

2. Масляк В.М., Павловский М.П., Лозинский Ю.С., Воривода І.М. Практична колопроктологія. — Львів: Світ, 1993. — 144 с.
3. Левитан М.Х., Фёдоров В.Д., Капуллер Л.Л. Неспецифические колиты. — М.: Медицина, 1980. — 280 с.
4. Григорьева Г.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона // Клиническая медицина, 1991. — №11. — С.108-115.
5. Binder V. // Schweiz med. Wschr. — 1988. — Bd.118, №20. — S.738-742.
6. Новикова А.В., Щербаков И.Т., Ольшанский Я.О., Юрков М.М., Левитан М.Х. Особенности воспаления слизистой оболочки толстой кишки при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона // Архив патологии, 1982. — Т.44, вып. 9. — С.32-39.
7. Арутюнян М.В., Акопян А.А., Макарян А.П., Саркисян К.А., Агабян А.А. Содержание биогенных аминов у больных с функциональными и воспалительными заболеваниями толстой кишки // Врачебное дело, 1990. — № 12. — С.66-69.
8. Наврузов С.Н., Хаджиев А.К., Иногамов Т.А., Даутов Ф.А. и др. Уровень гистамина в плазме крови при различных хронических заболеваниях толстой кишки // Тер. архив, 1991. — Т.63, № 2. — С.77-78.
9. James S.P., Strober W., Quim T.S. // Dic. Dis.Sci. — 1987. — Vol. 32, № 11. — P. 1297-1310.
10. Fox Charity C., Lacendy Andrey J., Moore Wendy C., et. al. // Gastroenterology. — 1990. — Vol.99, № 1. — P.119-124.
11. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
12. Miller B. // Dtsch. med. Wschr. — 1980. — Bd.105. — S.1596-1597.
13. Kaufmann G., Whitte B. // Amer. J. Physiol. — 1982. — Vol. 242. — P. G582- G587.
14. Мягкова Л.П., Гребнев А.Г., Кхоршед А.М. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина: возможности и перспективы применения в клинике внутренних болезней препаратов III-IV поколений // Клиническая медицина, 1991. — № 3. — С.27-34.
15. Кхоршед А.М. Клинико-морфологическая характеристика репаративного действия блокаторов H₂-рецепторов гистамина при язвенной болезни: Дис ... канд.мед.наук. — М., 1988.
16. Белоусов А.С., Леонтьева Г.В., Ракитская Л.Г. и др. // 3-й Всесоюзный съезд гастроэнтерологов: Материалы. — М.: Л., 1984. — Т.1. — С.134-135.

Поступила в редакцию 23 июня 1998 г.

УДК 547.823:541.6+547.823:615.014.425

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-ОКСИПИРИДИНА

И.Ю.Высоцкий, доц.; П.Г.Дульнев, ст. науч. сотр.*

*(*Институт биорганической химии и нефтехимии НАН Украины)*

Известно, что большинство патологических процессов в печени по своей сути представляют собой патологию мембран гепатоцитов, одним из ведущих механизмов поражения которых является усиление перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот [1,2]. Переокислительные процессы в биомембранах обычно регулируются эндогенными антиоксидантами и рядом ферментов, участвующих в обмене перекисей. Однако при неблагоприятных условиях (лучевое поражение, гипоксия и гипероксия, отравление ксенобиотиками, анабиоз, авитаминоз Е, гипервитаминоз D и др.) переокислительные процессы могут выйти из стационарного режима [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Необходимым условием для действия различных химических соединений по этому механизму является способность стимулировать образование перекисей или разрушать природные антиоксиданты [5].

Такой способностью обладают эпоксидные соединения, в том числе эпоксидные смолы, полимерные материалы, на основе которых находят широчайшее применение в различных отраслях народного хозяйства — авто-, самолето- и судостроении, космонавтике, строительстве зданий и сооружений, при прокладке трубопроводов, производстве полимерных

лаковых материалов [9,10]. Эпоксисоединения представляют собой особый класс исключительно высокорекреационноспособных соединений, к которому относятся окись этилена, окись пропилена, глицидол, глицидаль, эпихлоргидрин, окись гексафторпропилена, глицидиловые эфиры, диглицидиловый эфир этиленгликоля, глицидиловый эфир фурфуролового спирта, окись бутилена, бутадиепдиоксид, бутадиепдиол-эпоксид, окись октилена, окись додецила, смесь окисей олефинов, окись 4-винилциклогексана, диоксид 4-винилциклогексана, дипентендиоксид, дипентендиол, окись пинена, дициклопентандиепдиоксид, эпоксид 201, диоксациклобутан, 3-метил-3-хлорметилдиоксациклобутан, 3,3-бис(хлорметил) диоксациклобутан, окись стирола, цис-9, 10-эпоксистерариновая кислота, 1,1-диметил-2,3-эпоксипропан, 1,1-диметил-2,3-эпоксипропан, виниликс-1, 1-бутоксид-2,3-эпоксипропан и многие другие [11, 12, 13].

В последние годы установлено, что реакционноспособные эпоксиды могут образовываться и в живом организме как промежуточные продукты при метаболизме различных, инертных самих по себе, химических канцерогенов (бенз(а)пирен, антрацен, фенантрен), хлорорганических инсектицидов диенового синтеза, полициклических ароматических углеводородов (продукты неполного сгорания топлива в выхлопных газах), афлатоксинов, сафрола, пирролизидиновых алкалоидов и других соединений, имеющих в своей структуре олефиновую, ароматическую, полиароматическую или гетероароматическую двойную связь [14, 15, 16].

Эпоксиды и продукты их дальнейшего метаболизма в организме образуются и при биотрансформации лекарственных препаратов (секобарбитал, гексобарбитал, фенобарбитал, дифенилгидантоин, карбамазепин, антипирин, дифенин, димедрол, фенотиазины, триметоприм и др.), содержащих ненасыщенную двойную связь различной природы. Они являются также естественными промежуточными метаболитами различных эндогенных соединений – стероидов, ненасыщенных жирных кислот, витаминов, простагландинов, липидов, фосфолипидов, триглицеридов, холестерина, тестостерона, эстрогенов и т.д. [14, 17, 18, 19].

Эпоксиды липидов (фосфолипидов, триглицеридов, холестерина) возникают, кроме этого, и при их автоокислении или в результате распада гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот [14].

Токсическое действие эпоксидных соединений связывают, как правило, с их окисляющей способностью, легкостью отщепления ими свободных радикалов, стимуляцией перекисного окисления липидов, а также с окислением ими ряда ферментов, содержащих тиоловые группы, алкилирующими свойствами [20, 21, 22].

В последнее время проведен ряд исследований по изучению влияния различных органических соединений на перекислительные процессы в модельных экспериментах, однако антиоксидантные характеристики этих соединений не в полной мере отвечают современным требованиям [3, 8, 23, 24].

Из этого следует, что для профилактики и лечения токсических поражений печени эпоксидными соединениями как один из аспектов патогенетической фармакотерапии должны использоваться препараты с хорошо выраженными антиокислительными свойствами.

Цель данной работы – синтез и выявление антиоксидантной активности в ряду производных N-оксипиридина. Для исследования использовали 12 оригинальных соединений.

Влияние исследуемых соединений на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в модельных экспериментах оценивали по методике [25]. Интенсивность процессов ПОЛ определяли по содержанию продуктов липопероксидации в инкубационной среде, в динамике, через 0, 20, 40 и

60 минут с момента инициирования их ионами двухвалентного железа [26]. Полученные в эксперименте результаты выражали в процентах по отношению к контролю (без добавления антиоксиданта), который принимали за 100%. При синтезе аналогов пиридинов использовали методики [27,28,29].

При изучении антиоксидантной активности производных N-окисъпиридина, синтезированных в Институте биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины канд. хим. наук, старшим научным сотрудником П.Г.Дульневым выявлены соединения, проявляющие антиокислительные свойства на уровне препарата сравнения ацетата α -токоферола или превышающие его активность. Так, в ряду алкилпроизводных N-окисъпиридина (N-окисъ 2-метилпиридин, N-окисъ 3-метилпиридин, N-окисъ 4-метилпиридин, N-окисъ 2,6-диметилпиридин) замена атома водорода во 2-м, 3-м, 4-м или 2-м и 6-м положениях на метильную группу оказывает существенное влияние на антиокислительные свойства этих соединений. Характерно, что антиоксидантные свойства у самого N-окисъпиридина отсутствуют. Введение метильной группы во 2-е положение усиливает антиоксидантную активность данного соединения относительно контроля в среднем за 1 час на 18%, в 4-е положение - на 27,2%, а в 3-е положение - на 38,8%, что на 11% выше, чем у ацетата α -токоферола (эталонный препарат). В случае введения двух метильных групп во 2-е и 6-е положения способность уменьшать интенсивность процессов перекисного окисления липидов у N-окисъ 2,6-диметилпиридина возрастала только на 12%. Причем по сравнению с N-окисъ 2-метилпиридином, содержащим только одну метильную группу во 2-м положении, она уменьшалась в 1,5 раза.

Изучение антиоксидантной активности комплексов солей различных металлов с N-окисъпиридином также позволило установить определенные закономерности. Способность тормозить в модельных экспериментах процессы липопероксидации в ряду комплексов металлов, где содержание N-окисъпиридина (лиганда) равно 1, возрастает в следующем порядке: N-окисъпиридинмедь (II) хлорид (21%), акво N-окисъпиридинникель (II) бромид (35,6%). Следует сказать, что антиперекисная активность акво N-окисъпиридинникель (II) бромида может зависеть не только от металла, но также и от иона брома.


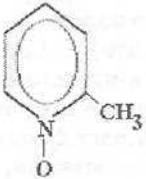
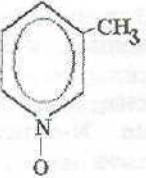
Антиокислительная активность производных N-окисъпиридина в рядах комплексов солей одного и того же металла, но с различным координационным числом снижалась вплоть до полного исчезновения ее по мере увеличения координационного числа.

Так, если N-окисъпиридинмедь (II) хлорид уменьшал интенсивность процессов ПОЛ в модельной системе на 21%, акво N-окисъпиридинникель (II) бромид - на 35,6%, ди-(N-окисъпиридин)цинк (II) хлорид - на 24%, то ди-(N-окисъпиридин)медь (II) хлорид и гекса-(N-окисъпиридин)никель бромид только на 5,1 и 3,3% соответственно, а у гекса-(N-окисъпиридин)цинк (II) нитрата проявляются незначительно выраженные прооксидантные свойства. Это соединение повышало активность процессов липопероксидации на 11,6%.


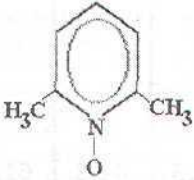
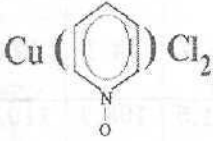
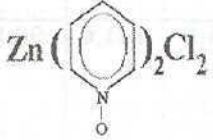
Таким образом, результаты проведенных модельных экспериментов позволили установить, что производные N-окисъпиридина и соли различных металлов с N-окисъпиридином обладают антиокислительными свойствами. Последние наиболее выражены у N-окисъ 3-метилпиридина и акво N-окисъпиридинникель (II) бромида. Антиоксидантная активность производных N-окисъпиридина в рядах комплексов солей одного и того же металла по мере увеличения координационного числа снижалась

вплоть до полного исчезновения или, более того, появления прооксидантных свойств. По-видимому, важная роль в проявлении антиоксидантных свойств производных N-окисьпиридина принадлежит N-O связи.

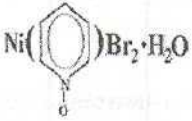
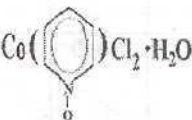



Таблица 1 - Антиоксидантная активность некоторых производных N-окисьпиридина (в % по отношению к контролю, принятому за 100%)

№ соединения	Соединение	Формула	Срок изучения, мин				Средняя за час
			0	20	40	60	
1	N-окись пиридина		104,8	101,3	117,7	94,2	104,5
	Ацетат α-токоферола		86,1	90,4	70,5	98,0	85,0
2	N-окись 2-метилпиридина		73,6	84,4	70,3	100,3	82,2
	Ацетат α-токоферола		60,8	59,2	53,7	56,8	57,6
3	N-окись 3-метилпиридина		66,3	52,4	70,2	56,4	61,3
	Ацетат α-токоферола		78,9	87,6	61,5	63,7	72,9

Продолжение таблицы 1

4	N-окись 4-метилпиридина		84,6	68,8	57,3	80,8	72,9
	Ацетат α -токоферола		63,8	74,7	58,9	62,8	65,0
5	N-окись 2,6-диметилпиридина		70,4	86,0	80,1	115,5	88,0
	Ацетат α -токоферола		80,8	80,1	76,2	42,1	69,8
6	N-окись пиридин-медь (II) хлорид		83,7	72,3	80,2	79,7	79,0
	Ацетат α -токоферола		52,3	61,8	61,1	52,6	56,9
7	Ди-(N-окисьпиридин) цинк (II) хлорид		88,3	68,7	74,4	74,0	76,4
	Ацетат α -токоферола		72,8	60,6	60,9	47,1	60,3

Продолжение таблицы

8	Акво N-окисъспиринникель (II) бромид		69,9	58,3	64,5	64,7	64,4
	Ацетат α -токоферола		67,4	76,2	68,8	61,7	68,5
9	Акво N-окисъспиринкобальт (II) хлорид		80,0	71,7	77,4	62,8	73,0
	Ацетат α -токоферола		55,3	64,2	61,9	59,2	60,1
10	Гекса-(N-окисъспирин)никель бромид		100,3	100,8	92,2	93,5	96,7
	Ацетат α -токоферола		71,9	64,3	59,8	89,7	71,4
11	Гекса-(N-окисъспирин)цинк (II) нитрат		121,5	108,3	110,1	106,4	111,6
	Ацетат α -токоферола		68,9	61,1	68,1	62,7	65,2
12	Ди-(N-окисъспирин) медь (II) хлорид		95,5	104,6	93,8	85,9	94,9
	Ацетат α -токоферола		70,8	85,2	66,3	113,5	84,0

SUMMARY

In the "in vitro" experiments it was founded that the derivatives of N-oxypiridine and the salts of the different metals with N-oxypiridine have some antioxydant properties. The lasts are more expressed in N-oxu-3-methylpiridine and aquo N-oxypiridinnickel (II) bromide. The antioxydant activity of N-oxypiridine derivates in the complex rows of salts with the same metal with the depenuntil to the full stopping of its activity, and, may be possible to happen. There is a thought about the main role of N-O linkage in the antioxydant properties of N-oxypiridine derivates.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Проблема перекисного окисления липидов в гепатологии // Успехи гепатологии. - Рига: РМИ, 1978. - Вып. 7. - С. 22-54.
2. Иванов В.В. Биомембраны в изучении гепатотоксического действия, поиске средств патогенетической терапии и профилактики отравлений насыщенными алифатическими нитрилами // Успехи гепатологии. - Рига: РМИ, 1982. - Вып. 10. - С. 35-62.
3. Дубур Г.Я. Защита синтетическими антиоксидантами биологических мембран при перекислительных процессах // Биомембраны: структура, функции, методы исследования. - Рига: Зинатне, 1977. - С. 236-237.
4. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Е.Б.Бурлакова, А.В.Алексенко, Е.М.Молочкина и др. - М.: Наука, 1975. - 211 с.
5. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
6. Свободнорадикальное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.П.Козлов, В.С.Данилов, В.Е.Каган и др. - М.: Изд-во МГУ, 1972. - 88 с.
7. Эмануэль Н.М. Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений // Труды Московского общества испытателей природы. - М., 1963. - Т. 7. - С. 73.
8. Benn T.M., Thomas S.M. Acrylamide induces oxidative damage to DNA in vitro neuronal cultures // Hum. And Exp. Toxicol. - 1997. - 16, №7. - P. 389.
9. Шевченко А.М., Яворовский А.П. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол. - К.: Здоров'я, 1985. - 96 с.
10. Новые аспекты фармакотерапии интоксикаций промышленными веществами / В.Д.Лукьянчук, И.Ю. Высоцкий, Л.В.Савченкова, Г.В.Брюханов // Экология промышленного региона Донбасса и реактивность организма: Сб. науч. тр. Луганского мед. ин-та. - Луганск, 1990. - Вып. 7. - С. 61-67.
11. Вредные вещества в промышленности / Под ред. Н.В.Лазарева, Э.Н.Левиной. - Л.: Химия, 1976. - Т. 1. - 590 с.
12. Вредные вещества в промышленности. Органические вещества / Под ред. Э.Н.Левиной, И.Д.Гадаскиной. - Л., 1985. - С. 60-94.
13. Lahdetie J., Peltonen K., Sjoblom T. Germ cell mutagenicity of three metabolites of 1,3-butadiene in the rat: Induction of spermatid micronuclei by butadiene monodi-, and diepoxides in vivo // Environ. and Mol. Mutagenes. - 1997. - 29, №3. - P. 230-239.
14. Козалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. - М.: Наука, 1985. - 304 с.
15. Selkirk J.K. Chemical carcinogenesis: A brief overview of the mechanism of action of polycyclic hydrocarbons, aromatic amines, nitrosamines and aflatoxines // In: Carcinogenesis / Ed. T. J. Slaga. N.Y.: Raven press. - 1980. - V. 5. - P. 1-31.
16. Toxicological implications of enzymatic control of reactive metabolites / F. Oesch, J. Doehmer, T. Friedberg et al. // Hum. Toxicol. - 1990. - V. 9, №3. - P. 171-177.
17. Методические разработки к практическим занятиям-семинарам по клинической педиатрической фармакологии / Под ред. В.А.Гуселя. - Л.: Ленуприздат, 1984. - С.15.
18. Valproic acid: effect on epoxide hydrolase activity in pediatric epileptic patients / D.K.Robbins, P.J.Wedlund, R.Kuhn et al. // Clin. Pharmacol. And Ther. - 1989. - V. 45, №2. - P. 165.
19. Characterization of the metabolites of carbamazepine in patient urine by liquid chromatography / mass spectrometry / J.L. Maggs, M. Pirmohamed, N.R. Kitteringham, B.K. Park // Drug. Metab. Dispos. - 1997. - 25, №3. - P. 275-280.
20. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Киев, 1979. - 24 с.
21. Состояние монооксигеназной и антиоксидантной систем при воздействии экстремальных факторов / В.Д. Лукьянчук, И.Ю. Высоцкий, Л.В. Савченкова и др. // Экология промышленного региона Донбасса: Сб. науч. тр. Луганского мед. ин-та. - Луганск, 1993. - С. 98-102.
22. Oesch F. Fate of epoxides // Biol. React. Intermed. 2. Proc. 2nd Int. Symp. Guildford, 14-17, July, 1980. Pt. A. New York; London, 1982. - P. 39-52.

23. Синтез і дослідження антиоксидантної активності 5-окси-4,6,7-триметилбензофуранів /В.Д.Лук'ячук, В.П.Маковецький, В.В.Жирнов, І.Ю.Висоцький //Фармацевтичний журнал, 1990. - №5. - С. 64-65.
24. Губарева А.А., Черных А.М., Шаблинская А.В. Использование антиоксидантов в профилактике пестицидных интоксикаций // 4-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 8-12 апр., 1997 :Тез. докл. - М., 1997. - С. 255.
25. Fernandez N., Valenzuela A., Fernandez V. Effect of diethyl maleate glutathione on linoleate peroxidation //Lipids. - 1982. - V.17, №5. - P. 393-395.
26. Ohkawa H., Ohnishi N., Yagi K. Assay for lipids peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction //Anal. Biochem. 1979. - V. 95, №2. - P. 351-358.
27. Методи получения химических реактивов и препаратов //ИРЕА, 1960. - Вып. 1. - С. 83.
28. Методи получения химических реактивов и препаратов //ИРЕА, 1963. - Вып. 7. - С. 58.
29. Kida S., Quagliana I. V. //Spectrochim. Acta, 1963. - V. 19, №2. - P. 189-395.

Поступила в редколлегию 17 июля 1998 г.

УДК 616.441-007.61-053.2:612.017.1:613.1

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ У ДІТЕЙ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЗАБРУДНЕНИХ РАЙОНАХ

М.П.Загородній

(Сумська обласна дитяча клінічна лікарня)

З причини високої концентрації промислових підприємств у багатьох регіонах України склалась вкрай напружена екологічна ситуація. Значно погіршила становище Чорнобильська катастрофа. Більш ніж десятирічний період після катастрофи дає достатньо підстав для висновку, що прийняті загальнодержавні заходи не дали можливості ліквідувати жоден з багатьох пошкоджуючих факторів (екологічний, соціальний, медичний) [1].

Антропогенні забруднювачі складають особливу небезпеку для здоров'я дітей, які в силу вікових особливостей відрізняються підвищеною чутливістю до них [2].

В післяаварійний період зросла частота гіперплазії щитовидної залози (ГЩЗ), яка, на думку більшості авторів, є реакцією на нестачу тиреоїдних гормонів, що виходить за рамки фізіологічного стану і в багатьох випадках потребує медикаментозної корекції [3].

Надлишкова кількість мікроелементів у довіллі (йод, фтор, марганець, молібден та ін.) впливає на функцію щитовидної залози і веде до компенсаторної її гіперплазії [4]. Перетворення (окислення) йоду у щитовидній залозі супроводжується генерацією значної кількості різноманітних радикалів, які імітують радіаційне ураження [5].

Ряд авторів вважають, що віддалені медичні наслідки аварії на ЧАЕС будуть у більшості випадків визначатися патологією ЩЗ, і передбачають високий ризик розвитку гіпотиреозу протягом наступних років [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежена 1341 дитина шкільного віку. Ці діти живуть у різних за екологічною характеристикою районах Сумської області.

Досліджувану групу склали 932 дітей віком 7-15 років, які мешкають в районах, де відмічається підвищений рівень забруднення ґрунту промисловими викидами (солі важких металів) і радіонуклідами.

Групу порівняння склали 409 дітей 7-15 років, які проживають в "екологічно чистому" районі.

Вивчення стану гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГТС) проводилось за допомогою визначення гормонів ЩЗ радіоімунним методом з використанням стандартних наборів виробництва Білорусь. Стан ГТС