Д. С. // Тез. Респ. научно-практ. конф. по радиобиологии и радиоэкологии. Минск, 1990. С. 166.
5. Холодова Ю. Д., Чаяло П. П. Липопротеины крови. Киев, 1990.
6. Коневалова Н. Ю., Чиркина И. А., Чиркин А. А. // Вопр. мед. химии. 1989. Т. 35, № 2. С. 37—42.
7. Антонов М. П., Горфило А. П., Богданова К. И. Метод определения количества и состава пре-β- и β-липопротеидов в сыворотке крови. Деп. в ВИНИТИ. № 11345-86. 1986.
8. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М., 1975.
9. Folch J., Lees M. // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226. P. 497—509.
10. Vaskovski V. E., Kostetski E. J., Vasenlin J. // J. Chromatogr. 1975. Vol. 114. P. 129—141.
11. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Хмара Н. Ф. // Лаб. дело. 1988. № 2. С. 60—64.
12. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкур Л. А. // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41—43.
13. Клебанов Г. П., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. и др. // Лаб. дело. 1988. № 5. С. 59—62.
14. Rees S., Slater T. G. // Acta biochem. et biophys. hung. 1987. Vol. 22, N 2-3. P. 241—249.
15. Селятицкая В. Г., Колосова Н. Г., Черлиц И. А. и др. // Физиол. журн. 1986. Т. 32, № 5. С. 533—537.

Інстытут радыебіялогіі
АН Беларусі

Паступіў у рэдакцыю
02.10.91

УДК 614.876+615.272.4+616.153.9.15

Я. Ф. КАНАПЛЯ, А. А. ЧЫРКІН, Н. Ю. КАНЯВАЛАВА,
Г. Г. ВОРАНАЎ, Д. С. ЯНУШЭЎСКІ, Ю. В. САРАЕЎ,
Ю. Б. БЕЛАВУСАЎ

КАРЫГІРУЮЧАЕ ДЗЕЯННЕ МЕТАДАКСІЛУ ПРЫ ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЙ РАДЫЯЦЫЙНАЙ ДЫСЛІПАПРАТЭІНЕМІІ

Адной з актуальных праблем радыебіялогіі ва ўмовах, якія склаліся пасля аварыі на Чарнобыльскай АЭС, з'яўляецца вывучэнне механізмаў развіцця і клінічных праяўленняў атэрасклерозу і пошук эфектыўных шляхоў яго прафілактыкі. Паводле даных Міністэрства аховы здароўя Беларусі, сярод дарослага насельніцтва раёнаў жорсткага кантролю назіраўся рост клінічных праяўленняў паталогіі сэрца і сасудаў [1]. У доследах на жывёлах паказана, што аднаразовае вострае гама-апрамяненне ў дозах 0,25—5,0 Гр ініцыіруе развіццё на 10—17-я суткі ўстойлівай дысліпапратэінеміі атэрагеннага характару.

Прымаючы да ўвагі той факт, што парушэнні ліпідтранспартнай сістэмы сывараткі крыві звязаны, з аднаго боку, са змяненнем біясінтэзу экспартуемых з печані ў крывяносныя сасуды бялкоў (ЛПВШч — ліпапратэіды высокай шчыльнасці, ЛПАНШч — ліпапратэіды асабліва нізкай шчыльнасці, ЛХАТ — ліцытынхалестэрынацылтрансфераза; апапратэіны) і, з другога боку, з пашкоджаннем механізмаў захопу і катабалізму гепатацытамі ЛПНШч [2, 3], уяўляецца цікавым выкарыстанне прэпаратаў з выразнымі гепатапратэктарнымі ўласцівасцямі для карэкцыі сістэмы транспарту ліпідаў у крыві апрамененых жывёл. У якасці зручнай эксперыментальнай мадэлі для выпрабавання прэпаратаў можа быць выкарыстана радыяцыйна індуцыраваная дысліпапратэінемія.

Зыходзячы з выкладзенага вышэй, мэтай работы было вывучыць гіполіпідэмічную актыўнасць метадаксілу (5-аксі-2-піралідынкарбаксілат-5-гідраксі-6-метыл-3,4-пірыдындыметанол) пры эксперыментальнай радыяцыйнай дысліпапратэінеміі.

Матэрыялы і метады. Доследы пастаўлены на 155 беспародных па-

цуках-самцах сярэдняй масай 170 г. Аднаразовае апрамяненне жывёл ажыццяўлялі на гама-ўстаноўцы УГУ-420 з магутнасцю дозы $2,7 \cdot 10^{-5}$ Гр/с і фокуснай адлегласцю 3 м. Метадаксіл — прэпарат італьянскай фірмы «Болдачы» — уводзілі ў страўнік праз зонд у дозе 30 мг/кг масы цела адзін раз у суткі ў інтэрвале найбольш выяўленага развіцця радыяцыйнай дысліпапратэінеміі (10—17 сут). Праз суткі пасля сёмага ўвядзення прэпарата жывёл забівалі дэкапітацыяй і ў сываратцы крыві вызначалі паказчыкі ліпідтранспартнай і эстэрыфікуючай халестэрын сістэм пры дапамозе метадаў, апісаных раней [3]. Колькасць свабоднага халестэрыну вызначалі ферментатыўным метадам пры дапамозе набораў фірмы «Вака» (Японія). Спектр фосфаліпідаў ацэньвалі метадам двухмернай танкаслойнай храматаграфіі на сілікагелі з наступнай рэгістрацыяй фосфару індывідуальных фосфаліпідаў, выкарыстоўваючы рэактыў Васькоўскага [4—6]. Колькасць бялкоў у асноўных класах ліпапратэінаў вызначалі спектрафотаметрычна пры 275 і 295 нм, а колькасць агульных ліпідаў у іх — пры дапамозе набораў фірмы «Лахема» [7].

Узровень дыенавых кан'югатаў у сываратцы крыві вызначалі спектрафотаметрычна пры 232 нм і выражалі ў мкмоль/мг ліпідаў [8]. Колькасць малонавага дыальдэгіду (МДА) у сываратцы крыві ацэньвалі пры дапамозе рэакцыі з тыябарбітуравай кіслатой, а колькасць тыябарбітурат-наяўных рэчываў (ТБК-НР) выражалі ў мкмоль/г або мкмоль/г ліпідаў [9]. Антыаксідантную актыўнасць сывараткі вывучалі шляхам вымярэння прыросту ТБК-НР у жаўточных ліпапратэінах і выражалі ў працэнтах [10]. Атрыманы лічбавы матэрыял апрацаваны статыстычна па Ст'юдэнту—Фішару.

Вынікі і абмеркаванне. Праз 17 сут пасля апрамянення ў сываратцы пацукоў выяўлена павелічэннем колькасці агульных ліпідаў ад 2,58±±0,15 г/л у інтактных жывёл да 3,55±0,15 г/л пры дозе 0,5 Гр; 4,69±±0,32 г/л пры дозе 1,0 Гр і 4,40±0,43 г/л пры дозе 5,0 Гр. Колькасць трыгліцэрыдаў не змянялася. Узровень агульнага халестэрыну сывараткі крыві аказаўся павышаным ва ўсіх групах апрамененых пацукоў ад 2,31±0,08 ммоль/л у інтактных да 3,14±0,21 ммоль/л (0,25 Гр), 2,83±±0,13 ммоль/л (0,5 Гр), 3,19±0,18 ммоль/л (1,0 Гр) і 2,59±0,09 ммоль/л (5,0 Гр).

Выяўленая гіперхалестэрынемія развівалася на фоне зніжанай колькасці халестэрыну ЛПВШч (1,43±0,09 ммоль/л у інтактных пацукоў; пасля апрамянення ў дозах 0,25, 0,5, 1,0 і 5,0 Гр адпаведна 1,04±0,09, 1,09±0,06, 0,99±0,09 і 0,97±0,06 ммоль/л) і значнага павелічэння халестэрыну ЛПНШч (ад 0,28±0,03 ммоль/л у інтактных жывёл да 1,49±±0,14 ммоль/л пры дозе 0,25 Гр, 1,5±0,12 (0,5 Гр), 1,34±0,19 (1,0 Гр) і 0,81±0,15 ммоль/л пры дозе 5,0 Гр). Усе адзначаныя ў апрамененых пацукоў змяненні носяць атэрагенны характар, паколькі індэкс атэрагеннасці перавышаў кантрольны ўзровень у 3—4 разы.

Метадаксіл, які ўжываўся ў інтэрвале 10—17 сут пасля апрамянення, забяспечваў поўную нармалізацыю колькасці агульных ліпідаў сывараткі крыві ва ўсіх дыяпазонах вывучаных доз, узмацняў гіперхалестэрынемічнае дзеянне радыяцыйнага фактару ў жывёл, якія падвяргаліся ўздзеянню гама-апрамянення ў максімальна высокай дозе (5,0 Гр) (верагодна павялічваўся ўзровень агульнага халестэрыну і халестэрыну ЛПНШч ад 2,59±0,09 і 0,81±0,15 ммоль/л адпаведна да 2,92±0,12 і 1,54±0,16 ммоль/л), і праяўляў выяўлены гіпахалестэрынемічны эфект пры дозе апрамянення 1,0 Гр — у выпадку максімальнай гіперхалестэрынеміі (верагодна змяншалася колькасць агульнага халестэрыну сывараткі крыві ад 3,19±0,18 да 2,65±0,10 ммоль/л).

Сярод астатніх вывучаных пасля ўздзеяння метадаксілу паказчыкаў звяртае на сябе ўвагу верагоднае зніжэнне канцэнтрацыі трыгліцэрыдаў (ад 1,29±0,06 да 1,00±0,08 ммоль/л) і халестэрыну ЛПАНШч (ад 0,62±0,03 да 0,46±0,04 ммоль/л), павышэнне да кантрольных велічынь

узроўню халестэрыну ЛПВШч (ад 1,09±0,06 да 1,39±0,14 ммоль/л) у сываратцы крыві пацукоў, апрамененых у дозе 0,5 Гр, і зніжэнне колькасці трыгліцэрыдаў (ад 1,41±0,17 да 0,87±0,09 ммоль/л), халестэрыну ЛПАНШч (ад 0,65±0,08 да 0,40±0,04 ммоль/л) у сываратцы крыві жывёл, апрамененых у дозе 1,0 Гр.

Такім чынам, як паказвае аналіз пададзеных вышэй даных, метадаксіл валодае выразным гіпаліпідэмічным эфектам пры сярэдніх (0,5 і 1,0 Гр) і высокіх дозах (5,0 Гр) апрамянення. Гіпахалестэрынемічнае дзеянне прэпарата праяўляецца толькі пры наяўнасці ў арганізме жывёл высокай зыходнай гіперхалестэрынеміі.

Радыяцыйнае ўздзеянне і наступнае ўжыванне метадаксілу не выяўлялі заканамернасці ў рэалізацыі свайго дзеяння на паказчыкі бялковаліпіднага саставу асноўных класаў ліпапратэінаў сывараткі крыві. У той жа час метадаксіл забяспечваў у арганізме жывёл, апрамененых у дозах 0,5, 1,0 і 5,0 Гр, павышэнне колькасці фосфаліпідаў у ЛПВШч адпаведна ад 1,35±0,05 да 1,79±0,19, ад 1,42±0,15 да 2,05±0,05 і ад 1,17±0,15 да 2,13±0,14 ммоль/л і зніжэнне ў спектры фосфаліпідаў ЛПВШч лізалецытыну адпаведна ад 37,9±1,90 да 24,5±1,8, ад 40,0±1,9 да 29,2±1,7 і ад 47,6±2,4 да 23,8±2,2%, на фоне павелічэння колькасці лецытыну — адпаведна ад 43,3±1,9 да 56,5±1,8, ад 45,1±1,9 да 55,3±±2,3 і ад 32,0±3,4 да 64,5±2,5%. Пры малой дозе апрамянення (0,25 Гр) атрыманы адваротны эфект — метадаксіл выклікаў змяншэнне колькасці лейцыну ад 39,3±1,9 да 24,3±3,7%.

Выяўленае намі павелічэнне колькасці агульных фосфаліпідаў у ЛПВШч і змяншэнне долі лізалецытыну ў спектры фосфаліпідаў ЛПВШч можна расцэньваць як спрыяльнае дзеянне метадаксілу на арганізм жывёл, апрамененых сярэднімі (0,5 і 1,0 Гр) і высокімі (5,0 Гр) дозамі. Апісаныя змяненні забяспечваюць больш высокую ўстойлівасць міцэлярнай структуры ліпапратэінавых часцінак. Акрамя таго, такія змяненні могуць адлюстроўваць зрухі ў хуткасці і аб'ёме эстэрыфікацыі халестэрыну ў крывяносных сасудах, г. зн. асноўным працэсе зняцця халестэрыну з мембран клетак [11].

З улікам выкладзеных вышэй даных было праведзена дэтальнае даследаванне працэсу эстэрыфікацыі халестэрыну ў сываратцы крыві пацукоў, лечаных і не лечаных метадаксілам пасля апрамянення (табл. 1). Пастаўленыя доследы паказалі, што праз 17 сут пасля ўздзеяння іанізуючага выпрамянення ў сываратцы крыві жывёл зніжаны фракцыйная і малярная хуткасці эстэрыфікацыі халестэрыну. Пры гэтым змяненні актыўнасці ЛХАТ не карэлявалі са змяненнямі колькасці свабоднага і эфірназвязанага халестэрыну. Адносна пастаянны або нават

Табліца 1. **Уплыў метадаксілу на сістэму эстэрыфікацыі халестэрыну ў сываратцы крыві апрамененых пацукоў**

Група пацукоў (*n*)	Свабодны халестэрын, ммоль/л	Актыўнасць ЛХАТ		Эфіры халестэрыну, ммоль/л
		%	мкмоль/л·гадз	
Інтактныя (25)	0,83±0,04	7,19±0,77	55,11±9,63	1,54±0,04
Метадаксіл (10)	0,94±0,06	4,27±1,19**	35,95±9,06	1,44±0,03
0,25 Гр (10)	1,16±0,06	1,63±0,32	34,18±7,43	1,96±0,21
0,25 Гр+метадаксіл (10)	0,95±0,06**	8,32±0,98**	72,42±9,52**	2,16±0,11
0,5 Гр (25)	1,01±0,04	2,80±0,38	21,73±0,35	1,67±0,18
0,5 Гр+метадаксіл (10)	1,06±0,07	3,65±0,83	35,72±7,20*	1,79±0,26
1,0 Гр (25)	1,14±0,04	2,79±0,35	27,18±3,69	2,21±0,18
1,0 Гр+метадаксіл (10)	0,99±0,08*	1,47±0,20**	14,95±1,74**	1,80±0,14*
5,0 Гр (20)	0,81±0,04	1,35±0,24	14,43±2,36	1,81±0,06
5,0 Гр+метадаксіл (10)	1,22±0,08**	0,84±0,11**	9,39±1,26*	1,75±0,12

* Тэндэнцыя да адрознення ($0,1>P>0,05$); ** верагоднае адрозненне ў групе ($P<0,05$).

Табліца 2. **Дзеянне метадаксілу на паказчыкі перакіснага акіслення ліпідаў сывараткі крыві ў апрамененых пацукоў**

Група пацукоў (*n*)	Дыенавыя кан'югаты, мкмоль/мг ліпідаў	ТБК-ДР, мкмоль/л	Назапашванне ТБК-ДР у жаўточных ліпапратэінах, %
Інтактныя (6)	2,53±0,58	8,99±1,23	67,0±7,10
Метадаксіл (6)	3,53±0,26	7,64±0,49	68,4±6,15
0,25 Гр (7)	4,22±0,58	18,37±0,78	132,2±9,54
0,25 Гр+метадаксіл (6)	8,31±0,75*	25,57±0,84*	104,4±4,30*
0,5 Гр (9)	7,88±0,43	20,60±1,00	150,9±5,90
0,5 Гр+метадаксіл (10)	8,64±0,49	26,80±1,02*	110,9±3,89*
1,0 Гр (10)	8,14±0,64	26,13±0,70	182,7±6,61
1,0 Гр+метадаксіл (7)	5,43±0,92*	13,53±0,67*	100,8±2,79*
5,0 Гр (6)	10,69±0,61	36,22±1,29	220,1±10,80
5,0 Гр+метадаксіл (9)	4,43±0,23*	16,78±1,02*	78,9±4,04*

* Верагодныя адрозненні ў групе ($P<0,05$).

павышаны ўзровень эфіраў халестэрыну ў сываратцы крыві звязаны, відаць, не столькі з функцыяніраваннем ЛХАТ-сістэмы, колькі з выхадам эфіраў халестэрыну з тканак.

Эфект метадаксілу пры ўсіх вывучаных дыяпазонах доз апрамянення не адназначны. Найбольш цікавыя даныя былі атрыманы на пацуках, апрамененых малымі дозамі (0,25 Гр). Увядзенне метадаксілу нармалізавала колькасць свабоднага халестэрыну сывараткі крыві і адпавядала падтрыманню актыўнасці ЛХАТ на ўзроўні велічынь інтактных жывёл. Пры павелічэнні дозы апрамянення да 0,5 Гр рэгіструецца толькі тэндэнцыя да нармалізацыі малярнай хуткасці ЛХАТ, а пры дозах 1,0 і 5,0 Гр метадаксіл, наадварот, патэнцыраваў прыгнечвальнае дзеянне радыяцыі на актыўнасць ферменту. Прымаючы да ўвагі той факт, што субстраты ЛХАТ-рэакцыі, фермент ЛХАТ і яго актыватары сінтэзуюцца пераважна ў печані, можна меркаваць, што паказаны намі ахоўны эфект метадаксілу па адносінах да сістэмы эстэрыфікацыі халестэрыну ў крывяносных сасудах апрамененых пацукоў (0,25 Гр) звязаны з яго гепататропным дзеяннем [11].

Даследаванне ліпідтранспартнай і эстэрыфікуючай халестэрын сістэм у сываратцы крыві апрамененых пацукоў патрабуе таксама ацэнкі стану перакіснага акіслення ліпідаў (ПАЛ). Выяўлена, што праз 17 сут пасля апрамянення ў сываратцы крыві жывёл фарміруецца прама прапарцыянальная залежнасць паміж дозай апрамянення і велічынямі ранніх і канчатковых прадуктаў ПАЛ (табл. 2). Аналагічная заканамернасць характэрная для назапашвання ТБК-НР у жаўточных ліпапратэінах у прысутнасці сывараткі крыві апрамененых пацукоў. У той жа час антыаксідантны патэнцыял сывараткі крыві апрамененых жывёл заканамерна падае з павелічэннем дозы іанізуючага выпрамянення.

Насычэнне арганізма эксперыментальных жывёл ад 10-х да 17-х сутак доследу метадаксілам суправаджаецца рознанакіраванымі змяненнямі паказчыкаў сістэмы ПАЛ пры розных дозах апрамянення. Так, пры малой дозе (0,25 Гр) метадаксіл стымуляваў павышэнне колькасці дыенавых кан'югатаў і ТБК-НР да ўзроўню, характэрнага для пацукоў, апрамененых у дозе 1,0 Гр. Аналагічная заканамернасць захоўваецца для ТБК-НР сывараткі крыві жывёл, апрамененых у дозе 0,5 Гр. Пры больш высокіх дозах апрамянення (1,0 і 5,0 Гр) метадаксіл верагодна змяншаў колькасць дыенавых кан'югатаў і ТБК-НР у сываратцы крыві.

Выяўлены прааксідантны эфект метадаксілу пры малых дозах апрамянення патрабуе спецыяльнага вывучэння, і, відаць, ён мае прынцыповае значэнне ў праблеме медыкаментознай карэкцыі радыяцыйных пашкоджанняў ліпідтранспартнай сістэмы сывараткі крыві. Можна меркаваць, што некаторае павышэнне ўзроўню дыенавых кан'югатаў і

ТБК-НР з'яўляецца неабходнай умовай для ўключэння і рэалізацыі аднаўленчых клетачных і гумаральных механізмаў пасля радыяцыйнага ўздзеяння. Ускосна такое дапушчэнне пацвярджаецца тым, што незалежна ад узроўню назапашвання ТБК-НР у жаўточных ліпапратэінах у прысутнасці сывараткі крыві апрамененых пацукоў метадаксіл зрабіў нармалізуючае дзеянне, знізіўшы велічыню дадзенага паказчыка прыкладна да аднаго і таго ж узроўню ва ўсіх груп апрамененых жывёл. Значыць, ахоўны эфект метадаксілу рэалізуецца праз павышэнне антыакісляльнай актыўнасці сывараткі крыві да некаторага пастаяннага ўзроўню, які дастаткова блізкі да зыходных значэнняў, але не супадае з імі.

Такім чынам, у выніку праведзеных даследаванняў паказана, што метадаксіл можа знайсці выкарыстанне з мэтай карэкцыі радыяцыйных дысліпапратэінемій: гіпаліпідэмічнае дзеянне пры сярэдніх і высокіх дозах апрамянення (0,5—5,0 Гр); гіпахалестэрынемічнае дзеянне пры апрамяненні ў дозе 1,0 Гр; павелічэнне колькасці фосфаліпідаў у ЛПВШч пры змяншэнні адноснай колькасці лізалецытыну (0,5—5,0 Гр); папярэджанне дэпрэсіі ЛХАТ пры малой дозе апрамянення (0,25 Гр); антыаксідантнае дзеянне пры высокіх дозах апрамянення (5,0 Гр) і павышэнне антыаксідантнай актыўнасці сывараткі крыві ва ўсім вывучаным дыяпазоне апрамянення.

Summary

An experimental model of radiation-induced dislipoproteinemia was offered for primary trials of drug hypolipidemic activity. Metadoxil (Lab. Baldacci, Pisa, Italy) was tested. Hypolipidemic, hypocholesterologenic, antioxidant effects, action correcting cholesterol esterification were examined as a function of exposure dose.

Літаратура

1. Казаков В. С., Матюхин В. А., Кенигсберг Я. Э. и др. // Тез. Респ. конф. «Научно-практич. аспекты сохран. здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС». Минск, 1991. С. 3—6.
2. Чиркин А. А., Коневалова Н. Ю., Воронов Г. Г., Янушевский Д. С. // Тез. Респ. научно-практич. конф. по радиобиологии и радиоэкологии. Минск, 1990. С. 166.
3. Коневалова Н. Ю., Чиркина И. А., Чиркин А. А. // Вопр. мед. химии, 1989. Т. 35, № 2. С. 37—42.
4. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М., 1975.
5. Folch J., Lecs M. // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226. P. 497—509.
6. Vasrovsky V. E., Kostetsky E. J., Vasenlin J. M. // J. Chromatogr. 1975. Vol. 114. P. 129—141.
7. Антонов М. Г., Торфило А. П., Богданова К. И. Метод определения количества и состава пре-β- и β-липопротеидов в сыворотке крови. Деп. в ВИНИТИ. № 11345-86. 1986.
8. Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Хмара Н. Д. // Лаб. дело. 1988. № 2. С. 60—64.
9. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкур Л. А. // Лаб. дело. 1988. № 11. С. 41—43.
10. Клебанов Г. П., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. и др. // Лаб. дело. 1988. № 5. С. 59—62.
11. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз. М., 1983.

Інстытут радыебіялогіі
АН Беларусі

Паступіў у рэдакцыю
02.10.91