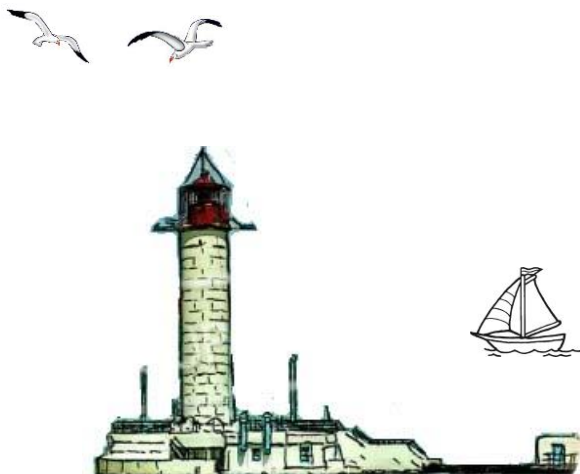


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДП УКРАЇНСЬКИЙ НДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ
МОЗ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ПАТОФІЗІОЛОГІВ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЧНОЇ НАУКИ

БЮЛЕТЕНЬ XXI ЧИТАНЬ ІМ. В. В. ПІДВИСОЦЬКОГО

23 – 24 червня 2022 року



ОДЕСА 2022

ББК 52. 52 Я 431

УДК 929 Підвисоцький В. В. : 61

Організатори – засновники конференції:

Міністерство охорони здоров'я України
ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України
Одеський національний медичний університет
Наукове товариство патофізіологів України
Українська асоціація медичної науки

Головний редактор

Гоженко А. І.

Редакційна колегія

Бадюк Н. С.

Вастьянов Р. С.

Савицький І. В.

Єфременко Н. І.

Ковалевська Л. А.

Насібуллін Б. А.

Шафран Л. М.

Адреса редакції:

вул. Канатна 92, 65039, м.Одеса, Україна

e-mail: badiuk_ns@ukr.net

XXI-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (23-24 червня 2022 року). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2022. – 130 с.

© УкрНДІ медицини транспорту



**ПДВИСОЦЬКИЙ
ВОЛОДИМИР ВАЛЕРІАНОВИЧ**

24.05.1857 - 22.01.1913

Засновник і декан медичного факультету,
Завідуючий кафедрою загальної патології
Імператорського Новоросійського університету
в місті Одесі
1900-1905

Вельмишановні колеги!



Мені приємно, що ми з Вами разом продовжуємо традицію проведення читань присвячених В. В. Підвисоцькому. Це вже XXI читання, які відбулися у 165 річницю з дня народження одного з засновників патофізіології в Україні.

Впевнений, що науковці-медики будуть продовжувати справу нашого видатного земляка, спрямованого на розвиток теоретичної медицини, що є наріжним каменем практичної медицини.

Президент наукового товариства
патофізіологів України, проф.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, flowing letters that appear to read 'A. I. Gojenko'.

А. І. Гоженко

контексті застосування засобів, які сприяють усуненню лімфедми, є важливим напрямом терапії пацієнток після перенесеного специфічного лікування раку молочної залози.

Висновок. Проблема вторинної лімфедми верхніх кінцівок після радикальної мастектомії з приводу раку молочної залози залишається не вирішеною та потребує розробки сучасних технологій відновного лікування.

Ключові слова: лімфедема, рак молочної залози, радикальна мастектомія, постмастектомічний синдром.

Key words: lymphedema, breast cancer, radical mastectomy, postmastectomy syndrome.

УДК 615.015:615.212:615.37

ДІЯ ПРОПОКСАЗЕПАМУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА ПРИГНІЧЕННЯ ДЕНАТУРАЦІЇ БИЧАЧОГО СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ

EFFECT OF PROPOXAZEPAM AND ITS DERIVATIVES ON THE IMPRESSION OF BULL'S SERUM BULLETIN DENATURATION

Ларіонов В. Б.¹, Макаренко О. А.², Валіводзь І. П.¹,
Борисюк І. Ю.³, Акішева А. С.²

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН, м. Одеса,
України

²Одеський національний університет ім. І.І.Мечнікова, м. Одеса,
України

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, України
alinaakischeva@gmail.com

Метою даної роботи було вивчення протективного впливу на стабільність сироваткового альбуміну в умовах термічної денатурації *in vitro* ряду похідних 1,4-бенздіазепіну.

Важлива роль сироваткового альбуміну у фізіологічних процесах є добре відомою, проте наразі ведуться дослідження, що викривають значний внесок цієї сполуки не тільки у процеси, що пов'язані з його фізико-хімічними властивостями (абсорбційна здатність, іонізація та підтримка буферної ємності, підтримка

онкотичного тиску), але й у тих, що безпосередньо залучені до біологічної відповіді та підтримки гомеостазу організму. Модифікації структури сироваткового альбуміну у більшій чи меншій мірі мають місце у різних патологічних станах, що супроводжуються запаленням, та мають переважний вплив на стан судин і нирок, або при порушеннях метаболічного стану, зокрема, діабету.

Належне виконання функцій білків здійснюється лише за умов зберігання просторової структури, втрата чи порушення якої призводять до денатурації. Відомо, що деякі ендогенні (солі жовчних кислот, аліфатичні кислоти тощо) та екзогенні (нестероїдні протизапальні засоби) сполуки здатні захищати сироватковий альбумін від денатурації. Це явище навіть покладено у основу скрінінгового методу попередньої оцінки протизапальних властивостей біологічно активних сполук.

У Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України розроблено сполуку 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дігідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (пропоксазепам), яка виявила значні анальгетичні властивості, що здійснюються переважно через центральні механізми. Приймаючи до уваги залученість до реалізації протизапальної дії сироваткового альбуміну, а також для більш поглибленого розуміння механізмів дії пропоксазепаму було необхідно вивчити можливий вплив цієї сполуки на його термічну стабільність.

Матеріали та методи

В роботі використано бичачий сироватковий альбумін (БСА) - «Sigma-Aldrich», США, розчинений до концентрації 4 % у ТРИС-ацетатному буфері (0,01 М, рН 7,6). Досліджуваними сполуками були субстанції оксазепаму, діазепаму, пропоксазепаму та його метаболіту (3-гідроксипохідного). Позитивним контролем та референтною сполукою був ібупрофен. Із вихідних метанольних розчинів сполук у концентраціях 15-60 мМ готували тест-зразки ібупрофену з концентраціями 1,5-20 мкМ та похідні 1,4-бенздіазепіну (0,6-6 мкМ). Для визначення протективної дії сполук в умовах термічної денатурації БСА, до 2 мл розчину білка додавали 40 мкл робочого розчину сполуки у різних концентраціях, перемішували та інкубували 15 хв при 37 °С з наступним 12-ти хвилинним при 79 °С на водяній бані, опісля охолоджували при кімнатній температурі та визначали оптичну щільність при 660 нм. Ступінь протективної дії визначали за формулою:

$$\% \text{ prot} = \frac{A_{\text{contr}} - A_{\text{exp}}}{A_{\text{cont}}} * 100$$

де: %prot - відсоток захисту від денатурації, A_{exp} - поглинання досліджуваного розчину, A_{contr} - поглинання контрольного розчину (розчин альбуміну з метанолом).

Значення IC_{50} (концентрація, що забезпечує 50 % гальмування термічної денатурації БСА) розраховували, як величину $-b/k$, де k та b - кут нахилу та відрізок на осі ординат прямої у координатах: $C, \lg((\% \text{max}/\% \text{prot})-1)$.

Розрахунок фізико-хімічних показників сполук (молекулярна маса, молекулярний об'єм, молекулярна рефракція, парахор, поляризованість) здійснювали за допомогою програми ACD/Labs 12.01, дипольний момент та коефіцієнт розподілу при pH 7 (logD) за допомогою програми Chem Axom (Marvin Sketch 21.7). Отримані експериментальні дані представлені у вигляді Середнє \pm стандартне відхилення від середнього.

Результати

Величина IC_{50} захисного ефекту на теплову денатурацію альбуміну є найбільшою для ібупрофену, тоді як похідні 1,4-бензодіазепіну виявляють більш значний ефект (тобто мають менші величини IC_{50}). Втім, максимальна величина захисного ефекту ібупрофену (59,57%) значно перевищує аналогічний показник для похідних 1,4-бенздіазепіну, з яких діазепам є більш ефективним (31,22 %).

Досліджувані сполуки мають певний вплив на гальмування процесу термічної денатурації БСА, який відрізняється за величиною та характером прояву. Форма залежності “концентрація-ефект” для ібупрофену має класичний S-подібний вигляд з максимальним ефектом ~ 60 % . Для похідних 1,4-бенздіазепіну спостерігається слабо виражений максимум та подальше часткове зменшення величини протективного ефекту із підвищенням концентрації досліджуваної сполуки. Іншою особливістю, що притаманна похідним 1,4-бенздіазепіну, є відносно незначне значення максимального ефекту і лише для діазепаму воно сягає більш ніж 30 %, тоді як для 3-гідроксипропоксазепаму цей ефект є найменшим.

Особливою мірою ефективності протективної дії сполук є показник концентрації, при якій досягається напівмаксимальний ефект (IC_{50}) гальмування термічної денатурації. За ним найбільш ефективними є діазепам та пропоксазепам (чим менша величина

концентрації тим більш активною є сполука), тоді як ібупрофен, навіть із високим значенням максимального ефекту (% max), досягає співставного напівмаксимального ефекту при значно вищих концентраціях.

Вочевидь, ступінь та сила зв'язування сполук з БСА та їх протективний ефект залежать від їх структури та фізико-хімічних властивостей молекул. Незважаючи на те, що місця зв'язування на молекулі сироваткового альбуміну знаходяться на його поверхні, молекулярний об'єм може вважатись досить важливою характеристикою, яка визначає можливість взаємодії цих молекул. Молекулярна маса досліджуваних сполук значно відрізняється навіть серед похідних 1,4-бенздіазепіну, що обумовлено наявністю різних радикалів, які входять до складу молекул. Переважно, це атом бром у положенні "7" (пропоксазепам та його метаболіт), який значно більше за атом хлору (діазепам та оксазепам). Це відображується не тільки на молекулярному об'ємі, але й на величині парахору, який характеризує молекулярний об'єм сполуки при рівноважному поверхневому натяжінні. Так, найбільші показники мають пропоксазепам та 3-гідроксипропоксазепам, що вказує на значний внесок атому бром у загальний молекулярний об'єм. Водночас, ібупрофен хоча й характеризується найменшими величинами молекулярного об'єму та парахору, слід визнати, що ізобутильний радикал в положенні "4" також є досить об'ємним, як й рухомий пропілокси радикал пропоксазепаму.

Висновки

Похідні 1,4-бенздіазепіну виявили певний протективний ефект проти термічної денатурації БСА. За величинами IC₅₀ діазепам та пропоксазепам майже у два рази перевищують референтний препарат ібупрофен, хоча й поступаються йому за величиною максимального ефекту. Сполуки з вільною гідроксигрупою у положенні "3" (оксазепам та 3-гідроксипропоксазепам) демонстрували менший ефект, що може бути пов'язане з їх здатністю до зв'язування з БСА.

Полярізованість молекул похідних 1,4-бенздіазепіну у більшій мірі впливає на їх зв'язування з БСА та прояв їх захисної дії, ніж ліпофільність, що припускає значний внесок індукційної взаємодії в процес зв'язування з сироватковим альбуміном.

Ключові слова: сироватковий альбумін, 1,4-бенздіазепін, пропоксазепам

Key words: serum albumin, 1,4-benzodiazepine, pro - oxazepam

<i>Котюжинська С., Гончарова Л., Шухтіна І.</i> РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ	45
<i>Куліш С. О., Бондар С. В., Горша В. І.</i> СТАН ПРОБЛЕМАТИКИ ФОРМУВАННЯ ЛІМФЕДЕМИ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ МАСТЕКТОМІЇ	47
<i>Ларіонов В. Б., Макаренко О. А., Валіводзь І. П., Борисюк І. Ю., Акішева А. С.</i> ДІЯ ПРОПОКСАЗЕПАМУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ НА ПРИГНІЧЕННЯ ДЕНАТУРАЦІЇ БИЧАЧОГО СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ	50
<i>Левецька Г. В., Савицький І. В.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНІВ АМІНОКИСЛОТ В СКЛОВИДНОМУ ТІЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ РЕГМАТОГЕННОМУ ВІДШАРУВАННІ СІТКІВКИ ...	54
<i>Левецький А. П., Величко В. В., Селіванська І. О., Латинська А. П.</i> ПРОФІЛАКТИКА СТЕАТОЗА ПЕЧІНКИ КОРОТКОЧАСНИМ ЖИРОВИМ ГОЛОДУВАННЯМ	55
<i>Левецький А. П., Дзуліт І. Л., Величко В. В.</i> ПРОФІЛАКТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ АНТИДИСБІОТИЧНИМ ЗАСОБОМ КВЕРТУЛІН	57
<i>Левецький А. П., Зубачик В. М., Марков А. В., Пупін Т. І., Лабуш Ю. З.</i> ПАТОГЕНЕЗ І ПАТОГЕНЕТИЧНА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ СПОЖИВАННІ СМАЖЕНОЇ ОЛІЇ	58
<i>Лук'янова Є. М., Павлова О. О.</i> БРОМФЕНОЛОВИЙ СИНІЙ – НОВИЙ ШЛЯХ ДЛЯ ОЦІНКИ ВПЛИВУ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТВОБУРОВИХ КЛІТИН НА БЛІКИ НЕЙРОПІЛЛЯ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ДЕМЕНЦІЄЮ	60