

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ

ГУ НПЦ “Институт фармакологии и биохимии
НАН Беларуси” (Гродненский филиал)

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА И
БИОХИМИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

*Материалы
Республиканской научной конференции*

28-29 июня 2007 г.

Гродно 2007

УДК 577.1:615(063)
ББК 28.07+52.81
М75

Редакционная коллегия: В.У. Буко;
В.В. Виноградов;
В.А. Гуринович;
Е.А. Лапшина;
А.Г. Мойсеенок;
Л.И. Надольник;
И.И. Степура.

Под редакцией П.С. Пронько и И.В. Зверинского

Молекулярная медицина и биохимическая фармакология :
М75 Материалы Республиканской научной конференции / Под ред.
П.С. Пронько и И.В. Зверинского - Гродно: 2007. – 360 с.
ISBN 978-985-496-271-9

В сборнике представлены материалы Республиканской научной конференции “Молекулярная медицина и биохимическая фармакология”, отражающие последние результаты фундаментальных и прикладных исследований биохимиков, фармакологов и биофизиков Республики Беларусь, стран СНГ и Польши по следующим направлениям: молекулярные механизмы свободнорадикальных процессов и детоксикации свободных радикалов, роль окислительного стресса в механизмах развития патологических состояний, использование природных биологически активных соединений и антиоксидантов для лечения поражений печени, сердца центральной нервной системы различной этиологии в эксперименте и клинике.

Материалы конференции представляют интерес для биохимиков, биофизиков, фармакологов, клиницистов, а также для преподавателей и студентов факультетов медико-биологического профиля.

УДК 577.1:615(063)
ББК 28.07+52.81

ISBN 978-985-496-271-9

© УО «ГрГМУ», 2007

Работа выполнена при поддержке Белорусской государственной программы «Биологически активные вещества» (№ 20063147) и проекта INTAS (грант 03-51-4813).

Литература

1. Lieber C.S. CYP2E1: from ASH to NASH // *Hepatology Res.* – 2004. – Vol. 28. № 1. – P. 1-11.
2. Raucy J.L., Kraner J.C., Lasker J.M. Bioactivation of halogenated hydrocarbons by cytochrome P4502E1 // *Crit. Rev. Toxicol.* – 1993. – Vol. 23. № 1. – P. 1-20.
3. Dey A., Cederbaum A.I. Geldanamycin, an inhibitor of Hsp90, potentiates cytochrome P450 2E1-mediated toxicity in HepG2 cells // *J. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 317. № 3. – P. 1391-1399.
4. Hubich A. I., Bondar A. Y., Kastsyuk T. U., et.al. Hepatoprotective action of prostaglandin A₂ analogs under CCl₄-induced liver injury in vitro // *Hepatology Res.* – 2007. – Vol. 37. № 6. – P. 412-426.
5. Zangar R.C., Benson J. M., Burnett V.L., Springer D.L. Cytochrome P450 2E1 is the primary enzyme responsible for low-dose carbon tetrachloride metabolism in human liver microsomes // *Chem. Biol. Interact.* – 2000. – Vol. 125. № 3. – P. 233-243.
6. Lucas D., Berthou F., Girre C., Poitrenaud F., Menez J-F. High-performance liquid chromatographic determination of chlorzoxazone and 6-hydroxychlorzoxazone in serum: a tool for indirect evaluation of cytochrome P4502E1 activity in humans // *J. Chromatogr.* – 1993. – Vol. 622. – P. 79-86.
7. Yamazaki H., Shimada T. Effects of arachidonic acid, prostaglandins, retinol, retinoic acid and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes // *Xenobiotica.* – 1999. – P. 231-241.

ВЛИЯНИЕ N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО И НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА И НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВОЙ РАНЫ

Гулая Н.М., Чумак А.А., Мегедь Е.Ф., Жуков А.Д., Горидько Т.Н.,
Киндрок Н.Л., Бердышев А.Г., Косякова Г.В.

*Отдел биохимии липидов Института биохимии им. А.В. Палладина
Национальной Академии наук Украины,
01161 г. Киев, ул. Леонтовича, 9,
E-mail: berd@biochem.kiev.ua*

N-ацилэтанолламины (NAE), одним из представителей которых является насыщенный NAE:18 N-стеароилэтанолламин (NSE), — липидные биорегуляторы широкого спектра биологического и фармакологического

действия. Эти соединения проявляют противовоспалительный, мембранопротекторный, антиоксидантный эффекты при действии различных токсических факторов. Особый интерес вызывает влияние NAE на иммунный ответ. Полиненасыщенные NAE могут модулировать разные функции иммунных клеток, в частности, развитие Т-хелперов, хемотаксис, апоптоз. Сигнальный эффект NAE на иммунную систему связан с действием оксида азота – одного из медиаторов воспаления, хотя данные относительно их влияния на мастоциты и секрецию гистамина довольно-таки противоречивы. Широкий спектр проявления биологической активности NAE дает основание считать, что эти соединения способны оказывать регуляторное влияние, как в клетке, так и на уровне организма в целом. Целью наших исследований было выяснить влияние NSE на аллергические реакции замедленного и немедленного типа, а также на заживление экспериментальной ожоговой раны.

Исследования были проведены на моделях: 1) реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) у мышей с использованием динитрохлорбензола; 2) анафилактического шока у морских свинок, сенсибилизированных лошадиной сывороткой; 3) экспериментальной термической ожоговой раны (II-III степени) у крыс.

Проведенные исследования показали, что применение NSE per os в дозе 50 мг/кг массы подавляет более чем в два раза интенсивность РГЗТ у мышей, оцениваемую по проценту увеличения массы уха. Кроме того, NSE нормализует в плазме крови сенсибилизированных животных содержание нитрит-аниона (стабильного метаболита оксида азота NO), увеличение которого наблюдалось при РГЗТ. Это, по-видимому, свидетельствует о восстановлении в некоторой степени тонуса микрососудов у мышей при РГЗТ, что препятствует их повышенной проницаемости.

На модели аллергической реакции немедленного типа показано, что NSE в дозе 65 мг/кг массы тела способствует выживанию морских свинок при анафилактическом шоке (количество выживших животных – 80%).

Известно, что анафилактический шок сопровождается изменением содержания в тканях органов-мишеней сенсибилизированных животных медиаторов анафилаксии, в частности, гистамина и оксида азота. В условиях нашего эксперимента наблюдали, что содержание гистамина и нитрит-аниона увеличено в тканях сердца, почек, селезенки и снижено в легких и печени. В то же время, в тканях органов животных, получавших NSE, уровни гистамина и нитрит-аниона колебались в пределах их содержания у интактных животных. Введение NSE в дозе 65 мг/кг приводило к снижению повышенной при анафилаксии активности как конститутивной, так и индуцибельной, изоформ NO-синтазы в сердце морских свинок.

Введение NSE предотвращало накопление в органах-мишенях сенсибилизированных животных ТБК-реагирующих продуктов свободнорадикального окисления липидов и активировало ферменты

антиоксидантной защиты (каталазу, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение NSE при аллергических реакциях способствует коррекции как NO-синтазной системы, так и дисбаланса системы прооксиданты/антиоксиданты у экспериментальных животных.

В модели экспериментальной ожоговой раны у крыс уже на следующий день после ожога рана, смазываемая водным раствором NSE (1 и 10 мг/мл), была покрыта сухим струпом, тогда как необработанная (контроль) рана имела вид сплошного пузыря с жидким содержимым. Поведение опытных животных было спокойнее, чем контрольных, что может свидетельствовать о противоболевом эффекте NSE.

Известно, что ожоговая рана сопровождается генерализованной активацией макрофагов, нарушением метаболических процессов не только в зоне повреждения, но и во всем организме. Установлено, что NSE снижает уровень медиатора воспаления TNF α у крыс с ожоговой травмой, а также нормализует содержание 11-гидроксикортикостероидов в крови подопытных животных.

Применение NSE при ожоге у крыс препятствует накоплению токсических продуктов перекисного окисления липидов и нитрит-аниона в печени и селезенке, и активирует фермент глутатионпероксидазу, что свидетельствует о его мембранопротекторном и антиоксидантном эффекте. Кроме того, в печени NSE нормализует активность конститутивной и существенно снижает активность индуцибельной изоформ NO-синтазы.

Таким образом, проведенные нами исследования обнаружили выраженные фармакологические свойства N-стеароилэтанолamina и могут служить основанием для применения его как терапевтического средства для угнетения или профилактики аллергических реакций замедленного и немедленного типа, а также для ускорения заживления ожоговой раны и торможения процессов воспаления.

ИЗУЧЕНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ПРЕПАРАТА 4'-ФОСФО-ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Гуринович В.А.¹, Евкович И.Н.¹, Бадун Г.А.², Лысенкова А.В.¹
¹ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»,
Гродненский филиал; ²МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
E-mail: vgurinovich@rambler.ru

4'-Фосфо-пантотеновая кислота (4'-ФПК) образуется в процессе реакции фосфорилирования пантотеновой кислоты (ПАК) на первом этапе биосинтеза КоА при участии пантотенаткиназы (КФ 2.7.1.33), являющейся важнейшим ферментом в процессе биосинтеза кофермента (Мойсеенок А.Г. и др., 2002). Препарат 4'-[³H]-ФПК получали методом термической