

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



**МАТЕРІАЛИ  
95 – ї  
підсумкової наукової конференції  
професорсько-викладацького персоналу  
БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
(присвячена 70-річчю БДМУ)**

**17, 19, 24 лютого 2014 року**

**Чернівці – 2014**

УДК 001:378.12(477.85)  
ББК 72:74.58  
М 34

Матеріали 95 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету – присвяченої 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 р.) – Чернівці: Медуніверситет, 2014. – 328 с. іл.

ББК 72:74.58

У збірнику представлені матеріали 95 – її підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету – присвяченої 70-річчю БДМУ (Чернівці, 17, 19, 24 лютого 2014 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. Івашук О.І., доцент, к.мед.н. Безрук В.В.

**Наукові рецензенти:**

доктор медичних наук, професор Андрієць О.А.  
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 Польовий В.П.  
доктор медичних наук, професор Слободян О.М.  
доктор медичних наук, професор Ташук В.К.  
доктор медичних наук, професор Ткачук С.С.  
доктор медичних наук, професор Тодоріко Л.Д.  
доктор медичних наук, професор Шаплавський М.В.

ISBN 978-966-697-533-4

© Буковинський державний медичний  
університет, 2014



захисту крові. Більше виражені зазначені зміни у крові діабетичних щурів, яким проводили сольове навантаження.

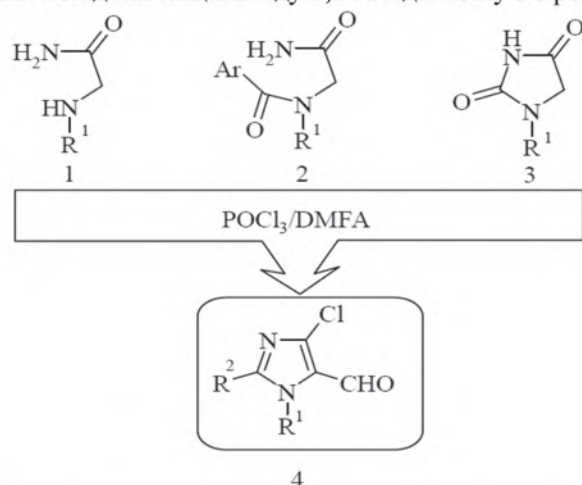
**Грозав А.М.**

### СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ 4-ХЛОРО-5-ФОРМІЛІМІДАЗОЛІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

*Кафедра медичної та фармацевтичної хімії  
Буковинський державний медичний університет*

Наявність структурного фрагмента імідазолу в багатьох природних сполуках забезпечує потенційну фізіологічну активність значної кількості його похідних. Саме тому гетероциклічні системи з імідазольним ядром широко представлені у сучасній медицині як ефективні та малотоксичні лікарські засоби. Необхідною умовою створення нових біологічно активних сполук цього класу є наявність в арсеналі дослідників імідазольних систем, що містять ефективні для модифікації функціональні групи.

Базовими об'єктами для конструювання нових імідазольовмісних біологічно активних систем нами обрано 1-заміщені 4-хлоро-5-формілімідазоли. Для їх синтезу розроблено три основні напрямки, що ґрунтуються на взаємодії доступних похідних гліцинамиду **1,2** та гідантоїну **3** з реагентом Вільсмейера-Хаака.

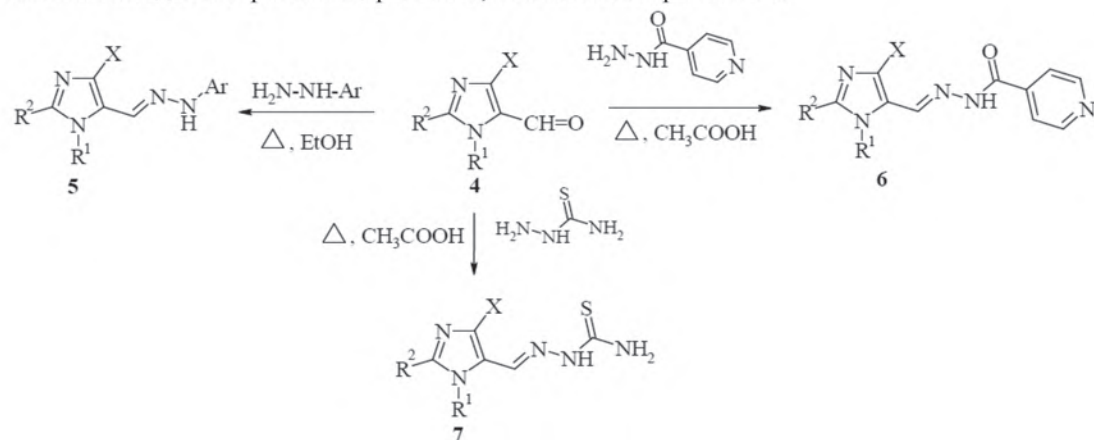


$R^1 = \text{Alk, Ar, } R^2 = \text{H, Cl, Ar}$

За результатами комп'ютерного аналізу, проведеного в Національному інституті раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA), визначено ряди найбільш перспективних в плані протипухлинної активності 4-хлороімідазолів, функціоналізованих в положенні 5 гідроксиметильною, карбоксильною, карбоксилатною, карбамоїльною, нітрильною та трифторометильною групами, і здійснено їх синтез модифікацією карбонільної функції сполук **4**. Встановлено, що досліджувані сполуки виявляють помірну мітотичну активність по відношенню до деяких ліній клітин раку, яка в більшості випадків знаходиться в інтервалі 70-88 %.

Одним із найрезультативніших методів створення нових лікарських засобів є модифікація відомих препаратів та їх структурних аналогів фармакофорними угрупованнями з метою посилення фізіологічної дії або забезпечення комплексного впливу комбінованого препарату на субстрат.

Враховуючи це, з метою отримання нових похідних імідазолу з потенційною протитуберкульозною, бактерицидною та протигрибковою активністю, синтетичний потенціал альдегідної групи 4-хлоро-5-формілімідазолів **4** був використаний для функціоналізації імідазольного ядра нітрогеновмісними фармакофорними фрагментами. Зокрема, взаємодією альдегідів **4** з низкою похідних гідразину з високими виходами отримані гідразони **5,6** та тіосемікарбазони **7**.



Результати дослідження показали, що сполуки **5-7** в концентрації 0,05 мкг/мл виявляють високу інгібуючу активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, яка у 1,5 рази перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду.

Визначення гострої токсичності сполук показало, що гранична токсична доза  $LD_{50} > 1500$  мг/кг, що дозволяє говорити про перспективність подальшого поглибленого вивчення речовин цього типу з метою пошуку серед них сполук-лідерів для створення високоефективних протитуберкульозних препаратів.

**Давидова Н.В.**

### ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

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

Для корекції порушень функцій печінки, в тому числі й викликаних токсичними впливами, вже давно використовують антиоксиданти прямої дії, що мають безпосередню антирадикальну активність, підтвержену в тестах *in vitro*. До таких препаратів відносять біофлавоноїди, вітаміни E, A, C. Дослідження останніх років виявили, що одним із найпотужніших природних антиоксидантів прямої дії є гормон пінеальної залози – мелатонін.

Метою роботи було дослідити можливість корекції мелатоніном окремих показників глутатіонової системи печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації.

Досліди проводили на білих щурах-самцях масою 180-230 г, яких утримували за стандартних умов віварію. Тварин розподілено на групи: 1 група – контроль (інтактні тварини); 2 група – тварини, яким викликали підгостру алкогольну інтоксикацію шляхом внутрішньошлункового введення 40% етанолу в дозі 7 мл/кг маси впродовж 7 діб; 3 група – тварини, яким впродовж моделювання алкогольної інтоксикації внутрішньошлунково вводили препарат "Віта-мелатонін" (Київський вітамінний завод) в дозі 5 мг/кг маси. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 14-ту добу експерименту. В супернатанті 5%-ного гомогената печінки щурів визначали вміст відновленого глутатіону, активності глутатіон пероксидази та глутатіон-S-трансферази.

Встановлено, що інтоксикація етанолом супроводжувалась зниженням вмісту відновленого глутатіону в печінці щурів на 38 % нижче контролю та зниженням активності глутатіон пероксидази на 44% нижче рівня контролю. Зниження концентрації відновленого глутатіону, імовірно, пов'язано із тим, що ацетальдегід, утворений в процесі метаболізму етанолу, здатний реагувати із SH-групами глутатіону, в результаті чого останній піддається окисненню. Активність глутатіон-S-трансферази в печінці алкоголізованих щурів виявилась на 29% вище рівня контролю. На фоні зростання рівня маркерів вільнорадикального окиснення біомолекул це є свідченням вираженого окиснювального стресу та неспроможності системи антиоксидантного захисту.

Встановлено, що введення препарату "Віта-мелатонін" в дозі 5 мг/кг впродовж 7 діб поряд із алкогольною інтоксикацією запобігало вірогідній зміні вмісту відновленого глутатіону та активності глутатіон пероксидази в печінці щурів. Активність глутатіон-S-трансферази печінки щурів знизилась порівняно з нелікованими тваринами, проте залишилась вірогідно вище рівня контролю на 15%.

Отримані дані свідчать про потужні антиоксидантні властивості мелатоніну та гепатопротекторний вплив його за умов інтоксикації етанолом.

**Дікал М.В.**

### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ 2,4- ДІНІТРОФЕНОЛОМ

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

Уведення 2,4-динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії із зростанням продукції активних форм кисню, які проявляють негативний вплив і активують процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) біомембран клітин та окиснювальної модифікації білків (ОМБ). Зазначені зміни сприяють розвитку окиснювального стресу, який проявляється ушкодженням біологічних структур клітин із зміною їх амінокислотних залишків, порушення третинної структури білків, в результаті чого знижується їх функціональна активність. Тому, вивчення окиснювальної модифікації білків печінки за умов введення 2,4-динітрофенолу є актуальним на сьогоднішній день.

Метою роботи було з'ясувати морфологічні особливості окиснювальної модифікації білків у печінці за умов введення 2,4-динітрофенолу.

Гостру тканинну гіпоксію моделювали шляхом введення 0,1% розчину 2,4-динітрофенолу 36 білим нелінійним щурам-самцям масою 0,16-0,20 кг внутрішньоочеревинно в дозі 3 мг/кг одноразово.

Ділянки тканини нирок фіксували впродовж 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили процедуру зневоднювання у висхідній батареї етанолу та парафінову заливку при температурі 58°C. Для оцінки окиснювальної модифікації білків зрізи гістохімічно забарвлювали бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Комп'ютерну спектрометрію здійснювали за



допомогою комп'ютерної програми ColorPic (Graphic Art Tools, 2004). Спосіб гістохімічного визначення співвідношення між основними та кислими групами білків базується на вимірюванні інтенсивності червоного і синього кольорів спектра при комп'ютерно-спектральному аналізі цифрових зображень мікроскопічних об'єктів і розрахунку коефіцієнта R/B, як співвідношення між інтенсивністю забарвлення у ділянці червоного спектру (R) до інтенсивності забарвлення у ділянці синього спектру (B).

За умов уведення 2,4-динітрофенолу спостерігалася активація процесів окиснення білків печінки під дією активних форм кисню з утворенням альдегідо- чи кето груп, на що вказувало зростанням показника R/B у білкових масах цитоплазми гепатоцитів за відсутності змін у жовчних каналцях. Дані зміни пояснюються тим, що уведення 2,4 – динітрофенолу зумовлювало зниження рівня АТФ за рахунок розщелення процесів окиснення і фосфорилювання, а дефіцит АТФ викликав активацію перекисного окиснення ліпідів та білків, що призводило до порушення енергозалежних процесів печінки. Ушкодження бар'єрів кишечника та печінки на фоні енергодефіциту призводило до транслокації ендотоксину з просвіту кишечника в кров, який зумовлював додаткові реакції ушкодження гепатоцитів. Зазначене підтверджено зростанням окисномодифікованих білків за коефіцієнтом R/B за умов уведення 2,4-динітрофенолу.

Отже, встановлені морфологічні зміни окисної модифікації білків печінки за умов уведення 2,4-динітрофенолу, які характеризувалися надмірним утворенням кислих груп білків, зростанням показника R/B у білкових масах цитоплазми гепатоцитів за відсутності змін у жовчних каналцях, що свідчить про глибоке порушення рівноваги про- й антиоксидантної системи печінки.

**Кадельник Ю.В.**

### **СПЕКТРАЛЬНІ ТА ЕЛЕКТРОХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАРБОЦІАНОВИХ БАРВНИКІВ**

*Кафедра медичної та фармацевтичної хімії  
Буковинський державний медичний університет*

Пошук високоактивних фотокаталітичних систем – одне із пріоритетних завдань фотокаталізу, оскільки їх функціонування забезпечує ефективне й економічно доцільне проведення тих чи інших практично важливих процесів. Основні зусилля дослідників зосереджені на підвищенні ефективності фотоелектричного перетворення, зниження вартості матеріалів і виробництва, підвищенні надійності приладів, на впровадженні нових тонкоплівкових та нанотехнологій разом з моно- і полікристалічними технологіями.

Перспективним методом, який дозволяє підвищити активність фотокаталізаторів на основі TiO<sub>2</sub> та розширити спектральний діапазон їх світлочутливості, є конструювання структурно організованих фотокаталітично активних блоків – мікрочастинок напівпровідника з нанесеним барвником-сенсibilізатором, який закріплюється на поверхні плівкою електроннопровідного матеріалу. Гетероструктури такого типу виявилися досить активними в фотокаталітичному процесі розкладу води. Безумовно, важливо з'ясувати, наскільки такий підхід до створення ефективних світлочутливих систем має загальний характер і встановити можливість застосування його для створення сенсibilізованих фотокаталітичних блоків для проведення інших окисно-відновних реакцій, а також використання інших барвників як компонентів блоків.

З цією метою нами були синтезовані та досліджені в фотокаталізі відновлення метиленового блакитного нові гетероструктури на основі TiO<sub>2</sub> і барвника-сенсibilізатора із класу карбоціанінових, що містять піранові фрагменти, які, як нам відомо, ще не використовувалися в якості сенсibilізаторів.

Досліджено спектральні та електрохімічні властивості трьох барвників цього класу, методом циклічної вольтамперометрії визначено їх редокс-потенціали. На основі отриманих даних побудовано енергетичні діаграми, які дозволяють стверджувати про задовільні сенсibilізуючі властивості досліджуваних барвників.

Показано, що карбоціанінові барвники, які містять піранові фрагменти, мають енергетичний рівень вищий, ніж зона провідності TiO<sub>2</sub> і можуть бути використані як сенсibilізатори під час нанесення їх на напівпровідник. Даний висновок підтверджено експериментально.

Установлено, що електрохімічні редокс-потенціали, визначені з циклічної вольтамперної кривої, можна використати для розрахунків енергетичних рівнів HOMO та LUMO.

**Кушнір О.Ю., Мешнішен І.Ф., Яремій І.М.**

### **ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТІОНРЕДУКТАЗИ ТА ВМІСТ ВІДНОВЛЕНОГО ГЛУТАТІОНУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОЇ ТЕМРЯВИ**

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

У людей спостерігається різниця між рівнями синтезу та секреції денного та нічного мелатоніну. Відомо, що екзогенний мелатонін захищає цільові органи за умов діабетичного статусу.

Метою роботи було з'ясувати вплив мелатоніну на рівень базальної глікемії (БГ), активність глутатіонредуктази (ГР) та вміст відновленого глутатіону (G-SH) в печінці щурів з алоксановим цукровим діабетом (ЦД) за умов цілодобової темряви.

Експерименти проведені на статевозрілих самцях беспородних білих щурів масою 0,18 - 0,20 кг.



Алоксановий діабет, викликали шляхом уведення щурам 5%-го розчину алоксану моногідрату внутрішньоочеревинно в дозі 170 мг/кг маси. Кров для дослідження відбирали з хвостової вени. Визначення рівня БГ проводили за допомогою приладу One Touch Ultra Easy (виробник "Johnson & Johnson", США). На третю (критичну) добу спостерігалася загибель близько 50% діабетичних щурів. Дослідних тварин було розділено на групи: 1) контроль (щури, які перебували за умов штучного рівнодення) (С:Т=12:12); 2) щури, які перебували за умов цілодобової темряви (С:Т=0:24); 3) щури з явним ЦД (БГ ≥ 8,0 ммоль/л) (С:Т=0:24); 4) щури з явним ЦД, яким з 5-ої доби після введення алоксану впродовж 7-ми діб о 8<sup>00</sup> внутрішньоочеревинно вводили мелатонін з розрахунку 10 мг/кг маси (С:Т=0:24); 5) щури з латентним ЦД (БГ ≤ 6,9 ммоль/л) (С:Т=0:24); 6) щури з латентним ЦД, яким аналогічно вводили мелатонін (С:Т=0:24). Тварин забивали шляхом декапітації на 12-ту добу від початку експерименту у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000). У супернатанті, отриманому після центрифугування 5%-го гомогенату печінки при 900g, визначали активності ферментів за стандартними методиками. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за Стьюдентом. Достатнім рівнем вірогідності розбіжностей вважали p ≤ 0,05.

Згідно отриманих результатів, уведення мелатоніну впродовж 7-ми діб призвело до нормалізації рівня БГ в групі тварин із явним ЦД, що вказує на гіпоглікемізувальну дію останнього. У печінці щурів, які перебували за умов цілодобової темряви вміст G-SH та активність ГР були в середньому на 30% вищими порівняно з контролем (С:Т=12:12). В печінці щурів з явним ЦД відбулося зниження вмісту G-SH на 25% порівняно з показниками контролю. Зниження вмісту G-SH у щурів із явним ЦД, найімовірніше, зумовлене посиленням його використання для знешкодження в тканинах надлишку активних форм кисню, які утворюються в умовах гіперглікемії. Активність ГР в печінці щурів даної групи була на 30% нижчою ніж в контролі, що може бути пов'язано із дефіцитом НАДФН<sub>2</sub> при ЦД (підсилення його витрат при активації поліолового шляху метаболізму глюкози).

Підвищення вмісту G-SH (на 32% порівняно з показниками контролю) у печінці щурів з латентним ЦД ймовірно відбувається за рахунок його посиленої регенерації з окисненої форми. У печінці щурів з латентним ЦД активність ГР була на 28% вищою ніж відповідний показник у контрольних тварин (С:Т=12:12). Це є цілком логічним, адже саме гіперглікемія, а не алоксан, призводить до зниження функціонування глутатіонової системи антиоксидантного захисту.

Уведення діабетичним тваринам мелатоніну сприяло нормалізації досліджуваних показників у печінці щурів. Отже, за умов явного та латентного цукрового діабету на фоні постійної темряви екзогенний мелатонін нормалізує активність глутатіонредуктази, що супроводжується підвищенням в печінці щурів з явним цукровим діабетом вмісту відновленого глутатіону – одного з основних ендогенних антиоксидантів.

### **Мешнішен І.Ф., Григор'єва Н.П., Лопушинська І.В., Купчанко К.П., Коляник І.О. СУПЕРОКСИДИСМУТАЗНА ТА КАТАЛАЗНА АКТИВНІСТЬ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗАЦИНОВИМ ДІАБЕТОМ**

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

Відомо, що цукровий діабет належить до групи вільнорадикальних патологій. Разом з тим, недостатньо інформації про особливості реакції антиоксидантних ферментів внутрішніх органів при даному захворюванні.

Метою даної роботи було дослідити активність антиоксидантних ферментів печінки щурів із стрептозациновим діабетом за умов водного та сольового навантаження.

Дослідження проводили на білих беспородних щурах-самцях масою 180г, що були розподілені на три групи: I – контрольна (інтактні); II – щурі із стрептозациновим діабетом за умов водного навантаження; III – щурі із стрептозациновим діабетом за умов сольового навантаження. Стрептозациновий діабет у щурів викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення тваринам стрептозацину в дозі з 70 мг/кг маси тіла тварини і проводили навантаження глюкозою за схемою: 1-ша доба – 20% розчин глюкози; II-га і III-тя доби – 10%; 4-та – 5%. На 5-ту добу тварин було переведено на водний питний режим. Водне навантаження проводили шляхом уведення тваринам води з розрахунку 5% від маси тіла. Сольове навантаження діабетичним щурам проводили шляхом уведення 0,1% NaCl із розрахунку 5% від маси тіла щурів. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом з дотриманням вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986). У постядерних супернатантах 5%-их гомогенатів печінки (у трис-НСІ буфері, рН 7,4) визначали активність супероксиддисмутази та каталази. За допомогою програми Microsoft Excel for Windows XP цифрові дані опрацьовували статистично. Для оцінки різниці показників використовували t-критерій Стьюдента.

Нами показано зниження активностей ферментів знешкодження супероксидного аніон-радикалу та пероксиду гідрогену у печінці щурів із стрептозациновим діабетом, як за умов водного, так і за умов сольового навантаження на 18% та 22% у порівнянні з показниками інтактних щурів. Зазначені зміни більше виражені у групі діабетичних щурів, яким проводили сольове навантаження. Отже, при стрептозациновому цукровому діабеті спостерігається порушення ефективності антиоксидантного захисту в печінці щурів за умов індукованого як водного, так і сольового діурезу.