

Таблиця Вплив ліпополісахаридів з *Bacillus alvei* на показники макрофагальної трансформації й фагоцитарної активності гематогенних попередників макрофагів

Ліпополісахариди	Концентрація ЛПС мкг/мл	ПМТМ, (%)	Фагоцитарний індекс, (%)	Фагоцитарне число
ЛПС-1	5	49,8±4,6	58,6*±2,8	10,8±0,8
	50	58,8±3,8	65,8±3,6	12,8±1,0
	100	62,7±2,4	70,2±2,4	13,6±0,9
ЛПС-2	5	46,8±3,2	54,2±2,2	11,2±1,2
	50	54,0±2,6	64,2±2,6	12,0±0,7
	100	58,2±4,0	67,0±3,2	12,6±1,2
ЛПС-3	5	42,8±3,6	60,8±4,2	10,2±1,2
	50	52,0±4,2	67,4±2,4	11,8±0,8
	100	50,6±2,8	65,6±3,2	13,2±1,0
Контроль	-	32,6±3,4	46,4±2,8	7,6±0,6

Різниця достовірна відносно контролю, (p<0,05)

формаційну активність на 79 % і 55 %, фагоцитарний індекс – на 44 % і 41 %, а фагоцитарне число – на 66 % і 74 % відповідно.

З наведених даних випливає той факт, що всі ліпополісахариди мають дозозалежну стимулюючу дію на трансформаційну та фагоцитарну активність макрофагів і їх мононуклеарних попередників.

Порівняльна оцінка активності ліпополісахаридів з *Bacillus alvei* показала, що найбільш виражену імуномодулюючу дію, при використанні доз від 5 до 100 мкг/см<sup>3</sup>, має ЛПС-1. Цей факт пояснюється, можливо, розходженнями в полісахаридному складі біополімерів бацил.

У ході експериментів отримані непрямі дані, які вказують на відсутність у досліджуваних ліпополісахаридів токсичності відносно макрофагів і їх мононуклеарних попередників у дозовому діапазоні 5-100 мкг/см<sup>3</sup>.

Результати експериментів свідчать про наявність позитивної імуномодулюючої активності ліпополісахаридів *Bacillus alvei*, підтверджують перспективність їх використання у розробці нових засобів і принципів корекції імунодефіцитів.

**ВИСНОВОК** Бактеріальні ліпополісахариди, виділені зі штамів *Bacillus alvei*, мають виражену стимулюючу дію на трансформаційну активність імунокомпетентних клітин крові та підвищують їх функціональні характеристики. Встановлено, що найбільш виражену імуномодулюючу дію ЛПС-1 має в дозовому діапазоні від 5 до 100 мкг/см<sup>3</sup>.

#### Література

1. Иммуитет и его коррекция в ветеринарной медицине. Красочко П.А., Прудников В.С., Новиков О.Г. и др. / Под. ред. П.А. Красочко. – Смоленск, 2001. – 340 с.
2. Коваленко Е.О. Позаклітинні лектини бактерій роду *Bacillus*: Автореф. дис... д-ра біол. наук / Ін-т мікробіології і вірусології НАН України. – К., 1999. – 36 с.
3. Никитин В.М. Справочник методов иммунологии. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 304 с.
4. Сорокоулова І.Б. Теоретичне обґрунтування і практика застосування бактерій роду *Bacillus* для конструювання нових пробіотиків: Автореф. дис... д-ра біол. наук / Ін-т мікробіології і вірусології НАН України. – К., 1999. – 37 с.
5. Kvatchoff V.G. Application de subculture de leucocytes en test-systeme d evaluation immunomodule de virus in vitro // Abstracts of IV International Congress Cell Biology. – Montreal (Canada). – 1988. – P. 205.

### Кучма І.Ю., Лебедева Н.Ю., Іщенко Т.І., Волянська Н.П. СТУПІНЬ ВПЛИВУ α-ФЕРОЦЕНІЛВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Інститут мікробіології і імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

СТУПІНЬ ВПЛИВУ α-ФЕРОЦЕНІЛВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН – Статтю присвячено дослідженню впливу α-фероценілвісних гетероциклічних сполук на показники функціонального стану еритроцитарної системи щурів. Доведено, що деякі з цих сполук з першого тижня використання виявляли ефект в дозі 100,0 мг/кг, а в дозах 200,0 і 400,0 мг/кг викликали найбільш виражену дію на кількість еритроцитів в сторону підвищення. В порівнянні з досліджуваними речовинами загальновідомий фероцерон вірогідно підвищував рівень еритроцитів тільки в дозах 200,0-400,0 мг/кг та тільки через три тижні щоденного введення. При цьому гетероциклічні сполуки та фероцерон суттєво не впливали на осмотичну резистентність еритроцитів, кольоровий показник та гематокрит.

СТЕПЕНЬ ВЛИЯНИЯ α-ФЕРОЦЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ – Статья посвящена изучению влияния α-фероценілвісних гетероциклічних сполук на показники функціонального стану еритроцитарної системи

лабораторных крыс. Доказано, что изучаемые соединения с первой недели применения проявили эффект в дозе 100,0 мг/кг, а в дозах 200,0 и 400,0 мг/кг эти соединения вызвали наиболее выраженное увеличение количества эритроцитов. В сравнении с изучаемыми соединениями известный препарат фероцерон вероятно повысил уровень эритроцитов только в дозах 200,-400,0 мг/кг и только через три недели ежедневного введения. При этом фероценілвісні гетероциклічні сполуки та фероцерон не влияли на осмотическую резистентность эритроцитов, цветовой показатель и гематокрит.

DEGREE OF THE INFLUENCE OF α-FERROCENILALKILATED HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON HEMATOLOGIC INDEX OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS – Article is devoted to examination of the influence of α-ferrocenilalkilated heterocyclic compounds on functional status of the erythrocyte system of rats. Tested substances raised the level of erythrocytes in dose 100,0 mg/kg during the first week. This compounds raised quantity of the rat erythrocytes in doses 200,0 and 400,0 mg/kg as most effective. Ferroceron raised the erythrocyte level only in doses 200,0-400,0 mg/kg and only after three weeks of using as compared with α-ferrocenilalkilated heterocyclic compounds. For all that tested

compounds and ferrocenon didn't influence on osmotic resistance of erythrocytes, color test, hematokrit.

**Ключові слова:**  $\alpha$ -фероценілвмісні гетероциклічні сполуки, фероцерон, еритроцити.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -фероценілсодержащие гетероциклические соединения, фероцерон, эритроциты.

**Key words:**  $\alpha$ -ferrocenilalkilated heterocyclic compounds, ferrocenon, erythrocytes.

**ВСТУП** Цілий ряд лікарських засобів провокує розвиток анемії та підвищену гемолітичну реакцію. Перш за все це майже всі протипухлинні препарати, солі важких металів (ртуть, срібло, вісмут, золото), психотропні ліки (аміазин, пропазин, трифтазин, хлорідазоноксид), алкалоїди, деякі діуретики тощо. Особливо слід акцентувати на тому, що до анемії та інших негативних гемолітичних проявів призводить застосування протималярійних [13] і багатьох протимікробних засобів (левоміцетин, пеніциліни, ристоміцин, стрептоміцин, тетрацикліни, деякі цефалоспорини, сульфаміди, нітрофурані), анагетиків (ацетилсаліцилова кислота, бутадіон, індометацин, мефенамова кислота, фенацетин) та антигістамінних засобів (трипеленамін, хлорфеніламін). Це далеко не повний перелік, але саме вказані

препарати частіше за інші використовуються в широкій медичній практиці для лікування хворих на інфекційні та гнійно-запальні захворювання [1, 3, 7, 8, 9, 10, 11].

З метою поєднання в одній хімічній речовині протимікробних та антианемічних властивостей були синтезовані залізовмісні сполуки на основі фероцену –  $\alpha$ -фероценілвмісні гетероциклічні сполуки [4, 5].

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експериментально вивчено у двох з цих оригінальних речовин (під шифрами 5 і 32), які мають найбільш виражену протимікробну активність, ступінь впливу на деякі гематологічні показники експериментальних тварин. В якості препарату порівняння використано фероцерон (синтезований також на основі фероцену), який застосовується в медицині як лікувальний засіб при залізодефіцитних анеміях.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Досліджували загальну кількість еритроцитів, гематокритне число, кольоровий показник (відносний вміст гемоглобіну в еритроциті) та осмотичну резистентність еритроцитів [2, 6, 12]. В таблиці 1 наведено дані, які ілюструють ступінь впливу досліджуваних сполук на показники функціонального стану еритроцитарної системи експериментальних тварин (щурів) та співвідношення об'єму плаз-

**Таблиця 1. Вплив деяких металоценових гетероциклічних сполук на показники еритроцитарної системи та гематокрит крові експериментальних тварин**

Шифр хімічної сполуки	Строки введення фероценів	Доза, мг/кг	Кількість тварин в групі	Гематологічні показники				
				Загальна кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	Осмотична резистентність еритроцитів (концентрація хлориду натрію,%)	Кольоровий показник,%	Гематокритне число (абс.одиниці співвідношення об'єму плазми щодо вмісту формених елементів)	
1	2	3	4	5	6	7	8	
5	До введення препарату (контроль)	-	10	3,46 ± 0,024	0,51 ± 0,001	0,87 ± 0,003	0,32 ± 0,001	
	Через 7 днів	100,0	10	3,58 ± 0,017	0,47 ± 0,003	0,84 ± 0,001	0,36 ± 0,001	
		200,0	10	4,12 ± 0,012	0,49 ± 0,001	0,92 ± 0,001	0,39 ± 0,001	
		400,0	10	4,20 ± 0,19	0,51 ± 0,001	0,97 ± 0,002	0,42 ± 0,002	
	Через 14 днів	100,0	10	8,87 ± 0,011	0,53 ± 0,002	0,85 ± 0,001	0,35 ± 0,001	
		200,0	9	3,93 ± 0,013	0,46 ± 0,002	0,96 ± 0,003	0,41 ± 0,002	
		400,0	10	3,97 ± 0,019*	0,52 ± 0,003	0,94 ± 0,002	0,48 ± 0,001*	
	Через 21 день	100,0	10	4,02 ± 0,016	0,50 ± 0,001	0,87 ± 0,001	0,38 ± 0,001	
		200,0	9	4,16 ± 0,020	0,53 ± 0,003	0,94 ± 0,004	0,46 ± 0,003*	
		400,0	10	4,16 ± 0,017	0,52 ± 0,001	0,97 ± 0,003	0,50 ± 0,001*	
	Через 30 днів	100,0	8	4,20 ± 0,014	0,53 ± 0,001	0,93 ± 0,001	0,41 ± 0,001	
		200,0	8	4,29 ± 0,019	0,51 ± 0,001	0,98 ± 0,001	0,47 ± 0,001*	
		400,0	9	4,18 ± 0,021	0,54 ± 0,002	1,00 ± 0,002*	0,49 ± 0,002*	
	5	Через місяць після закінчення введення препарату в дозах	100,0	6	4,07 ± 0,011	0,51 ± 0,003	0,91 ± 0,003	0,38 ± 0,001
			200,0	5	4,22 ± 0,017	0,53 ± 0,003	0,93 ± 0,001	0,41 ± 0,001
400,0			5	4,02 ± 0,013	0,53 ± 0,001	0,96 ± 0,001	0,43 ± 0,003	
32	Через 7 днів	100,0	8	3,74 ± 0,009	0,54 ± 0,001	0,89 ± 0,001	0,33 ± 0,001	
		200,0	10	3,91 ± 0,011	0,55 ± 0,001	0,91 ± 0,001	0,38 ± 0,001	
		400,0	9	4,09 ± 0,014	0,50 ± 0,002	0,95 ± 0,002	0,41 ± 0,002	
	Через 14 днів	100,0	8	4,02 ± 0,007	0,58 ± 0,001	0,82 ± 0,001	0,36 ± 0,001	
		200,0	9	4,06 ± 0,012	0,53 ± 0,003	0,96 ± 0,001	0,45 ± 0,001	
		400,0	9	4,17 ± 0,011	0,54 ± 0,001	1,02 ± 0,001	0,48 ± 0,001	
	Через 21	100,0	7	4,19 ± 0,014	0,57 ± 0,001	0,79 ± 0,001	0,41 ± 0,001	
		200,0	7	4,07 ± 0,009	0,55 ± 0,002	0,86 ± 0,002	0,47 ± 0,002	
		400,0	6	4,23 ± 0,013	0,54 ± 0,002	0,97 ± 0,001	0,50 ± 0,001	
	Через 30	100,0	7	3,12 ± 0,011	0,53 ± 0,001	0,84 ± 0,001	0,38 ± 0,001	
		200,0	5	3,78 ± 0,007	0,51 ± 0,001	0,92 ± 0,001	0,43 ± 0,003	
		400,0	6	3,69 ± 0,009	0,56 ± 0,001	0,96 ± 0,002	0,47 ± 0,001	
	Через місяць після закінчення введення препарату в дозах	100,0	6	3,72 ± 0,017	0,52 ± 0,002	0,95 ± 0,001	0,35 ± 0,001	
		200,0	5	3,90 ± 0,014	0,50 ± 0,001	0,90 ± 0,001	0,38 ± 0,002	
		400,0	5	3,85 ± 0,015	0,53 ± 0,001	0,88 ± 0,001	0,37 ± 0,001	

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Фероцерон	Через 7 днів	100,0	10	3,84 ± 0,011	0,52 ± 0,002	0,90 ± 0,001	0,35 ± 0,001
		200,0	10	3,72 ± 0,017	0,47 ± 0,001	0,87 ± 0,001	0,39 ± 0,003
		400,0	10	4,12 ± 0,016	0,54 ± 0,001	0,91 ± 0,003	0,41 ± 0,001
	Через 14 днів	100,0	10	3,96 ± 0,020	0,53 ± 0,003	0,93 ± 0,002	0,40 ± 0,002
		200,0	10	4,08 ± 0,019	0,57 ± 0,001	0,95 ± 0,002	0,38 ± 0,001
		400,0	9	4,32 ± 0,021	0,54 ± 0,001	0,92 ± 0,001	0,45 ± 0,002
	Через 21 день	100,0	10	4,28 ± 0,018	0,49 ± 0,001	0,97 ± 0,001	0,41 ± 0,001
		200,0	9	4,54 ± 0,020*	0,53 ± 0,002	0,94 ± 0,003	0,44 ± 0,001
		400,0	8	4,87 ± 0,023*	0,57 ± 0,001	0,91 ± 0,001	0,47 ± 0,001*
	Через 30 днів	100,0	9	4,86 ± 0,014*	0,51 ± 0,001	0,87 ± 0,001	0,42 ± 0,003
		200,0	7	4,88 ± 0,017*	0,52 ± 0,001	0,93 ± 0,002	0,43 ± 0,003
		400,0	7	5,02 ± 0,021*	0,59 ± 0,003	0,95 ± 0,001	0,46 ± 0,001
	Через місяць після закінчення введення препарату в дозах	100,0	8	4,11 ± 0,017	0,52 ± 0,001	0,93 ± 0,001	0,39 ± 0,001
		200,0	7	4,31 ± 0,015	0,49 ± 0,003	0,92 ± 0,002	0,37 ± 0,001
		400,0	6	4,82 ± 0,022*	0,54 ± 0,001	0,89 ± 0,002	0,45 ± 0,002

ми і вмісту формених елементів крові. В дозі 200,0-400,0 мг на кг маси тварин, починаючи вже з першого тижня щоденного одноразового введення препаратів в шлунок щурів, з різною мірою вірогідності підвищувалась, порівняно з контролем (без препарату), загальна кількість еритроцитів. Кількість еритроцитів в наступні дні дослідження підвищувалась поступово і навіть через місяць після останнього введення рівень їх в крові вірогідно перевищував показники контролю. Чітко простежується дозозалежність впливу сполук 5 і 32 на рівні загальної кількості еритроцитів в крові щурів. Так, дещо менший вказаний ефект проявляється в дозі 100,0 мг/кг, більш виражено підвищувалась кількість еритроцитів в аналогічних умовах дослідження при введенні препаратів в дозах 200,0 і 400,0 мг/кг. Суттєво не впливали досліджувані сполуки в використаних дозах на осмотичну резистентність еритроцитів, кольоровий показник крові та гематокритне число. В аналогічних умовах дослідження фероцерон тільки в дозах 200,0-400,0 мг/кг після тритижневого щоденного введення в шлунок тварин вірогідно підвищував рівень еритроцитів в крові, не впливаючи при цьому на інші показники еритроцитарної системи та гематокрит. Деяка поліцитемія (еритремія) не свідчить про ураження еритропоезу, має відносний та цілком зворотний характер, що підтверджується рівнями осмотичної резистентності еритроцитів, кольорового показника і гематокритного числа.

Виконані дослідження обґрунтовують можливість створення на основі фероценілвмісних гетероциклічних сполук фармацевтичних засобів, які мають одночасно виражені протимікробні та протианемічні властивості.

#### Література

1. Базарный В.В., Ястребов А.П. Действие некоторых иммуномодуляторов на гемопоэз // Бюл. Эксперим. Биологии и медицины. - 1993. - Т.115, № 1. - С. 53,54.
2. Вайнштейн Н.Т., Львов Ю.М., Фейгин Л.А. и др. Определение расстояния между тяжелоатомными метками в гемоглобине и гистидиндекарбоксилазе в размере малоуглового рентгеновского рассеяния // Докл. АН СССР, 1979. - Т.247, № 4. - С. 974-978.
3. Дудник В.М. Медикаментозна корекція анемії хронічного захворювання при ревматоїдному артриті у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 2005. - № 3. - С.46.
4. Ибрагимов Р.Т., Мартыненко И.И., Расулова А.К. и др. Опыт лечения больных атрофическим ринитом и озоной фероцероном // Актуальные вопросы офтальмологии. - Ташкент. - 1976. - С. 37-41.
5. Ильина И.В., Соломатина Е.М. Определение фероцерона в судебно-химической экспертной практике // Судебно-медицинская экспертиза. - 1995. - Т. 38, № 2. - С. 22-24.
6. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия: Пер. с англ. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб: Невский диалект, М.: Бином, 2002. - 383 с.
7. Соболева М.К. Эффективность ферропрепаратов и их побочные действия при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста // Педіатрія. - 2004. - № 1. - С. 79-83.
8. Федоровская Н.А., Истомина Л.А., Копанева Т.Г. и др. Использование циклофосфана в иммунодепрессивной терапии тяжелой апластической анемии // Тер. Архив. - 1997. - Т. 69, № 4. - С. 61-64.
9. Шило В. Ренормон (эпоэтин бета) в лечении анемии у больных, находящихся на программном гемодиализе // Врач. - 2005. - № 2. - С.37-40.
10. Brugger W., Heimfeld S., Berenson R. et al. Reconstitution of hematopoiesis after highdose chemotherapy by autologous progenitor cells generated ex vivo // N/ Engl. J. Med. - 1995. - 333, 5. - P. 283-287.
11. Koury M.I. Investigating erythropoietin resistance // N. Engl. J. Med. - 1993. - 328, 3. - P. 205-206.
12. Marks D.B. Biochemistry. - 2-nd ed. - Baltimore etc.: Williams and Wilkins, 1994. - 357 p. (Board review series).
13. Menendes C., Kahigwa E., Hirt R. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants // The Lancet. - 1997. - 350, 9081. - P.844-850.

### Пороховська Н.В., Никитюк Г.П., Дудаш П.Й., Пороховська З.С. МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНА ТА АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ КОРВІТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОКОМПЛЕКСНОМУ ПРОЦЕСІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНА ТА АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ КОРВІТИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОКОМПЛЕКСНОМУ ПРОЦЕСІ – Вивчали вплив корвітину на процеси пероксидного окиснення ліпідів, на активність антиоксидантного захисту та стан клітинних мембран. Моделлю була гостра сироваткова хвороба, відтворена на статеві зрілих самцях морських свинок масою 0,380–0,400 кг. В результаті проведених досліджень було встановлено, що введення корвітину тваринам з гострою сироватковою хворобою призводить до нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також до зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізації мембран, що підтверджує антиоксидантні і мембранопротекторні властивості корвітину.

трою сироватковою хворобою призводить до нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також до зменшення руйнівних процесів у клітинних мембранах та стабілізації мембран, що підтверджує антиоксидантні і мембранопротекторні властивості корвітину.

МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА КОРВИТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИМУНОКОМПЛЕКСНОМ ПРОЦЕССЕ –