

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1989

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1989

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ 35

БЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1989

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. Б. СПИРИЧЕВ (зам. редактора), И. П. АШМАРИН, Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. В. ВАСИЛЬЕВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, В. Л. КОЗЕЛЬЦЕВ (ответственный секретарь), А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ, В. А. САҚС, С. Е. СЕВЕРИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

13. Jay M., Kojima S., Gillespie M. N. // Toxicol. appl. Pharmacol. — 1986. — Vol. 86. — P. 484—487.
14. Lisiewicz J. Human Neutrophils. — Cracow, 1980.
15. Ludwig P. W., Hoidal J. R. // Amer. J. resp. Dis. — 1982. — Vol. 126. — P. 977—980.
16. Merkiel K., Prokopowicz J. // Acta haemat. pol. — 1984. — Vol. 15. — P. 195—202.
17. Moszczynski P. // Nowotwory. — 1977. — Vol. 27. — P. 233—237.
18. Weitzman S. A., Weitberg A. B., Clark E. P., Stassel T. P. // Science. — 1985. — Vol. 227. — P. 1231—1233.

Поступила 18.03.88

EFFECT OF ANTIOXIDANTS ON ACTIVITY OF ACID HYDROLASES FROM LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH LEUKOPLAKIA OF MOUTH MUCOSAL MEMRANE

Yu. A. Petrovich, A. I. Mashkilleison, G. G. Suleymanova, A. I. Logunov

Medical Stomatological School, Moscow

Activity of acid hydrolases, alkaline phosphatase and leucine aminopeptidase was studied in leukocytes of patients with leukoplakia of mouth mucosa before and after the treatment involving antioxidant drugs. The enzymatic activity studied was increased in leukoplakia. Cryotherapy combined with antioxidants and the treatment with antioxidants only contributed to a decrease in these enzymes activity.

УДК 617-001.17-092.9-06:616.36-085.213]-07:[616.36-008.931:577.152.199.2]-074

З. З. Хакимов

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОНАЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ

ЦНИЛ Ташкентского медицинского института

Тяжесть ожоговой травмы в значительной мере усугубляется развитием синдрома эндогенной интоксикации, которую многие исследователи рассматривают как сложный комплекс метаболических расстройств в результате образования и накопления в организме специфических токсинов и продуктов обмена веществ [1, 9, 11, 16, 18]. Этому способствует также угнетение функционального состояния микросомальной ферментной системы клеток печени, осуществляющей обезвреживание токсичных веществ эндогенного и экзогенного происхождения [12, 19, 22]. Понятно, насколько велико значение предупреждения и возможно более ранней коррекции нарушений биотрансформации ксенобиотиков в печени обожженных. В этом плане патогенетически обоснованным представляется применение лекарств, повышающих активность монооксигеназной системы гепатоцитов — индукторов цитохрома Р-450. Исходя из этого, в настоящей работе изучали влияние бензонала на функциональное состояние монооксигеназной системы (МОС) печени при ожоге. Известно, что бензонал по индуктивной активности не уступает фенобарбиталу и выгодно отличается от него от-

сутствием снотворного действия и меньшей токсичностью [3—6].

Методика

Опыты проведены на 80 крысах-самцах массой 180—200 г и на 40 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,4—3 кг. Ожог ППБ степени, соответствующий 10 % поверхности тела крыс и 6—7 % поверхности тела кроликов, наносили по описанному ранее методу [19, 20]. Бензонал в виде водной суспензии вводили внутривентрикулярно (через 1 ч после нанесения травмы) в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 6 дней. Через 24 ч после заключительного введения индуктора животных забивали декапитацией, выделяли печень, в микросомальной фракции которой определяли активность и содержание основных компонентов МОС [19]. Исследования проводили через 3 и 6 дней после нанесения термической травмы. В отдельной серии экспериментов с целью оценки влияния бензонала на активность МОС в условиях *in vivo* в аналогичных условиях проводили исследования у крыс с использованием гексеналовой пробы [17] и у кроликов с использованием антипиринового теста [8]. Для этих целей свежеприготовленный раствор гексенала вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг и учитывали длительность нахождения (в минутах) крыс в боковом положении и отсутствия рефлекса переворачивания. Водный раствор антипирина кроликам вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг и через 0,5, 1, 2 и 4 ч в сыворотке крови определяли содержание антипирина спектрофотометрическим методом [21]. Рассчитывали период полуэлиминации ($T_{0.5}$) и метаболический клиренс препарата [8]. Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики [2].

Влияние бензонала на некоторые биохимические показатели микросом печени крыс с ожогом

Срок после нанесения ожога, сут	Группа животных	N-деметилаза амидопирина, нмоль Н ₂ OH/мин на 1 мг белка	Анилингидроксилаза, нмоль л-аминофенола/мин на 1 мг белка	Содержание цитохромов, нмоль на 1 г печени		Содержание белка, мг на 1 г печени
				P-450	b ₅	
	Контроль	0,884±0,045	0,815±0,064	10,31±0,37	6,31±0,45	16,23±0,83
3	Ожог	0,670±0,057	0,450±0,020	7,04±1,19	3,69±0,40	13,69±0,46
	<i>p</i>	<0,05	<0,002	<0,05	<0,01	<0,05
	Ожог + бензонал	0,914±0,054	1,307±0,281	15,54±3,39	5,68±0,69	14,79±0,71
	<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	<i>p</i> ₁	<0,05	<0,02	<0,05	0,05	>0,05
	Ожог	0,681±0,062	0,446±0,036	5,19±0,59	4,22±0,46	11,64±0,27
	<i>p</i>	<0,05	<0,01	<0,001	<0,02	<0,001
	Ожог + бензонал	1,034±0,066	0,809±0,046	18,72±4,21	6,67±0,86	15,43±0,36
	<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	<i>p</i> ₁	<0,01	<0,001	<0,02	<0,05	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — достоверность различий между контролем и обожженными; *p*₁ — между лечеными и нелечеными. Каждая экспериментальная группа состояла из 7—9 животных.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что бензонал отчетливо восстанавливает значительно угнетенную активность МОС печени обожженных животных. Так, у крыс с ожогом активность амидопиридеметилазы по сравнению с таковой у контрольных через 3 и 6 дней от начала эксперимента снижается соответственно на 24 и 23 %, в то время как при введении бензонала повышается на 36 и 52 % и статистически значимо не отличается от уровня активности у здоровых животных. Аналогичные изменения выявлены при изучении активности анилингидроксилазы (табл. 1). Следовательно, под влиянием бензонала у обожженных крыс восстанавливается интенсивность процессов гидроксилирования субстратов как I, так и II типа.

Экспериментальная терапия бензоналом увеличивает содержание в микросомальной фракции печени цитохрома P-450. У обожженных животных содержание гемопротенда снижается через 3 дня на 32 % и через 6 дней от начала эксперимента на 50 %. В то же время у леченных бензоналом в те же сроки исследования содержание цитохрома P-450 увеличивается на 121 и 261 % по сравнению с контролем, превышая уровень у интактных крыс соответственно на 51 и 82 %. Анало-

гичные, но в меньшей степени изменения нами отмечены в содержании цитохрома b₅. Наряду с этим под влиянием бензонала у обожженных животных восстанавливается также содержание микросомального белка в печени.

Следовательно, бензонал при термическом поражении кожи восстанавливает значительно угнетенную активность и содержание основных компонентов МОС печени. Поскольку биотрансформация ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ, протекает при непосредственном участии этой системы, представляет практический интерес влияние бензонала на фармакодинамику и фармакокинетику медикаментозных средств у обожженных, так как известно, что при термическом ожоге действие фармакологических веществ значительно изменяется [20, 22].

Из табл. 2 видно, что если у крыс с ожогом продолжительность спонтанного действия гексенала удлинняется (на 94—127 %), то у леченных индуктором она укорачивается. Наряду с этим у обожженных кроликов период полужизни антипирина удлиняется, а интенсивность метаболического клиренса, напротив, снижается, в то время как уже после 3-дневного лечения бензоналом эти показатели восстанавливаются до значений у здоровых животных. Полученные данные

Влияние бензонала на продолжительность снотворного действия гексенала у крыс и показатели антипириновой пробы у кроликов с ожогом

Срок после нанесения ожога, сут	Группа животных	Время гексеналового сна, мин	Показатель антипириновой пробы	
			период полуэлиминации, ч	метаболический клиренс, мл/кг·ч
3	Контроль	21,6±1,04	1,31±0,06	442,7±47,4
	Ожог	41,9±2,83 <0,001	1,71±0,10 <0,01	387,6±14,8 >0,05
	Ожог + бензонал	15,9±2,09 <0,05	1,19±0,08 >0,05	594,8±43,3 <0,05
	p_1	<0,001	<0,01	<0,002
	Контроль	36,2±1,98	1,31±0,06	442,7±47,4
6	Ожог	82,0±6,94 <0,001	2,07±0,07 <0,002	367,1±31,3 >0,05
	Ожог + бензонал	16,6±0,92 <0,001	1,58±0,07 <0,05	593,5±44,9 >0,05
	p_1	<0,001	<0,05	<0,02

указывают на усиление под влиянием бензонала процессов биотрансформации гексенала и антипирина в печени, обуславливающих восстановление их фармакодинамики и фармакокинетики. Если учесть, что гексеналовая и антипириновая пробы являются чувствительными тестами, объективно отражающими интенсивность процессов биотрансформации ксенобиотиков в организме [8, 17], то результаты, полученные нами в этих сериях экспериментов, подтверждают выводы, сделанные на основании изучения активности и содержания основных компонентов МОС печени о том, что применение бензонала в качестве лечебного средства при ожоге позволяет восстановить значительно угнетенную детоксицирующую функцию печени. Данный факт имеет большое практическое значение, поскольку известно, что угнетение функционального состояния печени, особенно ее детоксицирующей функции у обожженных, является одним из ведущих патогенетических факторов развития интоксикации, нарушения обмена веществ [9, 16], снижения резистентности организма к инфекции [15, 18], нарушения структуры и функции ряда других жизненно важных органов и систем [11, 18], неэффективности проводимых лечебных мероприятий [1, 7]. Таким образом, включение бензонала в комплекс лечебных средств, применяемых у больных с ожогами, может способствовать

нормализации детоксицирующей функции печени и устранению явлений эндогенной интоксикации и нарушения обмена веществ. Механизм стимулирующего влияния бензонала на МОС печени связан с усилением синтеза ферментных молекул в гепатоцитах, поскольку известно, что индукторы цитохрома Р-450, в частности фенобарбитал, проникая в ядро, взаимодействует с негистоновыми белками, и после фосфорилирования образовавшегося комплекса активируется ДНК-зависимая РНК-полимераза, что обуславливает усиление биосинтеза белка [14]. Известно, что бензонал в организме млекопитающих превращается в фенобарбитал [10]. В литературе имеются отдельные сообщения о положительном влиянии индуктора фенобарбитала при ожоге [13, 22]. Учитывая, что бензонал по индуктивной активности не уступает фенобарбиталу [5, 6], не дает побочных эффектов, присущих последнему, и менее токсичен [3, 4], считаем перспективным его применение в клинической практике. В настоящее время бензонал разрешен Фармакологическим комитетом Минздрава СССР к широкому применению в качестве гипобилирубинемического средства, обусловленного его индуктивными свойствами.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать заключение, что включение бензонала в программу комплексного лечения больных с ожо-

гамн позволяет более эффективно устранять нарушения внутренней среды организма обожженных, создавать оптимальные биохимические условия для ускорения биосинтетических и окислительных процессов на уровне клеток, что является важным звеном в стабильной компенсации гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

- Атасов П. И., Матчин Е. Н., Григорьевский В. П., Корниенко В. Г. // Вестн. хир. — 1982. — № 11. — С. 133—136.
- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Рига, 1959.
- Белов В. П. // Журн. невропатол. и психиатр — 1962. — № 10. — С. 1562—1566.
- Думанова Е. М. // Фармакол. и токсикол. — 1966. — № 5. — С. 522—524.
- Зуфаров К. А., Арипов У. А., Наджимутдинов К. П., Князева Л. С. Влияние некоторых химических факторов внешней среды на действие лекарственных веществ, метаболизирующихся в печени. — Ташкент, 1979.
- Камилов И. К., Наджимутдинов К. П., Князева Л. С. // Фармакология — здравоохранению. — Л., 1976. — С. 94.
- Лифшиц Р. И., Лазовская А. Я., Марков Р. М. // Вестн. хир. — 1983. — № 6. — С. 109—114.
- Логинов А. С., Бендигов Э. А., Отунбаева Д. И. и др. // Тер. арх. — 1982. — № 12. — С. 31—34.
- Маркелов И. М., Вихриев В. С., Туникова З. А., Кузнецова Л. А. // Вопр. мед. химии. — 1983. — № 3. — С. 105—108.
- Меконен Негуссу. Исследование фармакокинетики фенобарбитала и бензонала: (Экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — М., 1985.
- Повстяной Н. Е. // Ожоговая болезнь. — Киев, 1980. — С. 11—12.
- Рябинин В. Е., Лифшиц Р. И. // Вопр. мед. химии. — 1985. — № 5. — С. 38—40.
- Рябинин В. Е., Лифшиц Р. И., Коростелев М. Ю. Состояние микросомальной системы метаболизма лекарств в печени у обожженных в эксперименте и клинике // Рукопись деп. в ВИНТИ, 1986, № 8124-В.
- Сергеев П. В., Ведерникова Н. П., Майский А. И., Арчаков А. И. // Фармакол. и токсикол. — 1973. — № 3. — С. 32—35.
- Сиваченко Т. П., Клименко Л. А., Одерий Е. А., Белоус А. К. // Клин. хир. — 1981. — № 3. — С. 10—12.
- Сологуб В. К., Марчук А. И., Заец Т. Л. и др. // Вестн. хир. — 1986. — № 6. — С. 127—131.
- Сперанский С. В. // Гиг. и сан. — 1980. — № 7. — С. 50—52.
- Федоров И. А., Мовшев Б. Е., Недошивина Р. В., Корякина И. К. Ожоговая аутоинтоксикация: Пути иммунологического преодоления. — М., 1985.
- Хакимов З. З., Мавлянов И. Р., Карабанович А. К. // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 2. — С. 48—51.
- Хакимов З. З., Наджимутдинов К. П., Мавлянов И. Р. // Фармакол. и токсикол. — 1985. — № 2. — С. 103—107.
- Brodie B. B., Axelrod J., Soberman R., Levy B. B. // J. biol. Chem. — 1949. — Vol. 179, N 1. — P. 25—29.
- Fruncillo R. J., Di-Gregorio G. J. // J. Trauma. — 1983. — Vol. 23, N 6. — P. 523—529.

Поступила 18.03.88

EFFECT OF BENZONALE ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF LIVER MONOOXYGENASE SYSTEM IN THERMIC BURNS

Z. Z. Khakimov

Medical School, Tashkent

Activity and content of main microsomal enzymes in liver tissue as well as the patterns of "hexenal" and antipyrine tests were studied after treatment with benzonale (inductor of the monooxygenase system) of rats and rabbits with burns. Distinctly inhibited activity of amidopyrine demethylase and aniline hydroxylase as well as content of protein, cytochromes P-450 and b₅ were restored in liver microsomal fraction within 3 and 6 days after intragastric administration of benzonale at a dose of 50 mg/kg into rats with burns. Duration of the effect of hexenal was decreased in benzonale treated animals as compared with the drug sedative effect in control animals with burns. At the same time, reduction of the antipyrine half-elimination period and an increase in its metabolic clearance were observed in rabbits with burns of the III B degree, corresponding to impairment of 6-7 % body surface. Benzonale may be efficiently used in complex treatment course of patients with burns in order to restore the liver tissue detoxicating function within early periods, to avoid more effectively the impairments of the patients internal medium, to create optimal biochemical conditions for acceleration of biosynthetic and oxidative reactions in cells.