

Ю.І.Губський, член-кор АМН України¹, Є.Л.Левицький,
д.б.н.¹, І.Ф.Беленічев, проф.², Г.Г.Горюшко, к.х.н.¹,
Н.В.Литвинова, д.м.н.¹, С.І.Коваленко, д.х.н.²,
Л.П.Бабенко¹, О.М.Марченко, к.б.н.¹, Т.М.Курапова,
к.б.н.¹, Н.М.Курська¹,
О.М.Величко¹

ГЕНОМО- ТА МЕМБРАНОЗАХИСНА ДІЯ НОВИХ N-ВМІСНИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОНІВ *IN* VIVO ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ ЩУРІВ ТЕТРАХЛОР-МЕТАНОМ

¹ - Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

² - Запорізький державний медичний університет

Відомо, що дія ксенобіотиків (галогенотоксинів) викликає збільшення концентрації активних форм кисню (АФК), стимулює вільно-радикальне окислення ліпідів (ПОЛ) [1–3]. Пероксидація ліпідів, білків та інших фізіологічно активних сполук в мембранах та ядерному хроматині клітин печінки призводить до структурних порушень: змін властивостей поверхні глибинних ланок (в зонах білково-ліпідного контакту) мембран, первинної структури ДНК (одно- та двониткових розривів подвійного ланцюга, утворення поперечних зшивок ДНК-білок та ін.), її транскрипційної та реплікативної функцій, пошкодженню структури негістонових білків та гістонів [4,5]. За умов отруєння гепатотоксинами використання антиоксидантів з метою корекції цих порушень є не завжди ефективним. Важливим є здатність таких сполук до модифікації структури білків, ліпідів — компонентів мембран та ядерного хроматину клітин печінки. Такі властивості за умов отруєння тетрахлорметаном (ТХМ) були виявлені у N-гетероциклічних сполук (похідних хіназолонів) NC-109 та НКС-153 в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* [6,7], а сполука ПК-66 проявляла високу антиоксидантну та церебропротекторну дію за умов стресу [8].

Метою цієї роботи є вивчення впливу лікувально-профілактичного введення нових похідних хіназолонів — сполук ПК-1 та Q-002 на

стан процесів ПОЛ та структурно-функціональну організацію фракцій репресованого (РХ) і транскрипційно активного (ТАХ) ядерного хроматину та в ізольованих мембранах ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) клітин печінки щурів за умов ураження тетрахлорметаном.

Матеріали и методи

N-гетероциклічні сполуки, похідні хіназолонів - ПК-1 та Q-002, які були синтезовані у Запорізькому державному медуніверситеті, досліджували в однакових умовах з фенольним антиоксидантом дибунолом (препарат порівняння). Експерименти проводили на щурах-самцях Вістар масою 150–200 г (3 міс). Патологічний вільно-радикальний процес моделювали одноразовим введенням тетрахлорметану внутрішньоочеревинно у дозі 1 ЛД₅₀ (1,75 мг/кг маси тіла). Тварин декапітували під ефірним наркозом через 24 год після введення ТХМ.

Досліджували 3 групи тварин: 1—інтактні (контроль); 2—ТХМ-інтоксиковані (дослід); 3—ТХМ-інтоксиковані + фізіологічно активні сполуки (дибунол, ПК-1, Q-002). Отруєним ТХМ тваринам внутрішньоочеревинно вводили водний розчин сполук в дозі 1/10 ЛД₅₀ за 1 год до отруєння та через 2 год після отруєння в концентрації 89 мг/кг (дибунол), 50 мг/кг (ПК-1) і 160 мг/кг (Q-002). Інтактним тваринам (контроль) також внутрішньо-

очеревинно вводили 0,9 % розчин ізотонічного розчину NaCl. Ізольовані фракції репресованого (РХ) та транскрипційно активного (ТАХ) хроматину з клітин печінки щурів виділяли відповідно [9,10], мембрани ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) клітин печінки отримували методом диференційного центрифугування [11]. Стан процесів ПОЛ і здатність сполук інгібувати вільно-радикальні реакції у фракціях хроматину та мембранах ЕР визначали за вмістом первинних молекулярних продуктів ліпопереокислення — кон'югованих дієнів (КД), а також за умов спонтанного (неініційованого контролю, НК) та індукованого НАДФН і аскорбатом ПОЛ (НЗП та АЗП, відповідно), визначенням у фракціях ядерного хроматину ферментативної складової НАДФН-залежного ПОЛ (НЗП, Δ) за швидкістю накопичення малонового диальдегіду (МДА) за 2 год інкубації. В мембранах ЕР клітин печінки антиокислювальну здатність фізіологічно активних сполук (ФАС) визначали також за вмістом кінцевих флуоресціюючих продуктів ПОЛ [12]. Для фракцій РХ і ТАХ клітин печінки стан ПОЛ визначали методом залізо-ініційованої біохемілюмінесценції (БХЛ) [13,14]: вимірювали інтенсивність БХЛ швидкого спалаху I₁, повільного спалаху I₂ та площу світлосуми S, імп. (вміст загальних продуктів ПОЛ в системі). Виміри проводили на біохемілюмінометрі БХЛ-06 з фотопідсилювачем ФЕП-79. Вплив досліджуваних сполук на фізико-хімічні показники фракцій РХ і ТАХ, як і ізольованих мембран ЕР, що характеризують структурні зміни в них, визначали методами флуоресцентного зондування з застосуванням у якості зондів 1,8-АНС, пірену, барвника флуорескаміну, етидію броміду [15,16], методом гасіння білкової флуоресценції акриламідом [17]. В роботі застосовували спектрофотометр СФ-46 та спектрофлуориметр Hitachi MPF-4 (Японія). Статистичну обробку експерименту проводили відповідно [18,19].

Результати та обговорення

Дані досліджень антиоксидантних властивостей у речовин ПК-1, Q-002 та дибунолу у фракціях РХ і ТАХ за умов отруєння тварин ТХМ

та лікувально-профілактичного введення цих сполук наведені у табл.1.

Як видно, введення тваринам на фоні отруєння ТХМ сполуки Q-002, як і дибунолу, спричиняє нормалізацію підвищеного в результаті інтоксикації неініційованого ПОЛ у фракції ТХМ. Але у фракції РХ даний ефект відсутній. За умов індукованого ПОЛ (АЗП, НЗП) у фракціях хроматину при введенні отруєним тваринам сполук ПК-1, Q-002, на відміну від дибунолу, нормалізація даних показників відсутня.

Антиоксидантна дія сполук Q-002 та ПК-1 у фракціях РХ і ТХМ була встановлена при визначенні проміжних продуктів ПОЛ—дієнових кон'югатів (ДК). Ці дані наведені в табл. 2.

Як видно, інтоксикація ТХМ спричиняє значне підвищення рівня концентрації ДК у фракціях РХ і ТХМ, які екстраговані у гептановому та ізопропанольному шарі ліпідного екстракту. Лікувально-профілактичне введення тваринам на фоні отруєння ТХМ сполук Q-002 і ПК-1 призво-

дить до значного зниження концентрації проміжних продуктів ПОЛ (ДК), більш вираженого, ніж у дибунолу, що свідчить про їх високу антиоксидантну дію у ядерному хроматині клітин печінки по відношенню до проміжних продуктів ліпопереокислення. Підтвердженням цьому є результати досліджень методом залізоініційованої біохемілюмінесценції (БХЛ) фракцій РХ і ТХМ клітин печінки контрольних, отруєних ТХМ щурів, та щурів, яким були введені ФАС на фоні отруєння ТХМ.

Таблиця 1

Швидкість накопичення МДА (нмоль МДА/мг білка за 2 год, n=5) у фракціях РХ і ТХМ клітин печінки інтактних, отруєних ТХМ щурів та після лікувально-профілактичного введення ФАС

Показники	Контроль (інтактні)	ТХМ	ТХМ + дибунол	ТХМ + ПК-1	ТХМ + Q-002
РХ					
НЗП	19895,8 —	19991,6 100,5	19859,9 99,8	20893,4 105,0	21360,7 107,4
НЗП,Δ	19558,0	19871,9 101,6	19006,1 97,2	20748,9 106,1	21214,5 108,5
АЗП	1154,9	2198,2* 190,3*	1018,6 88,2	2260,2 195,7	1779,9 154,1
НК	274,4	301,0 109,7	258,2 94,1	489,2 178,3	666,2 242,8
ТХМ					
НЗП	16752,1 —	20172,5* 120,4*	15301,4 91,3	21605,7* 129,0*	21260,4* 127,8*
НЗП,Δ	16638,3 —	20233,5* 121,6*	15556,8 93,5	21397,1* 128,6*	21260,4* 127,8*
АЗП	1497,2 —	1818,2* 121,4*	1594,5 106,5	2083,2* 139,1*	2091,3* 139,7*
НК	356,2 —	564,7* 158,3*	284,9 79,9	720,3* 201,9*	318,1 89,2

Примітки (табл. 1-7):

- * — $p < 0,05$ відносно контролю; значення НЗП, НЗП,Δ та АЗП наведені з урахуванням виключення відповідних значень НК;
- ** — $p < 0,05$ відносно отруєння ТХМ;
- наведені середні значення та процент до контролю (100%).

Таблиця 2

Концентрація дієнових кон'югатів (нмоль ДК /мг білка) у фракціях РХ і ТХМ клітин печінки інтактних, отруєних ТХМ щурів та після лікувально-профілактичного введення ФАС

Фракції	Контроль (інтактні)	ТХМ	ТХМ + дибунол	ТХМ + ПК-1	ТХМ + Q-002
РХ					
Гептан	1179,6 —	1803,6* 152,2*	1275,9* 108,2*	239,4* 20,3*	318,0* 27,0*
Ізопропанол	1711,1 —	2267,4* 132,5*	2025,3 118,4	286,3* 17,7*	403,6* 23,6*
ТХМ					
Гептан	1230,2 —	1612,6* 131,1*	1143,1* 92,9*	251,4* 20,4*	315,8* 25,7*
Ізопропанол	1582,7 —	1892,0 119,5	1360,2 86,0	298,8* 18,9*	426,0* 26,9*

У табл. 3 наведені значення параметрів БХЛ: площа світлосуми S (імп.), що характеризує вміст загальних продуктів ПОЛ в системі для фракцій РХ і ТАХ, а також у фракції

фоні отруєння ТХМ сприяють зменшенню інтенсивності процесів ліпоперекислення у фракціях хроматину, а тому мають геномозахисну дію. Результати вивчення структурних

вої флуоресценції Штерна-Фольмера), вірогідність індуктивно-резонансного переносу енергії (ІРПЕ) W, що характеризують стан загальних білків (триптофанів) та показників

Таблиця 3

Параметри Fe²⁺- ініційованої біохемілюмінесценції фракцій РХ і ТАХ клітин печінки щурів за умов отруєння ТХМ та після лікувально-профілактичного введення ФАС (n = 5; 37 °C)

Показники	Контроль	ТХМ	ТХМ + Q-002	ТХМ + ПК-1	ТХМ+дибунол
РХ					
I ₁ , ум. од.	29,0±3,0	48,5±4,2*	34,5±3,3**	35,0±3,4**	32,2±3,0**
IS, імп.	2700±420	5950±500*	3150±320**	4960±480**	4100±350**
ТАХ					
I ₂ , ум. од.	45,0±4,0	70,4±6,0*	51,0±3,6**	66,7±5,8*	40,0±4,4**
S, імп.	6100±450	9400±750*	8500±620*	9080±510*	6580±400**

Таблиця 4

Вплив лікувально-профілактичного введення сполук Q-002 і ПК-1 на структурні та фізико-хімічні показники фракцій РХ і ТАХ клітин печінки щурів за умов отруєння ТХМ

Група щурів	Доля фракції, %	Білок / ДНК	F ₃₃₀ , в.о.	K _{SV} , M ⁻¹	Вірогідність ІРПЕ (W), в.о	F _{ФК} , в.о.	F _{ЕБ} , в.о.
РХ							
Інтактні (контроль)	87,5	2,06	1,01	8,54±0,57	0,208±0,017	1,0	1,0
ТХМ	82,3*	1,56*	1,28*	7,81±0,67*	0,251±0,025*	0,67*	1,06
ТХМ+ Q002	75,7	1,92	1,34	9,9±0,44**	0,235±0,017	0,61*	0,71**
ТХМ+ПК-1	78,7	1,61	1,37	9,36±0,57**	0,257±0,016	0,73*	1,11
ТАХ							
Інтактні (контроль)	12,5	6,16	1,00	13,56±0,87	0,428±0,02	1,0	1,0
ТХМ	17,7*	3,69*	1,02	12,6±1,30	0,452±0,01*	0,79*	1,12*
ТХМ+ Q002	24,3	4,64	0,89**	9,40±1,3	0,449±0,011	1,05**	0,65**
ТХМ+ПК-1	21,3	3,40	1,01	10,48±0,4	0,444±0,02	1,08**	0,86**

РХ інтенсивність швидкого спалаху I₁, (відн. од.), обумовленого розкладанням гідропероксидів, та у фракції ТАХ - інтенсивність повільного спалаху I₂ (відн.од.), який відображає стан антиоксидантної активності в системі. Як можна бачити, у фракції РХ введення отруєним тваринам похідних хіназолонів, сполук ПК-1 і Q-002 вірогідно зменшує показник I₁, який був підвищений в результаті дії ТХМ, зменшується також і площа світлосуми S (вміст загальних продуктів ПОЛ). Для фракції ТАХ вірогідне зниження показника I₂ має місце лише при введенні сполуки ПК-1 та дибунолу. Тобто, сполуки ПК-1 та Q-002 при лікувально-профілактичному застосуванні на

та фізико-хімічних показників у фракціях РХ і ТАХ клітин печінки інтактних та отруєних ТХМ щурів за умов лікувально-профілактичного введення сполук Q-002 і ПК-1 наведені в табл.4.

При отруєнні ТХМ визначені наступні структурні зміни: знижується доля РХ-фракції, відповідно зростає ТАХ, в обох фракціях зменшується співвідношення білок/ДНК. Під впливом сполуки Q-002 визначена тенденція до часткової нормалізації співвідношення білок/ДНК в РХ і ТАХ. Для сполуки ПК-1 корекція показників відсутня. Наведені у таблиці фізико-хімічні показники F₃₃₀ (флуоресценція триптофанових білків), K_{SV} (константа гасіння білко-

F_{ФК} і F_{ЕБ} які у фракціях хроматину визначають структуру гістонів і подвійного ланцюга ДНК, відповідно [15]. Дія тетрахлорметану призводить в РХ до підвищення інтенсивності F₃₃₀, зниження показника K_{SV} (ущільнення структури білків), зростання показника W (посилення біологічної взаємодії), зниження концентрації позитивно заряджених ε-аміногруп залишків лізину (зменшення показника F_{ФК}) в гістонах, зміни ступеню спіралізації ДНК. Введення тваринам сполук Q- 002 і ПК-1 на фоні отруєння ТХМ сприяє нормалізації щільності структури триптофанових білків, вірогідному зниженню ступеня спіралізації ДНК під впливом сполуки Q-002. У той же

час відсутня корекція порушень структури гістонів, білок-ліпідної взаємодії в даній фракції (показників $F_{\text{ФК}}$, W). Тобто флуоресцентне зондування фракції РХ показало геномозахисну дію сполуки Q-002, корекцію порушень щільності білків, а також структури ДНК.

В ТАХ визначені вірогідні зміни показників F_{330} , $F_{\text{ФК}}$ і $F_{\text{ЕБ}}$, порушень за умов отруєння ТХМ. При введенні тваринам сполук Q-002 і

фракціях (крім сполуки ПК-1 у випадку РХ). Це свідчить про геномозахисну дію сполуки Q-002.

Вміст продуктів ПОЛ у мембранах ЕР клітин печінки щурів після отруєння ТХМ та застосування похідних хіназолонів наведено в табл.5. Як видно, в результаті отруєння ТХМ та лікувально-профілактичного введення ФАС або дибунолу більшість показників вмісту молекулярних первинних продуктів ПОЛ в мембранах ЕР мають

отруєння ТХМ сполук ПК-1 та Q-002 не впливає на рівень кінцевих молекулярних продуктів ліпопереокислення в мембранах ЕР клітин печінки щурів. Застосування сполук ПК-1, Q-002 та дибунолу (табл.6) майже не впливає на швидкість накопичення вторинних молекулярних продуктів (ТБК) у ізольованих мембранах ЕР клітин печінки отруєних тварин без індукції ПОЛ, за виключенням сполуки ПК-1, введення якої отруєним

Таблиця 5

Вміст продуктів ПОЛ у мембранах ЕР клітин печінки щурів за умов отруєння ТХМ та застосування сполук ПК-1, Q-002 та дибунолу

Показники	Фракція	Контроль	ТХМ	ТХМ+ дибунол	ТХМ+ ПК-1	ТХМ+ Q-002
КД (E_{234} /мг білка)	Гептан	0,44	0,30*	0,38	0,37	0,32*
% до контролю	—	—	68,18	86,36	84,09	72,73
КД (E_{234} /мг білка)	Ізопропанол	0,29	0,24	0,23*	0,28	0,27
% до контролю	—	—	82,76	79,31	96,55	93,10
Флюоресціюючі продукти ПОЛ	—	28,19	26,08	20,24*	28,39	26,51
% до контролю	—	—	92,95	71,81	100,71	94,04

Таблиця 6

Швидкість накопичення ТБК - продуктів у мембранах ЕР клітин печінки щурів за умов отруєння ТХМ та застосування сполук Q-002, ПК-1 та дибунолу

Показники	Контроль	ТХМ	ТХМ+ дибунол	ТХМ+ ПК-1	ТХМ+ Q-002
НК, (нмоль/мг білка) / хв.	28,82	33,82	27,08	35,81*	32,14
% до контролю	—	117,35	93,97	124,25	111,52
АЗП, (нмоль/мг білка) / хв.	151,79	40,56*	41,33*	76,68*	56,15*
% до контролю	—	26,72	27,23	50,52	37,00
НЗП, (нмоль/мг білка) / хв	164,46	48,89*	141,87*	103,99*	48,71*
% до контролю	—	29,73	76,88	63,23	29,62

ПК-1 на фоні отруєння у порівнянні з ТХМ вірогідно знижується ступінь спіралізації у подвійному ланцюгові ДНК, нормалізується структура загальних білків та гістонів, але для показника, що відображає щільність структур білків (K_{SV}), корекція відсутня.

Отримані дані свідчать, що лікувально-профілактичне введення щурів (на фоні отруєння) сполук Q-002 і ПК-1 нормалізує щільність триптофанілів в РХ, структуру гістонів в ТАХ, а також ступінь спіралізації подвійного ланцюга в ДНК в обох

тенденцію до зниження. У гептановому шарі вірогідне зниження зареєстровано за умов отруєння ТХМ на 31,8 %, а при введенні тваринам сполуки Q-002 — на 27,3 %; у ізопропанольному шарі — рівень кон'югованих дієнів у мембранах ЕР зменшується на 20,7 % лише за умов введення дибунолу.

Відносний вміст кінцевих продуктів ПОЛ, так званих шиффових основ, достовірно зменшується порівняно з контролем у групі отруєних тварин, які отримували дибунол (на 28,2 %). Застосування на фоні

тваринам призвело до зростання цього показника на 24,2 % у порівнянні з контролем, але не достовірно порівняно з відповідним показником для отруєних тварин. Натомість за умов індукованого ПОЛ (АЗП та НЗП) похідні хіназолонів та дибунол призводять до значного зниження швидкості накопичення ТБК-продуктів. Під впливом сполуки ПК-1 швидкість накопичення цих продуктів зменшується майже на 50 % при індукції аскорбатом та більш, ніж на 36 % - при індукції НАДФН.

Сполука Q-002 знижує показник АЗП на 63 %, НЗП - на 70,4 %.

Отримані в цій серії дослідів результати свідчать, що антиокислювальна дія дибунолу, сполук ПК-1 та Q-002 більшою мірою виявляється за умов індукції ПОЛ. Досліджувані ФАС не мають значних переваг перед дибунолом за ступенем впливу на рівень первинних та кінцевих продуктів ПОЛ а також за швидкістю накопичення вторинних молекулярних продуктів переокиснення ізольованими мембранами ЕР без індукції.

Результати дії сполук Q-002 і ПК-1 на фізико-хімічні показники мембран ЕР клітин печінки, що відображають властивості поверхні мембран ЕР (заряд, δ , Кл/м²), щільність структури триптофанілів (K_{SV} , константа Штерна Фольмера, гасіння білкової флуоресценції акриламидом), відстань білок-ліпід в мембрані (вірогідність

ІРПЕ, W), рухомість (мікрів'язкість) ліпідів в бішарі (співвідношення I_{392}/I_{470} - інтенсивностей флуоресценції мономерної та димерної, ексимерної, форм молекули пірену) і ступень полярності середовища в мембранах ЕР, де локалізований пірен (співвідношення I_{371}/I_{392}), наведені в табл. 7.

Як видно, в результаті отруєння σ ТХМ вірогідно знижуються (у порівнянні з контролем) показники, що характеризують заряд поверхні мембран (σ), мікрів'язкість ліпідного бішару (I_{392}/I_{470}) та підвищуються показники K_{SV} , W , які визначають структуру білків, їх розпушеність, білок-ліпідну взаємодію, а також полярність оточення зонду пірену в бішарі (I_{371}/I_{392}).

При лікувально-профілактично-

му введенні тваринам (на фоні отруєння ТХМ) сполук Q-002 і ПК-1 відбувається нормалізація лише показників, що характеризують відстань білок - ліпід (W , у випадку сполуки Q-002) та для обох сполук полярність середовища в бішарі (I_{371}/I_{392}). Під впливом даних сполук відсутня нормалізація рухомості в бішарі: в результаті введення отруєним тваринам сполуки Q-002 значення показника I_{392}/I_{470} у порівнянні з ТХМ зменшується, і лише незначно компенсується у випадку ПК-1. У той же час, при введенні отруєним тваринам сполук Q-002 і ПК-1, посилення полярності оточення пірену в бішарі вірогідно компенсується. При цьому відсутня корекція показника K_{SV} - розпушеності структури білків (триптофанілів), яка зростає як при отруєнні ТХМ, так і під впливом дії даних сполук.

Таким чином, проведені дослідження структурно-динамічних показників в мембранах ЕР клітин печінки не визначили ефективного впливу сполук Q-002 і ПК-1 на властивості мембран ЕР за умов отруєння шурів ТХМ. Відсутні нормалізація порушень розпушеності білків, рухомості ліпідів, але має місце часткова корекція заряду поверхні σ (для ПК-1), відстані білок - ліпід (W) - під впливом сполуки Q-002, під впливом обох сполук - полярності середовища, де локалізований пірен в гідрофобних зонах бішару. Більш високу здатність до структурної модифікації властивостей мембран ЕР після отруєння ТХМ визначено для сполуки Q-002.

Отже, дослідження антиоксидантних властивостей N-вмісних похідних хіназолонів, сполук ПК-1

та Q-002, у фракціях хроматину РХ і ТАХ за умов отруєння ТХМ показало їх здатність до інгібування вільнорадикальних реакцій при визначенні проміжних продуктів ПОЛ (дієнових кон'гатів), методом залізоініційованої біохемілюмінесценції - більш виражене зниження процесів ліпопереокислення, ніж у дибунола, тобто, геномозахисну дію досліджуваних ФАС, особливо сполуки Q-002. В мембранах ЕР клітин печінки введення тваринам на фоні отруєння ТХМ сполук ПК-1 та Q-002 сприяє зниженню вмісту первинних, але мало впливає на вміст кінцевих молекулярних продуктів ПОЛ та на швидкість накопичення вторинних ТБК - продуктів без індукції ПОЛ. В умовах індукованого ПОЛ (АЗП, НЗП) значно зменшується їх накопичення. За ступенем впливу на рівень первинних та кінцевих продуктів ПОЛ, швидкість накопичення вторинних продуктів ПОЛ досліджувані ФАС не мають значних переваг перед дибунолом. Корекція загальних структурних показників (співвідношення білок /ліпід, фізико-хімічні параметри фракцій РХ і ТАХ) in vivo свідчить про їх гепатопротекторну дію. Компенсація порушень фізико-хімічних показників у фракціях РХ і ТАХ клітин печінки отруєних ТХМ тварин при лікувально-профілактичному введенні сполук Q-002 і ПК-1 вказує на структурну модифікацію негістонових білків та гістонів, ступеня спіралізації в одно- та дволанцюгових нитках ДНК даними сполуками, тобто, їх геномпротекторну дію, найбільш виражену для сполуки Q-002.

Таблиця 7

Вплив сполук Q-002 і ПК-1 на фізико-хімічні показники ізольованих мембран ендоплазматичного ретикулуму клітин печінки шурів за умов отруєння ТХМ (25 °С)

Група шурів	F_{330} , в.о.	K_{SV} , М ⁻¹	σ , Кл/м ² *10 ³	Вірогід-ність ІРПЕ. (W), в.о.	I_{392}/I_{470} , ум.о.	I_{371}/I_{392} , в.о.
Інтактні (контроль)	1,0	6,452±0,575	4,312	0,461±0,029	1,704±0,27	1,122±0,015
ТХМ-отруєн-ня 24 год.	1,04	7,194±0,459	4,088*	0,464±0,022*	1,231±0,128*	1,135±0,028*
ТХМ+ Q002	1,29	8,320±0,470	3,218	0,423±0,005**	0,945±0,044	1,108±0,019**
ТХМ+ ПК-1	1,39	7,71±0,310	4,123	0,444±0,010	1,264±0,131	1,102±0,008**

ЛІТЕРАТУРА

1. Губський Ю.І., Левицький Є.Л. Механізми перекисного окислення ліпидов фракцій хроматина печені крыс // Біополімери і клітка. — 1993. — Т. 9, №5. — С. 34-43.
2. Левицький Є.Л., Губський Ю.І. Свободно-радикальні пошкодження ядерного генетичного апарату клітки // Укр. біохім. журн. — 1994. — Т. 66, №4. — С. 18-30.
3. Губський Ю.І., Литвінова Н.В., Горюшко Г.Г. та ін. Мембраностабілізуючі властивості похідного піридинкарбонової кислоти - сполуки ПВ-20 за умов хімічного пошкодження клітин печінки шурів тетрахлорметаном // Совр. пробл. токсикол. — 2003. — №3. — С. 229-231.
4. Губський Ю.І., Примак Р.Г., Горюшко А.Г., Левицький Є.Л. Изучение компонентов фракций хроматина печені крыс методами флуоресцентного зондирования // Биополімери і клітка. — 1999. — Т.10, №6. — С. 92 - 97.
5. Губський Ю.І., Левицький Є.Л., Горюшко Г.Г. та ін. Взаємодія нових похідних піридинкарбонових кислот з ізольованими фракціями ядерного хроматину клітин печінки інтактних та отруєних тетрахлорметаном шурів // Совр. пробл. токсикол. — 2002. - №2. — С. 26 - 32.
6. Губський Ю.І., Левицький Є.Л., Горюшко Г.Г. та ін. Дослідження геномозахисної дії S-вмісних хіназолінів та піримідохіназолінів за умов *in vitro* // Совр. пробл. токсикол. — 2006. - №1. — С. 47 - 52.
7. Губський Ю.І., Литвінова Н.В., Горюшко Г.Г. та ін. Антиоксидантні та мембранотропні властивості S-вмісних похідних хіназолінів за умов ураження тетрахлорметаном // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — №4. — С. 31 - 35.
8. Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Коваленко С.І., Шабельник К.П. Корекція поведінкових реакцій шурів, які піддавались хронічному стресу, похідними хіназолону (ПК-66), емоксипіном та семаксом // Медична хімія. — 2006. -Т. 8, №2. — С.91 - 94.
9. Левицький Є.Л., Губський Ю.І., Чабанний В.Н. та ін. Біохімічна характеристика фракцій транскрипційно активного і репресированного хроматина печені крыс // Биополімери і клітка. - 1993. -Т. 9, №6.-С.13 - 21.
10. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л. та ін. Дослідження геномозахисної дії S-вмісних хіназолінів та піримідохіназолінів за умов *in vitro* // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — №1. — С. 47-52.
11. Карузина М.І., Арчаков А.І. Выделение микросомальной фракции и характеристика ее окислительных систем. // Совр. мет. біохім.—М.: Мир, 1977.— С.49 - 62.
12. Губський Ю.І., Литвінова Н.В., Левицький Є.Л. та ін. Вплив препарату амізон на стан ушкоджених тетрахлорметаном хроматину та мембран клітин печінки шурів // Медична хімія. — 2000.—Т.2, №3.— С. 5 - 10.
13. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.І. Біохемилумінесценція при опухоловому процесі. — Київ: "Наукова думка", 1989.— 220 с.
14. Глушков Р.Г., Гуськова Г.А., Голиков П.П. і др. Изучение антиокислительных свойств арбидола // Хим. фарм. журн. — 1996. — №1. — С. 3 - 5.
15. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. — М.: Наука, 1989.—277с.
16. Bode J. On the reaction of fluorescamine with chromosomal protein // Anal. Biochem.- 1979. — V. 99, N2.- P.274 - 280.
17. Демченко А.П. Люмінесценція і динаміка структури білків. — Київ: "Наукова думка", 1988. - 280 с.
18. Ашмарин І.П., Васильєв І.Н. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов.- Л.: Изд-во ЛГУ, 1975.-78 с.
19. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. -Київ: "Морион", 2000.- 320 с.

*Ю.І.Губський, Є.Л.Левицький, І.Ф.Беленічев,
А.Г.Горюшко, Н.В.Литвінова, С.І.Коваленко,
Л.П.Бабенко, А.Н.Марченко,
Т.Н.Курапова, Н.М.Курская, А.Н.Величко*

ГЕНОМ- І МЕМБРАНОЗАЩИТОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛОНОВ В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ

При отравлении тетрахлорметаном показана способность N-содержащих производных хиназолонов (соединений ПК-1 и Q-002) ингибировать свободно-радикальные процессы, оказывать генопротекторное действие на параметры изученных структур ядерного генома — физико-химические показатели фракций репресированного и транскрипционно активного хроматина.

*Yu. Gubskiy, E. Levitsky, I. Belenichev,
A. Goriushko, N. Litvinova, S. Kovalenko,
L. Babenko, A. Marchenko, T. Kurapova,
N. Kurskaya, A. Velichko*

GENOME- AND MEMBRANOPROTECTIVE ACTIONS OF NEW N-CONTAINING QUINAZOLINE DERIVATIVES IN CONDITIONS OF INTOXICATION OF RATS BY TETRACHLOROMETHANE

By means of biochemical and physicochemical methods study of membranes endoplasmic reticulum and nuclear chromatin fractions of cells rats liver after treatment-and-prophylactic introduction of new N-containing quinazoline derivatives in condition of in-toxication by tetrachloromethane (substances PK-1 and Q-002) was performed. In these conditions their ability to inhibit of free-radical processes and also exert the normalizing genomoprotective action in according of parameters structures nuclear chromatin fractions was discovered. At the same time protective effect of these substances in biomembranes was less expressed.