхніх попередників в умовах підгострого досліді на білих щурах в 1/100 DL<sub>50</sub> у випадку впливу неонолів — ксенобіотиків нового покоління, а також систему вторинних нейромедіаторів. Встановлено структурно-метаболічне порушення медіаторної регуляції клітинних структур під дією досліджуваних речовин. Більш сильно діє на внутрішньоклітинний обмін неонол АФ 9-12. Результати дослідів дії ксенобіотиків на мембрани й мембранні процеси дозволяють зробити висновок про мембранотоксичну дію оксетильованих похідних фенолу.

**Ключові слова:** біогенні аміни, нейромедіатори, циклічні нуклеотиди, ксенобіотики, щури лінії Вістар.

## PARTICULAR FEATURES OF METABOLISM OF BIOGENETICAL AMINES AND CYCLIC NUCLEOTIDES UNDER INFLUENCE OF OXYETHYLIROLIZED ALKIL AND ISONONILPHENOLS

There were studied some peculiarities of metabolism of biogenetical amines and their predecessors under conditions of subacute experiment on white rats in 1/100 DL<sub>50</sub> in case of influence of neonols and also the system of secondary neuro-mediators. There was established structural metabolic injury of mediator regulation of cellular units under influence of researched neonols. AF 9-12 has stronger influence on intracellular metabolism. The results of research of PAV influence on membranes and membrane processes allowed to draw a conclusion about membrantoxic influence of oxyethylized phenols derivatives.

**Key words:** biogenetical amines, neuromediators, cyclic nucleotides, xenobiotics, Vistar line rats.

УДК 577.152.3:122.5

Л. М. Карпов<sup>1</sup>, *д-р біол. наук, проф.*,В. Ю. Анісімов<sup>2</sup>ВЗАЄМОДІЯ ВІТАМІНІВ В<sub>1</sub> І В<sub>2</sub> У БІОСИНТЕЗІ ЇХ КОФЕРМЕНТНИХ ФОРМ У ЩУРІВ<sup>1</sup>Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,<sup>2</sup>Одеський державний медичний університет

## Вступ

Нині у літературі описано багато видів взаємодії вітамінів у організмі людини і тварин [1]. Ще більше постулюється механізмів, що лежать в основі цієї взаємодії [2; 3], хоча конкретних їх досліджень і відповідних доказів можна навести значно менше. У попередніх наших дослідженнях ми вже розглядали різні аспекти цієї проблеми, у тому числі на рівні макроергічних фосфатів і Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази [4; 5]. При цьому було показано також, що пригнічення біосинтезу білка в організмі щурів з допомогою антибіотиків (актиноміцину, хлорамфеніколу) значно зменшувало позитивні ефекти такої взаємодії [6; 7], але самі вітаміни, а тим паче їхні комплекси, введені до антибіотиків, помітно блокували дію останніх на рівень макроергічних фосфатів у органах тварин і активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-

АТФази. Ці дані показали багатогранність механізмів реалізації активності вітамінів, їхніх взаємозв'язків.

Як уже вказувалося вище, прямих даних, що характеризували б особливості та механізми таких взаємозв'язків, є дуже мало. Це і стало головною причиною даного дослідження. **Метою** його є вивчення дії різних доз вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> на їх нагромадження та біосинтез коферментних форм кожного з них у печінці щурів, де і відбуваються основні процеси метаболізму вітамінів, тобто фактично мова йде про роль співвідношень доз цих вітамінів у їх перетвореннях в активні форми (коферменти).

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на білих щурах лінії Wistar (статевозрілих, масою 160–180 г). Експерименти склалися з двох

частин. У першій частині тваринам внутрішньом'язово вводили рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>) дозою 2 мг/кг маси — окремо або одночасно з різними дозами тіаміну (В<sub>1</sub>): 6, 12, 24, 48 мг/кг. Через 3 год у їхній печінці вимірювали вміст загальних флавінів (ЗФ) і флавінаденіндинуклеотиду (ФАД), а за різницею між ними вираховували фракцію (вільний рибофлавін (РФ) + флавінмононуклеотид (ФМН)). При цьому була використана методика, описана в [8].

У другій частині роботи аналогічно вводили щурам вітамін В<sub>1</sub> постійною дозою 12 мг/кг самостійно або у поєднанні зі зростаючими дозами В<sub>2</sub>: 2, 4, 8, 16 мг/кг. У печінці тварин вимірювали різні фракції вітаміну В<sub>1</sub>: загальний тіамін, вільний тіамін, а за різницею вираховували вміст фосфорних ефірів тіаміну (ФЕТ). Нами була використана методика Г. Д. Єлисеєвої, описана в [9].

**Вміст ЗФ, ФАД і фракції (вільний РФ + ФМН) у печінці щурів у перерахунку на РФ через 3 год після внутрішньом'язового введення їм вітаміну В<sub>2</sub> (по 2 мг/кг) у поєднанні зі зростаючими дозами вітаміну В<sub>1</sub>, n=9**

Варіант досліджу	Фракції вітаміну В <sub>2</sub> , мкг/г			Частка ФАД, %	Співвідношення ФАД/(РФ + ФМН)
	ЗФ	ФАД	РФ + ФМН		
1. Контроль	42,7±3,1	23,5±0,7	19,2±0,5	55,0	1,22
2. В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	54,1±3,5*	35,2±2,1*	18,9±1,1	65,1	1,86
3. В <sub>1</sub> (6 мг/кг)	42,5±2,8	27,3±2,6	15,2±1,5	64,2	1,79
3'. + В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	50,1±2,7	32,0±1,7*	18,1±1,3	63,9	1,75
4. В <sub>1</sub> (12 мг/кг)	48,1±3,7	32,3±2,2*	15,9±1,1*	67,2	2,03
4'. + В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	73,9±3,4*	54,7±3,9*	19,3±2,0	74,0	2,85
5. В <sub>1</sub> (24 мг/кг)	42,4±2,3	27,4±2,3	15,0±0,8*	64,6	1,82
5'. + В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	47,3±3,7	29,1±2,2	18,3±0,8	61,5	1,59
6. В <sub>1</sub> (48 мг/кг)	34,1±1,8	21,0±1,2	13,1±0,3*	61,6	1,61
6'. + В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	44,1±3,3	25,3±1,7	18,8±0,8	57,4	1,34

Примітка. У табл. 1, 2: \* — різниця з контролем вірогідна (P<0,05).

Вихідні дози вітамінів В<sub>1</sub> (6 мг/кг) і В<sub>2</sub> (2 мг/кг) є загальноприйнятими «терапевтичними» для експериментів на цих тваринах [10].

Результати досліджень опрацьовували статистично [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати першої частини досліджень наведені в табл. 1. Із неї видно, що у групі контрольних тварин рівень ФАД у вмісті ЗФ становить трохи більше половини — 55 %. Ін'єкції цим тваринам вітаміну В<sub>2</sub> дозою 2 мг/кг спричинювали суттєве підвищення вмісту ЗФ (на 25–30 %), яке реалізувалося повністю за рахунок зростання фракції ФАД (на 53,8 %). Це свідчить про правильність вибору дози вітаміну В<sub>2</sub>. Якби доза його була вищою, то слід було б чекати, що її дія значною мірою збільшувала фракцію (вільний РФ + ФМН). Цікаво, що введення В<sub>1</sub> теж помітно, хоч і невірогідно, підвищувало вміст ФАД, що, очевидно, пов'язано з деякою мобілізацією ресурсу некоферментних форм вітаміну В<sub>2</sub>.

Поєднання вітаміну В<sub>2</sub> постійною дозою 2 мг/кг із зростаючими до 12 мг/кг дозами В<sub>1</sub> (варіанти 2, 3', 4', 5', 6') призводило до поступового зростання фракцій ЗФ і особливо ФАД, що свідчить про покращання використання наявної кількості вітаміну В<sub>2</sub> для біосинтезу його головної коферментної форми — ФАД. Зрозуміло, що в основному це може реалізуватися за рахунок активізації відповідної ферментної системи, хоча можливість й інгібування ферментів розщеплення ФАД. На таку можливість вказують результати дослідів Н. Ф. Леуса, хоча і щодо рівня нікотинамідних коферментів під впливом тіаміну [12]. При дозі В<sub>1</sub> 12 мг/кг за сумісного введення з В<sub>2</sub> досягається максимальний ефект: рівень ФАД зростає більше ніж удвічі (на 134 %), за рахунок чо-

го збільшувалась і фракція ЗФ (на 73 %) при незмінному вмісті фракції (вільний РФ + ФМН). Подальше збільшення дози В<sub>1</sub> призводило до зменшення ефекту. Про це ж свідчать і такі показники, як співвідношення ФАД/(вільний РФ + ФМН), який досягає у варіанті 4' значення 2,85, і частка ФАД від ЗФ, що становить при цьому 74 %, тобто найбільших величин з усіх інших варіантів.

У першій частині експерименту досліджувалася також дія індивідуальних ін'єкцій самого лише вітаміну В<sub>1</sub> у зростаючих дозах на показники вмісту різних фракцій вітаміну В<sub>2</sub> в печінці щурів (див. табл. 1) — варіанти 3, 4, 5, 6. Встановлено, що вітамін В<sub>1</sub> у дозах 6, 12 і 24 мг/кг був здатен більш помірно, ніж у комбінації з В<sub>2</sub>, підвищувати рівень ФАД, а при дозі 12 мг/кг — і ЗФ, шляхом перерозподілу за рахунок фракції (РФ + ФМН), а можливо й інших органів і тканин. А доза 48 мг/кг уже демонструє типовий антагонізм між вітамінами: зменшення вмісту всіх фракцій вітаміну В<sub>2</sub>, очевидно, шляхом прискореного розпаду коферментних форм і їх витіснення з організму у вигляді РФ.

Завершуючи розгляд першої частини експерименту, зазна-

чимо, що масове співвідношення при оптимальних концентраціях В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> дорівнює 12:2 = 6:1. Те ж саме у перерахунку на мольярні концентрації становить приблизно 5:1, тобто характер впливу вітаміну В<sub>1</sub> на вміст і обмін вітаміну В<sub>2</sub> залежить від співвідношення між їхніми дозами, введеними в організм, і може змінюватися від синергізму до антагонізму при їх перетворенні в коферментні форми. Це твердження слід перевірити шляхом вивчення впливу вітаміну В<sub>2</sub> на біосинтез фосфорних ефірів тіаміну.

Саме таке дослідження ми і виконали у другому розділі нашого експерименту (табл. 2). При цьому нами була вибрана одна доза вітаміну В<sub>1</sub> — 12 мг/кг, а доза В<sub>2</sub> зростала: 0, 1, 2, 4, 8, 16 мг/кг. До того ж зазначимо, що, крім цих варіантів, був і такий, коли вітамін В<sub>2</sub> вводили окремо, без В<sub>1</sub>. А дози В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> були вибрані, зважаючи на результати, наведені вище.

Таким чином, із табл. 2 видно, що окреме введення вітаміну В<sub>2</sub> негативно впливає як на загальний вміст вітаміну В<sub>1</sub>, так і його коферментних форм, знижуючи їх на 18–19 %. Зазначимо, що, за даними літератури [9], 85–90 % ФЕТ представлені тіаміндіфосфатом. Вве-

Таблиця 2

Вміст загального та вільного тіаміну, а також його ФЕТ у печінці щурів через 3 год після внутрішньом'язового введення їм вітаміну В<sub>1</sub> (по 12 мг/кг) у поєднанні зі зростаючими дозами вітаміну В<sub>2</sub>, n=9

Варіант досліду	Фракції вітаміну В <sub>1</sub> , мкг%			Частка ФЕТ, %	Співвідношення ФЕТ/вільний тіамін
	Загальний тіамін	ФЕТ	Вільний тіамін		
1. Контроль	522±32	491±28	31,6±3,1	94,0	15,5
2. В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	422±29*	399±24*	25,4±1,4	94,6	15,4
3. В <sub>1</sub> (12 мг/кг)	796±37*	744±38*	52,2±2,7*	93,4	14,3
4. + В <sub>2</sub> (1 мг/кг)	847±31*	801±29*	43,3±2,1*	94,4	18,4
5. + В <sub>2</sub> (2 мг/кг)	904±35*	860±44*	44,7±3,9*	95,1	19,2
6. + В <sub>2</sub> (4 мг/кг)	604±21	555±19	49,0±1,8*	91,8	11,3
7. + В <sub>2</sub> (8 мг/кг)	526±18	479±27	46,7±1,1*	91,0	10,3
8. + В <sub>2</sub> (16 мг/кг)	541±18	490±17	51,3±1,3	90,5	9,6

дення щурам 12 мг/кг вітаміну В<sub>1</sub> суттєво підвищує усі його форми: загальний В<sub>1</sub> — на 19,2 %, ФЕТ — на 18,7 %, а вільний — навіть на 67,7 %. Останнє не можна вважати позитивним фактом, як і деяке погіршення інших показників.

Уведення разом із В<sub>1</sub> ще і різних доз В<sub>2</sub> значно підвищує здатність першого з них перетворюватись у коферментну форму. Особливо цей ефект виражений у разі використання дози В<sub>2</sub> у 2 мг/кг (варіант 5), коли зростання ФЕТ досягає 75,4 %, проти 18,7 % при введенні лише В<sub>1</sub>. Подальше збільшення дози В<sub>2</sub> до 8, а тим паче до 16 мг/кг практично повертає показники ФЕТ і загального В<sub>1</sub> до вихідного рівня, хоча і з помітно гіршими значеннями таких показників, як частка ФЕТ — 90,5 % проти 94,0 %, і особливо співвідношення ФЕТ/(вільний тіамін) — до 9,6 проти 15,5. Таким чином, для пари вітамінів В<sub>1</sub>-В<sub>2</sub> існує оптимальне співвідношення при введенні в організм по відношенню до обміну В<sub>1</sub>. Легко помітити, що це те ж саме співвідношення: вагове 6:1 і молярне 5:1.

Отримані дані підтверджують думку багатьох дослідників, що співвідношення вітамінів при їх надходженні в ор-

ганізм, особливо у вигляді комплексних полівітамінних препаратів, може мати вирішальне значення для ефективності реалізації ними їх специфічних функцій [2; 3; 10]. Проте розв'язання цієї проблеми дуже складне, коли мова йде вже не про комплекси з двох-трьох компонентів, а з більшою їх кількістю. Очевидно, що для цього ще необхідно розробити адекватні методологічні підходи.

### Висновки

1. Введення вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> поодиноці неефективне для їх перетворення в коферментні форми і навіть може порушувати цей процес один для одного.

2. Для даної пари вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> оптимальним ваговим співвідношенням є 6:1, а молярним 5:1, якщо використовуються дози, близькі до терапевтичних.

3. Значне перевищення вказаних співвідношень на користь одного з вітамінів може суттєво пригнічувати механізми біосинтезу коферментної форми другого.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Терруан Т. Взаимодействие витаминов / Т. Терруан. — М. : Мир, 1969. — 245 с.
2. Островский Ю. М. Общие подходы к изучению межвитаминных взаимоотношений / Ю. М. Островский // Межвитаминные взаимоотношения : 3-й Гродненский симпозиум,

1975 г. : тезисы докл. — Гродно, 1975. — С. 121-122.

3. Розанов А. Я. Биохимическое обоснование применения поливитаминных и коферментных препаратов / А. Я. Розанов // 6-я научн. сессия ВНИИВ, октябрь 1967 г. : тезисы докл. — М., 1967. — С. 152.

4. Карпов Л. М. Порівняльна динаміка вмісту макроергічних фосфатів і загальної АТФазної активності в органах щурів після різних способів введення їм вітамінних комплексів / Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов, Н. В. Полтавцева // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія : біологія. — 2008. — Т. 814, № 7. — С. 13-17.

5. Карпов Л. М. Вплив комплексу вітамінів групи В на активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази у тканинах щурів / Л. Карпов, В. Анісімов // Досягнення біології та медицини. — 2009. — № 1. — С. 8-10.

6. Анісімов В. Ю. Вміст загальних макроергічних фосфатів у тканинах щурів після введення вітамінної суміші та антибіотиків / В. Ю. Анісімов // Вісник Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. Серія : біологія. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 7-10.

7. Карпов Л. М. Вплив комплексу вітамінів групи В на активність Na, K-АТФази в умовах інгібування біосинтезу білка в тканинах та органах щурів / Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов, О. В. Безп'ятих // Аграрний вісник Причорномор'я. Сільськогосподарські та біологічні науки. — 2005. — № 31. — С. 188-189.

8. Юденфренд С. Флуоресцентний анализ в биологии и медицине / С. Юденфренд. — М. : Мир, 1965. — 484 с.

9. Островский Ю. М. Экспериментальная витаминология / под ред. Ю. М. Островского. — Минск : Наука и техника, 1979. — 551 с.

10. Карпов Л. М. Реалізація специфічної активності функціонально зв'язаних вітамінів групи В, їх похідних і комплексів за різних станів організму : дис. ... доктора біол. наук: 14.00.25 / Карпов Леонід Михайлович. — Одеса, 1994. — 505 с.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю. Данилова. — М. : Практика, 1999. — 459 с.

12. Леус Н. Ф. Обмен коферментных форм витаминов РР, В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub> при моделировании патологических состояний и воздействия бальнеотерапевтических факторов : автореф. дис. на получение науч. степени доктора мед. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / Н. Ф. Леус. — К., 1986. — 36 с.



Білим щурам лінії Вістар внутрішньочеревно вводили окремо або в різних співвідношеннях вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> та вимірювали вплив кожного з них на інтенсивність біосинтезу коферментної форми іншого. Встановлено, що для даної пари вітамінів (В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub>) існує за цим показником оптимальне співвідношення: за вагою 6:1, за молярністю — 5:1. При цьому були використані дози вітамінів, близькі до фізіологічних (або терапевтичних).

**Ключові слова:** вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub>, коферментні форми.

The Wistar line white rats were introduced individually or in different ratios vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub> and measured the influence each of them on intensity of biosynthesis of coenzyme form of the other. It is established that there is an optimum ratio according to this index for this pair of vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub>; after the weight 6:1, after the molariness — 5:1. The doses of vitamins close to physiological (or therapeutic) were used.

**Key words:** vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub>, coenzyme forms.

УДК 616.345-002:616-078.7

М. Р. Лозинська, канд. біол. наук, доц.,

Ю. С. Лозинський\*, канд. мед. наук, доц.

## ПОРІВНЯННЯ ПОЗАКИШКОВОГО ФЕНОТИПУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СПАДКОВОЮ ФОРМАМИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

Державна установа «Інститут спадкової патології АМН України», Львів,

\*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

### Вступ

Цікавість до вивчення генетичної природи виникнення запальних захворювань товстої кишки (ЗЗТК) почала інтенсивно зростати з моменту описання сімейних випадків неспецифічного виразкового коліту (НВК) і хвороби Крона (ХК) J. Kirsner у 1963 р. Згодом було виявлено, що серед пацієнтів із ЗЗТК від 6 до 32 % мали родичів I та II ступенів спорідненості з такою ж патологією [1]. Генетичну природу ЗЗТК підтверджено також шляхом встановлення:

а) високої сімейної частоти хвороби та вірогідно частішої захворюваності серед монозиготних близнят [2];

б) локусів зчеплення з НВК на 12-й хромосомі, а з сімейним варіантом ХК — на 16-й хромосомі з допомогою молекулярно-генетичного методу [3; 4];

в) генетично зумовленої підвищеної проникності стінки товстої кишки, що призводить до зниження функції кишкового бар'єру для бактерій і токсинів [5].

Доведено генетичну гетерогенність НВК і ХК та виділено за цією ознакою спадкову та спорадичну форми захворювань [6; 7]. Особливістю спадкових захво-

рювань товстої кишки є більш рання маніфестація, агресивніший перебіг і вищий рівень ускладнень, у тому числі онкологічних, порівняно зі спорадичними [8]. Крім того, є висока вірогідність виникнення аналогічного захворювання у близькородичних родичів пробандів, тому важливо відпрацювати діагностичні критерії, завдяки яким було б можливо встановити спадковий характер захворювання. Сьогодні в Україні існує лише незначна кількість робіт із вивчення генетичних аспектів ЗЗТК.

Запальні захворювання товстої кишки зараховують до системних, так як вони мають широкий спектр позакишкових симптомів. Ці ознаки хвороби можуть виникати при загостренні НВК чи ХК, передувати їх виникненню чи розвиватися в період ремісії захворювання. Необхідно відмітити, що такі позакишкові ознаки, як ураження очей, шкіри, суглобів, зазвичай свідчать про тяжкість основного захворювання та переважно зникають після тотальної колопроктектомії чи при настанні ремісії процесу [9].

**Метою** роботи є порівняння спектра позакишкових проявів спорадичної та спадкової форм

ЗЗТК для оцінки значення генетичних механізмів у їх виникненні.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічне та генетичне обстеження, здійснено вивчення медичної документації й опитування про стан здоров'я 61 хворого на НВК (з них чоловіків було 32, жінок — 29) віком від 19 до 70 років і 35 хворих на ХК (з них чоловіків було 19, жінок — 14) віком від 20 до 72 років. За ступенем тяжкості у 30 хворих була легка форма НВК, у 23 — середньотяжка, у 8 — тяжка. На основі підрахунку індексу активності ХК легку форму захворювання виявлено у 14 хворих (< 220 балів), середньотяжку — у 16 пацієнтів (< 220 – < 450 балів) і тяжку форму — у 5 осіб (< 450 балів).

У всіх пацієнтів ЗЗТК було діагностовано з допомогою таких методів дослідження: загальноклінічного, лабораторного, радіологічного (іригоскопії), ендоскопічного (сигмоїдоскопії, колоноскопії). Для встановлення форми захворювання (спорадичної чи спадкової) було проведено генеалогічний аналіз сімей. Зібрано інформацію про родичів пробандів у 4 поколіннях.