

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**



МАТЕРІАЛИ

96 – ї

**підсумкової наукової конференції
професорсько-викладацького персоналу
БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

16, 18, 23 лютого 2015 року

Чернівці – 2015

УДК 001:378.12(477.85)

ББК 72:74.58

М 34

Матеріали 96 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2015. – 352 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 96 – ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 16, 18, 23 лютого 2015 р.) із стилістикою та орфографією у авторській редакції. Публікації присвячені актуальним проблемам фундаментальної, теоретичної та клінічної медицини.

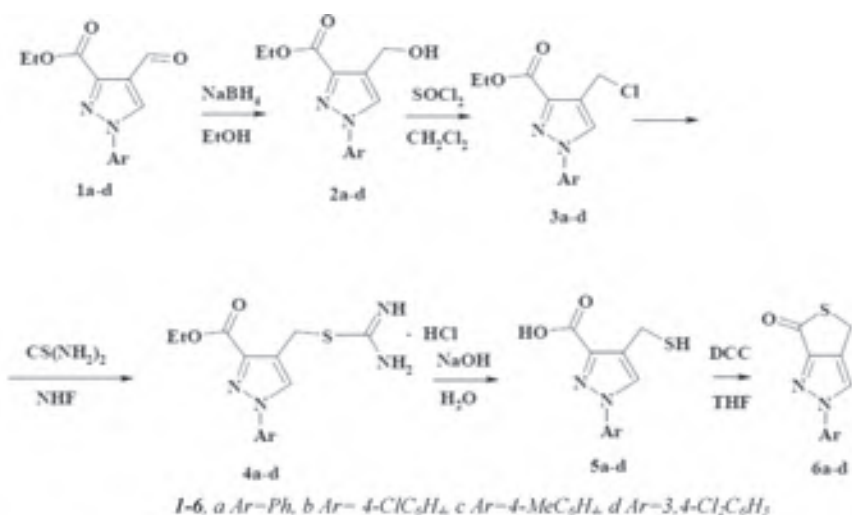
Загальна редакція – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М., професор, д.мед.н. Іващук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

Наукові рецензенти:

доктор медичних наук, професор Кравченко О.В.
доктор медичних наук, професор Давиденко І.С.
доктор медичних наук, професор Дейнека С.Є.
доктор медичних наук, професор Денисенко О.І.
доктор медичних наук, професор Заморський І.І.
доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.
доктор медичних наук, професор Коновчук В.М.
чл.-кор. АПН України, доктор медичних наук, професор Пішак В.П.
доктор медичних наук, професор Гринчук Ф.В.
доктор медичних наук, професор Слободян О.М.
доктор медичних наук, професор Тащук В.К.
доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.
доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.

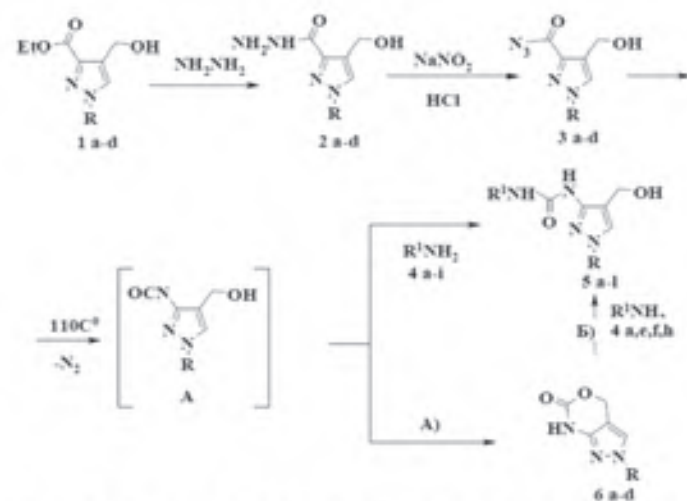
ISBN 978-966-697-588-4

© Буковинський державний медичний
університет, 2015



Функціональні похідні піразолу, які мають у своїй структурі гідроксиметилну та уреїдну групи належать до синтетично і біологічно важливих сполук. Зокрема, 4-(гідроксиметил)-піразоли викликають інтерес як модулятори AMPA рецептора, а також їх використовують для дизайну нестероїдних протизапальних засобів і антинеопластичних агентів. В свою чергу, 3-уреїдопіразоли характеризуються протипухлинними, протизапальними властивостями і схильністю до інгібування деяких видів кіназ.

Виконаний зручний спосіб одержання 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин, оснований на взаємодії азидів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот з первинними аліфатичними і ароматичними амінами в умовах реакції Курціуса. Виявлено, що при відсутності в реакційному середовищі амінів відбувається внутрішньомолекулярна циклізація *in situ* генерованих 4-гідроксиметил-3-ізоціанатопіразолів в піразоло[3,4-d][1,3]-оксазин-6(4H)-они. Останні при дії амінів також схильні до перетворення в 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини.



1-3 a, 5a,b, 6a R=Me, 1-3b, 5c-4, 6b, R=Ph, 1-3c, 5j,k, 6c, R=4-ClC₆H₄, 1-3d, 5l, 6d, R=4-MeC₆H₄; 4a, 5a,c R¹=HO(CH₂)₂; 4b, 5d R¹=Me₂N(CH₂)₂; 4c, 5b, e R¹=Me₂N(CH₂)₃; 4d, 5f R¹=4-ClC₆H₄CH₂; 4e, 5j,l R¹=4-MeC₆H₄CH₂; 4f, 5g R¹=4-MeOC₆H₄CH₂; 4g, 5h R¹=4-MeOC₆H₄(CH₂)₂; 4h, 5k R¹=4-MeC₆H₅; 4l, 5l R¹=4-MeOC₆H₄

Дослідження бактеріцидних властивостей сполук 5a-h методом двократних серійних розведень на тест мікроорганізмах *S.aureus*, *E.coli*, *B.subtilis*, *C.albicans* показало, що вони проявляють помірну антимікробну дію.

Бевзо В.В.

ОЦІНКА РІВНЯ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ЩУРІВ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ

Кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії
Буковинський державний медичний університет

Відомим підсилювачем смаку, аромату та заміником солі є глутамат натрію. При цьому допустимі норми глутамату натрію можуть бути завищені, а кількість його вживання практично неконтрольований процес, що може провокувати розвиток гіпертонії, ерозійних уражень шлунку та ожиріння. На сьогодні



залишається дискусійним питання про участь глутамату натрію в розвитку синдрому ендогенної інтоксикації організму при тривалому його вживанні в незначних кількостях.

Метою роботи було дослідити та оцінити рівень ендогенної інтоксикації організму щурів в умовах тривалого введення 3 % розчину глутамату натрію

Дослідження проводилися на білих безпородних щурах, які були поділені на дві групи: інтактні та дослідні щури, які щодня отримували 3 % водний розчин глутамату натрію *per os*, щоденно по 1 мл протягом 28 діб. Дослідження вмісту речовин низької й середньої молекулярної маси (МСМ), загальних і тирозинвмісних пептидів, альбуміну, загального білірубину та його фракцій в сироватці крові щурів проводили на 7, 14, 21 та 28 доби експерименту та розраховували коефіцієнт ендогенної інтоксикації.

В результаті проведених досліджень було показано, що щоденне введення глутамату натрію протягом 28 діб призводило до збільшення рівня МСМ (2000-5000 Д), які визначалися при довжині хвилі 280 нм. Вірогідне підвищення даного показника в сироватці крові дослідних тварин відмічали вже після двотижневого введення глутамату натрію, тоді як максимальні зміни припадали на 28 добу експерименту, при цьому рівень МСМ в сироватці крові перевищував контрольні значення в 1,8 раз. Для низькомолекулярних речовин (до 2000 Д) сироватки крові щурів, що визначалися при довжині хвилі 254 нм, реєстрували тенденцію до збільшення після двотижневого введення глутамату натрію. Вірогідні зміни даного показника відмічали на 21 та 28 доби експерименту, які перевищували контрольні значення на 35 і 60 % відповідно.

Крім речовин низької й середньої молекулярної маси у сироватці крові щурів в умовах тривалого введення глутамату натрію визначали вміст загальних і тирозинвмісних пептидів при довжині хвилі 290 нм і лужному рН 13,0, які мають більшу діагностичну чутливість, специфічність і точність при порушенні метаболізму білків. На фоні зростання вмісту загальних олігопептидів в сироватці крові щурів вже після двотижневої дії харчової добавки збільшувався рівень тирозинвмісних пептидів. Максимальні зміни загальних (в 2,5 рази) і тирозинвмісних пептидів (в 2 рази) в сироватці крові дослідних тварин реєстрували після чотирьохтижневого перорального введення глутамату натрію.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації розраховували коефіцієнт, що відображає дисбаланс між накопиченням і детоксикацією токсинів в крові на основі відношення двох показників МСМ (D₂₅₄) і концентрації альбуміну в сироватці. Вірогідні зміни фракції альбумінів в сироватці крові відмічали на 28 добу експерименту, що перевищували контрольні значення на 30 %.

Як наслідок встановлених змін рівня альбуміну та молекул середньої маси, після чотирьохтижневої дії глутамату натрію, спостерігали максимальне підвищення коефіцієнту ендогенної інтоксикації, так як дисбаланс між накопиченням токсичних продуктів і здатністю альбуміну до їх зв'язування збільшувався в 2,3 рази. Такий дисбаланс є прогностично несприятливим показником, що вказує на посилення метаболічних порушень, насамперед процесів детоксикації ендогенних метаболітів у клітинах печінки тварин за умови тривалої дії глутамату натрію.

Одним із метаболітів, що знешкоджується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою, є продукт деградації гемоглобіну – білірубін. В крові визначали загальний білірубін та його фракції – прямий та непрямий. Так, було показано вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у сироватці крові дослідних щурів на 21 добу експерименту, причому максимальне збільшення даного показника в сироватці крові майже в 2 рази у порівнянні з контрольною групою тварин спостерігалось після чотирьохтижневого введення глутамату натрію. Підвищення вмісту загального білірубину в сироватці крові щурів відбувалось переважно за рахунок фракції непрямого білірубину, який вірогідно зростає починаючи вже із 21 доби експерименту і максимальні зміни в 1,8 рази відмічали на 28 добу після введення глутамату натрію у порівнянні з контролем. Тоді як фракція прямого білірубину підвищувалася лише після чотирьохтижневої дії харчової добавки в 2,2 рази. Підвищенню концентрації білірубину в крові, можливо, сприяє зниження метаболічних процесів в клітинах печінки за умови тривалої дії глутамату натрію, насамперед, гепатоцити втрачають здатність захоплювати вільний білірубін крові, а також зменшується інтенсивності реакції кон'югації вільного білірубину з глюкуроною кислотою у печінці. Тоді як незначне підвищення рівня прямого білірубину в крові відбувається переважно через порушення проникливості мембран гепатоцитів, що спричиняє його вихід в кров.

Таким чином, враховуючи ендогенне походження загальних і тирозинвмісних пептидів в крові, підвищений рівень речовин низької й середньої молекулярної маси, загального білірубину та його фракцій, а також зростання значень коефіцієнту інтоксикації можна припустити, що тривале введення 3% розчину глутамату натрію протягом чотирьох тижнів призводить до деструктивних змін в організмі тварин, які обумовлені, можливо, як протеолізом білків, так і зниженням метаболічних процесів в гепатоцитах, і насамперед, процесів детоксикації, що негативно впливає на структурно-функціональний стан печінки та свідчить на розвиток ендогенної інтоксикації організму.

Букатару Ю.С.

АНТИГІПОКСАНТНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНОГО-ЛІДЕРА 2-БЕНЗАМІДО-2-(2-ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕН) ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЗА УМОВ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Кафедра догляду за хворими та вищої медсестринської освіти
Буковинський державний медичний університет

Спільною патогенетичною ланкою розвитку будь-якого критичного стану є гіпоксія. Існуючі методи і способи корекції гіпоксії часто не приносять належних результатів.



Тому питання лікарської профілактики та фармакотерапії гострих видів гіпоксії є важливою медико-біологічною проблемою. Раніше в серії скринінгових досліджень на моделі гострої гіпобаричної гіпоксії виявлена виражена антигіпоксанта активність похідного 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолін-3-іліден) оцтової кислоти – речовини № 15 ((Z)-N-(1-(1-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-2-оксо-2-(фенетиламіно)етил)бензамід).

Метою роботи було вивчення антигіпоксанта активності похідного-лідера 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолін-3-іліден) оцтової кислоти, за умов гемічної гіпоксії.

Дослідження проводили на 28 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г, віком 3 місяці. Гемічну гіпоксію моделювали внутрішньочеревинним введенням 1% розчину натрію нітриту в дозі 50 мг/кг. Речовину, що досліджували, вводили внутрішньочеревинно за 35 хв до моделювання гіпоксії у дозі 15 мг/кг у вигляді водної суспензії, стабілізованої полісорбатом 80 (Твін 80). Препарат порівняння антигіпоксанта Мексидол вводили в дозі 100 мг/кг. Тваринам контрольної групи вводили еквівалентну кількість водної суспензії з полісорбатом 80.

За результатами дослідження похідне-лідер збільшував час життя тварин при гемічній гіпоксії на 90 %, а препарат порівняння Мексидол на 50 % ($p < 0,05$) порівняно з даними контролю.

Отже, у результаті дослідження була виявлена нова хімічна речовина, яка за антигіпоксанта активністю перевищує препарат порівняння Мексидол, а також активність досліджених раніше похідних 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолін-3-іліден) оцтової кислоти.

Велика А.Я.

ЗМІНА ТБК-РЕАКЦІЙНИХ ПРОДУКТІВ ТА ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ПРОТЕЇНІВ У ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ЗА ДІЇ МЕРКУРІЮ ДИХЛОРИДУ

*Кафедра медичної та фармацевтичної хімії
Буковинський державний медичний університет*

Нирки – це основний орган регуляції водно-сольового обміну в організмі людини і проявляють високу вибірковість до зміни екскреції води й солей і тому надзвичайно чутливі до дії токсичних речовин, зокрема, іонів важких металів, які накопичуються в нирках. При надходженні солей ртуті в організм 50% його накопичується у нирках. Слід зазначити, що в нирках існує дві форми фіксації ртуті: лабільна частина іону, що визначає рівень його виведення з сечею за рахунок секреторної діяльності клітин, та малорухома форма, що визначає її поступове накопичення елемента.

Активна пероксидна окиснення ліпідів (ПОЛ) викликає значні зміни у клітинному обміні і функції біомембран і є важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань, в тому числі і нирок. Раніше нами показано, що за дії 3% сольового навантаження при інтоксикації $HgCl_2$ у нирках щурів активують процеси вільнорадикального окиснення. Меркурій дихлорид є ренальною отрутою. Відомо, що токсичний вплив препарату на нирки зберігається навіть протягом 3-ох тижнів після його введення. Ними показано, що вже на ранніх стадіях після дії препарату (через 72 години) відбуваються морфологічні зміни у структурі нирок. Так, в інтактних щурів у кірковій речовині іноді траплялися окремі клітини з явищами клазматозу – сепарацією і виходом у просвіт каналців фрагментів апікальної частини цитоплазми. Такі фрагменти при достатньо великій кількості згодом дистальніше можуть утворювати зернисті або гіалінові циліндри, однак це не патологічний стан. У тварин, яким вводили розчин ртуті дихлориду, виникали глибокі морфологічні зміни, у першу чергу в епітелії проксимальних каналців кіркової речовини нирки. Зокрема, відмічено коагуляційний некроз у 39,4±3,64% проксимальних каналців нирок. Варто зазначити, що кількість уражених некрозом епітеліоцитів підрахувати неможливо з причини повного зруйнування ядер - явища каріолізу. Можна констатувати стовідсоткове ураження епітеліоцитів проксимальних каналців нирок альтеративним процесом. Просвіт більшості звивистих каналців заповнений повністю або частково фрагментами некротизованих і десквамованих клітин.

У тканині нирок активність даного ензиму, який знешкоджує не тільки пероксид водню, а й пероксиди макромолекул, за умов водного навантаження знизилася у 3,5 рази в кірковому та мозковому шарах нирок, що призвело до зростання у них не тільки ТБК-реакційних продуктів, а й продуктів пероксидного окиснення протеїнів - 2,4-динітрофенілгідрозонів. Ними встановлено, що за умов водного та сольового навантаження дія ртуті дихлориду супроводжувалася активацією вільнорадикального окиснення у всіх частинах нирок щурів. Так, вміст ТБК-РП у кірковому шарі та сосочку, яким вводили $HgCl_2$, за умов водного навантаження зріс на 22% відповідно до значень 2-ї групи тварин. Сольове навантаження після дії $HgCl_2$ призвело до зростання даного показника на 23% у кірковому шарі, на 30% - у сосочковому шарі нирок у порівнянні з показниками 4-ї групи.

Окиснювальної модифікації при введенні розчину ртуті хлориду (II) зазнали і протеїни нирок, про що свідчить зростання вмісту 2,4-динітрофенілгідрозонів: за умов водного навантаження (на 86% - у кірковому шарі, 72% - у мозковому шарі та у 5 разів – у сосочковому шарі нирок) і сольового (на 81% - у кірковому шарі, 90% - мозковому шарі та у 3 рази – у сосочку) відповідно до груп порівняння.

Посилена окиснювальна модифікація протеїнів і ліпідів у тканинах нирок за умов дії ртуті дихлориду пов'язано, на нашу думку, з різким пригніченням ензимів системи антиоксидантного захисту в нирках. Отже, підшкірне введення 0,1% розчину ртуті дихлориду у дозі 5 мг/кг маси тіла тварини за умов водного та сольового навантаження призводить до посилення окиснювальної модифікації протеїнів і ліпідів та морфологічних змін структури тканини нирок.



Геруш І.В., Лугиніч Н.М.

ВПЛИВ 7 ДОБОВОГО ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА ВМІСТ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ, SH-ГРУП ТА АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТОНПЕРОКСИДАЗИ В КРОВІ ЩУРІВ ПРИ АЛОКСАНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

*Кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії
Буковинський державний медичний університет*

Одним із чинників, що відіграють значну роль у розвитку цукрового діабету та його ускладнень, є порушення метаболізму сірковмісних амінокислот. Метаболіти, які утворюються під час їх обміну можуть включатися до систем антиоксидантного захисту організму. Поряд з цим до біологічно важливих метаболітів зазначених амінокислот належить гідроген сульфід.

Метою нашого дослідження було визначити вплив мелатоніну, як одного з найефективніших антиоксидантів, котрий не тільки зв'язує токсичні радикали, але і підвищує активність антиоксидантних ферментів, на рівень глюкози в крові, активність глутатіонпероксидази, SH-груп і гідроген сульфід у крові щурів.

Експерименти проводилися на 50 білих статевозрілих щурах самцях з масою тіла – 0,16 - 0,18 кг. Цукровий діабет був викликаний внутрішньочеревинним введенням 5% розчину моногідрату алоксану в дозі 150 мг/кг. Тварини були розділені на підгрупи: 1) контрольні тварини; 2) тварини з явним цукровим діабетом (базальна глікемія 12,8-17,2 ммоль/л); 3) тварини з явним діабетом яким інтрагастрально вводили мелатонін в дозі 10 мг/кг о 8⁰⁰ щодня упродовж 7 днів.

Алоксановий діабет викликає зміни досліджуваних показників. У крові щурів з цукровим діабетом активність глутатіонпероксидази та рівень гідроген сульфід зменшились відповідно на 29%, та 36%, а вміст SH-груп збільшувався на 10% у порівнянні з показниками контрольних тварин. Введення мелатоніну сприяло нормалізації рівня базальної глікемії в діабетичних тварин у порівнянні із контрольною групою щурів. У крові щурів з алоксановим діабетом, які отримували мелатонін активність глутатіонпероксидази та рівень гідроген сульфід збільшувались відповідно на 14% і 22% відповідно, а концентрація SH-груп зменшилась на 13% у порівнянні з показниками тварин з цукровим діабетом.

В умовах явного цукрового діабету введення екзогенного мелатоніну сприяло нормалізації вмісту гідроген сульфід SH-груп та активності глутатіонпероксидази в крові щурів. Від обміну сірковмісних амінокислот, в першу чергу залежить глутатіонова система, тому в майбутньому є доцільним подальше дослідження впливу мелатоніну на стан глутатіонової системи та вмісту гідроген сульфід.

Григор'єва Н.П., Мешишен І.Ф., Лопушинська І.В.

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ ПОСТМІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ

*Кафедра біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії
Буковинський державний медичний університет*

Однією з вільнорадикальних патологій є цукровий діабет, при якому в тканинах накопичуються продукти окиснення макромолекул, що порушує метаболічні процеси в клітинах та функції окремих органів.

Метою даної роботи було з'ясувати зміни активності ферментів першої ланки антиоксидантного захисту в постмітохондріальній фракції печінки щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Експерименти проводилися на 50 білих статевозрілих щурах самцях з масою тіла – 0,16 - 0,18 кг. Цукровий діабет був викликаний внутрішньочеревинним введенням 5% розчину моногідрату алоксану в дозі 150 мг/кг. Тварини були розділені на підгрупи: 1) контрольні тварини; 2) тварини з явним цукровим діабетом (базальна глікемія 12,8-17,2 ммоль/л); 3) тварини з явним діабетом яким інтрагастрально вводили мелатонін в дозі 10 мг/кг о 8⁰⁰ щодня упродовж 7 днів. У постмітохондріальній фракції гомогенатів печінки щурів визначали активність каталази (Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., 1988) та супероксиддисмутази (Дубініна Е.О. та ін., 1995). Результати оброблені статистично з використанням непараметричних методів варіаційної статистики.

Нами встановлено зниження каталазної активності в печінці щурів з алоксановим цукровим діабетом на 23%. У щурів контрольної групи цей показник складав 16,74±0,08 мкмоль/хв/мг протеїну. Введення тваринам протягом 7 діб з метою вивчення гепатопротекторної дії таких антиоксидантів, як метіонін та мелатонін виявило подальше зниження каталазної активності постмітохондріальної фракції печінки щурів за дії метіоніну на 38% у порівнянні з нелікованими тваринами. Введення мелатоніну протягом 7 діб, щурам з цукровим діабетом не змінювало активності ферменту у порівнянні з інтоксикованими тваринами.

Активність супероксиддисмутази на 7 день після інтоксикації у постмітохондріальній фракції печінки зменшувалася на 28% у порівнянні з контролем (11,3±1,02 Од/мл). При введенні інтоксикованим тваринам протягом 7 днів метіоніну активність ферменту в печінці щурів не змінювалася на тлі діабетичних тварин. При введенні різним групам інтоксикованих тварин мелатоніну та метіоніну активність супероксиддисмутази відновлювалася і зростає у порівнянні з контролем на 12% при введенні мелатоніну і на 28% при введенні метіоніну. Отже, інтоксикація тварин алоксаном, як модель цукрового діабету, призводить до зниження каталазної та супероксиддисмутазної активності постмітохондріальної фракції печінки щурів.