

Таким чином, аналізуючи матеріали літератури, можна зробити висновок, що зміни імунологічного статусу при перитоніті мають загальний характер і проявляються у характерних структурних і метаболічних порушеннях як на рівні імунокomпетентних клітин, так і всього організму. Разом з тим, залишається багато до кінця не з'ясованих моментів у тонких механізмах зміни структури імунокomпетентних клітин і їх залежності від ступеню патологічного процесу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Савельев В. С. Перфузия и инфузия в лечении гнойного перитонита.— Хирургия, 1974, № 4, с. 3—9.
2. Петров В. И. Классификация перитонита.— В кн.: Травматический шок, острый живот, инфаркт миокарда. Л., 1967, с. 154—157.
3. Кузин М. И., Шкраб О. С., Сорокина М. И. Всесоюзный съезд хирургов, 31, Тезисы докладов—Ташкент, 1986, с. 45—46.
4. Петров В. И., Пауков В. С. //Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита.//Архив патологии № 1, 1992, с. 30—31.
5. Борисов А. В. Материалы к архитектонике и гистотопографии сетей лимфатических капилляров париетальной и висцеральной брюшины человека.—Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1967, 53, вып. 9, с. 46—50.
6. Степанов Н. А., Цветкова Е. И. Взаимосвязь нарушенной системной микроциркуляции и хемотаксической активности макрофагов у детей с аппендикулярным перитонитом, Педиатрия, 1990, № 8, с. 51—53.
7. Пауков В. С., Кауфман О. Я. Архив патологии № 7, 1988, с. 7—16.
8. Большаков И. Н., Титовец Р. Е., Бондарь В. С. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунопатологические нарушения при разлитом гнойном перитоните. Клиническая медицина № 6, 1991, с. 60—62.
9. Подильчак М. Д., Осоновский В. К. Вестник хирургии № 5, 1990, с. 87—89.
10. Галанкин В. Н., Токмаков А. М. Архив патологии, 1989, вып. 3 с. 49—54.
11. Карр Я. Макрофаги. Обзор ультраструктуры и функции. Москва, «Медицина», 1978.
12. Carr J. „Z. Zellforsch. Microsc. anat“. 1968, 89, p. 328—354.
13. Monis B., Weinberg T., Spector G., J. „Br. J. exp. Path.“. 1968, 49, p. 302—310.
14. Branstein M., Schmalzl F. The mononuclear phagocyte, 1970, p. 62—81., Blackwell, London.
15. Cohn Z. A., Benson B.— „J. exp. Med“, 1965, B, 121, p. 835—848.

#### ВПЛИВ Ca ТА СПОЛУК D-ВІТАМІННОЇ ПРИРОДИ НА ХОЛЕСТЕРИН СИРОВАТКИ КРОВІ

Л. Б. Бондаренко, Р. І. Яхимович  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії АН України.

Холестерин є незамінним компонентом клітинних мембран. Однак аномальне підвищення його вмісту у організмі веде до атеросклерозу. У ході атеросклеротичного ураження судин відбувається накопичення ефірів холестерину (1), утворення яких корелює із вмістом у плазмі загального холестерину (2). Співвідношення загальний холестерин/етерифікований холестерин до певної міри може розглядатись як індикатор ризику атеросклерозу (3). Відшукання заходів профілактики і

лікування цієї патології є надзвичайно актуальною проблемою. Нещодавні експерименти *in vitro* (4, 5) свідчать про перспективність пошуку антиатеросклеротичних речовин серед сполук D-вітамінної природи. Однак *in vivo* цей ефект речовин D-вітамінного ряду вивчений недостатньо. Було відмічено деяке підвищення вмісту холестерину і його ефірів у ліпопротеїнах низької густини у дітей хворих на рахіт (6). Не з'ясована роль похідних вітаміну, які містять гідроксильні групи у положеннях C-1, C-24 і C-25, на обмін холестерину. Крім того, слід враховувати, що вітамін D<sub>3</sub> — біологічно високоактивна речовина. Відзначена пряма пошкоджуюча дія високих доз вітаміну D<sub>3</sub> на мембрани клітин (7, 8), яка підтверджується також дослідженнями на штучних біслойних мембранах (9). У зв'язку з цим особливо цікавим є вивчення впливу надлишкових доз вітаміну D<sub>3</sub> на обмін холестерину, як обов'язкового компонента клітинних мембран. Не з'ясований і взаємозв'язок обмінів Ca і холестерину. Наявні дані вказують, що етерифікована форма холестерину у мембранах здатна помітно пригнічувати АТФ-азу, відповідальну за транспорт Ca у саркоплазматичний ретикулум, а вітамін D<sub>3</sub>, можливо, здатен регулювати метаболізм Ca у клітині, модифікуючи холестерин мембран (10).

Метою наших експериментів було вивчення впливу D-вітамінних сполук і Ca на вміст загального, вільного та етерифікованого холестерину у сироватці крові.

Експерименти проводили на курчатах породи Хайсекс білий крос з 1 по 30 день їх життя. Перша група птахів одержувала раціон, позбавлений вітаміну D<sub>3</sub> і слугувала негативним контролем. Як позитивний контроль (умовна норма) використовувалась друга група курчат, що одержувала з раціоном вітамін із розрахунку 10 МО/день, що забезпечувало фізіологічну норму вітаміну. Третя група одержувала по 5000 МО/день на курча. Птахи 4, 5 і шостої груп одержували відповідно 1,25-діоксिवітамін D<sub>3</sub> (2 МО/день), 1α-оксिवітамін D<sub>3</sub> (2,5 МО/день), 24,25-діоксивітамін D<sub>3</sub> (100 МО/день), що також забезпечувало фізіологічну норму D-вітамінних сполук. Сьома, восьма і дев'ята групи курчат отримували відповідно по 10, 100 і 500 МО 3βF-вітаміну D<sub>3</sub>, а птахи десятої групи замість вітаміну одержували раціон з підвищеним вмістом Ca (2%) і Pn (1%). Курчата одинадцятої групи разом з 2% Ca і 1% Pn отримували ще і по 10 МО вітаміну/день. Через 30 днів птахів забивали декапітацією і для дослідження відбирали кров. Кількість вільного, етерифікованого та загального холестерину визначали за методом (II) з допомогою реактиву, що містив іони заліза, оцтову і сірчану кислоти.

Результати досліджень наведені у таблиці. З наведених даних видно, що вітамін D<sub>3</sub> викликає вірогідне зниження вмісту загального, вільного і етерифікованого холестерину у сироватці крові курчат у порівнянні з рахітом.

Кількість загального холестерину зменшилась у цій групі на 15,6%, етерифікованого — на 15,23%. Найбільш виявлене зниження вмісту вільного холестерину — 15,98%.

1,25-Діоксिवітамін  $D_3$  на рівні холестерину у сироватці крові спричинював ефект аналогічний вітаміну: вміст загального, вільного і етерифікованого холестерину був вірогідно меншим, ніж при рахіті. Вміст загального холестерину нижче на 21,99%, вільного — на 22,5%, етерифікованого — на 21,5%. І у цій групі у більшій мірі знижувався вміст вільного холестерину. Слід відмітити, що 1,25-діоксивітамін  $D_3$  викликав вірогідне зниження вмісту загального холестерину не тільки у порівнянні з рахітом, але й з нормою. Можливо це гідроксильоване похідне вітаміну більш ефективно впливає на обмін холестерину, що цілком узгоджується з даними інших авторів (5).

$1\alpha$ -Оксивітамін  $D_3$  викликав більше зниження концентрації етерифікованого холестерину (ніж вітамін), майже не впливаючи на вільний, що вказує на наявність у цієї сполуки специфічної біологічної дії, відмінної від ефекту 1,25-діоксивітаміну  $D_3$ . Оскільки метаболізм  $1\alpha$ ОН  $D_3$  до 1,25-діоксивітаміну відбувається досить швидко, то, вірогідно, що його дія на обмін холестерину повинна відбуватись у перші ж години надходження до організму.

Введення 24,25-діоксивітаміну  $D_3$  у дозі 100 МО/день викликало помітно більше зниження вмісту усіх фракцій холестерину, ніж вітаміну  $D_3$  і  $1\alpha$ ОН  $D_3$ .

Підвищена доза вітаміну викликає зниження вмісту лише вільного холестерину, що можливо зумовлено розвинутою гіперкальцемією в організмі. Вперше показано, що і при рахіті, і при гіпервітамінозі  $D_3$  зростає рівень етерифікованого і загального холестерину у сироватці крові порівняно з нормою. Етерифікований холестерин є одним із обов'язкових компонентів мембран і одержані дані узгоджуються з результатами (7—9) про прямий пошкоджуючий ефект високих доз вітаміну на мембрани клітин.

Ефект  $3\beta$ -фторвітаміну  $D_3$  на рівень холестерину у сироватці крові помітно різнився залежно від дози даної сполуки.

Вже мінімальна доза фторпохідного приводила до вірогідного зменшення вмісту загального і вільного холестерину порівняно з рахітом. Так само як і при введенні вітаміну чи 1,25-діоксивітаміну  $D_3$  у більшій мірі знижувався вміст вільного холестерину, ніж загального. Вірогідних відмінностей від групи № 2 при цій дозі фторпохідного не відмічено.

Ще більш яскраво виражене зниження вмісту холестерину у сироватці крові курчат при введенні середньої дози  $3\beta$ FD $_3$ . Вільний холестерин знижувався на 25,56%, етерифікований — на 25,23% порівняно з рахітом. Зни-

ження ж загального холестерину склало 25,39% порівняно з негативним контролем і 11,6% — з нормою, причому відмінності від обох контролей були вірогідні.

При подальшому збільшенні дози фторпохідного його здатність знижувати рівень холестерину у сироватці крові послаблюється, що раніше було відмічено і для підвищеної дози самого вітаміну. Максимальна доза фторвітаміну викликає зниження загального холестерину вже тільки на 13,16%, а вільного — на 20,56% порівняно з рахітом. Зниження ж вмісту етерифікованого холестерину виражене ще слабкіш — на 5,87%.

Надлишок Ca так само як і вітамін  $D_3$ , забезпечує зниження вмісту усіх фракцій холестерину у сироватці крові порівняно з рахітом. Це може свідчити про деяку залежність обміну холестерину від рівня Ca в організмі незалежно від шляхів його надходження. При сумісній дії надлишку Ca і вітаміну відмічено антагонізм їх ефектів — у впливі на вміст етерифікованого холестерину.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що вітамін  $D_3$  і його похідні здатні спричинювати вплив на обмін холестерину *in vivo*. Більша активність 1,25-діоксивітаміну порівняно з вітаміном можливо пояснюється тим, що саме цей метаболіт у організмі найбільш сильно впливає на біосинтез холестерину, що було показано раніше у експериментах на культурах тканин (5). Надходячи у організм він одразу ж, без будь-яких перетворень може спричинювати вплив, тоді як вітаміну  $D_3$  належить пройти досить довгий шлях метаболічних перетворень до гідроксипохідних, що впливають згодом на біосинтез холестерину. При цьому ефекти вітаміну і окремих його гідроксипохідних, хоча і подібні за характером, однак помітно різняться за ступенем виявлення в залежності від дози і хімічної структури речовини. Своєрідність ефекту  $1\alpha$ ОН  $D_3$  на холестерин порівняно з вітаміном і 1,25-діоксивітаміном  $D_3$  можливо обумовлена його меншою швидкістю деградації і і/або існуванням прямого фізіологічного ефекту цієї сполуки. Вважають (5), що вплив на біосинтез холестерину похідних вітаміну здійснюється вірогідніше за все по ліпономному шляху, без впливу на обмін Ca. Аналогічний характер у наших експериментах впливу на холестерин як вітаміну  $D_3$  і його гідроксипохідних, так і  $3\beta$ FD $_3$  дозволяє припустити, що ліпономний шлях характерний не лише для гідрокси-, але і для фторпохідних вітаміну  $D_3$ .

З'ясована наявність не лише пригнічуючого впливу вітаміну  $D_3$  на обмін холестерину *in vivo*, але й здатність Ca, що надходить у організм шляхом пасивного транспорту, спричинювати подібний ефект. Це може слугувати ще одним доказом наявності взаємозалежності обмінів Ca і холестерину в організмі.

Таблиця. Вплив D-вітамінних сполук і Ca на холестерин сироватки крові курчат (мг%, М±м, n=6).

№ Група	Вільний холестерин	Загальний холестерин	Етерифікований холестерин
1. Paxit	93,52±4,0**	188,40±3,3**	94,88±1,8**
2. D <sub>3</sub> (10 МО)	78,57±4,3*	159,00±2,2*	80,43±3,6*
3. D <sub>3</sub> (5000 МО)	79,52±3,5*	170,80±9,9	91,28±7,7
4. 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	72,43±1,4*	146,96±2,5***	74,48±3,6*
5. 1αOHD <sub>3</sub>	90,00±3,4*	134,80±2,7***	44,80±1,1***
6. 24,5 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	71,10±1,5***	133,30±2,5***	62,20±1,2***
7. 3βFD <sub>3</sub> (10 МО)	76,76±2,5*	162,80±8,7*	86,04±5,9
8. 3βFD <sub>3</sub> (100 МО)	69,62±1,6*	140,56±5,7***	70,94±5,3*
9. 3βFD <sub>3</sub> (500 МО)	74,29±5,1*	163,60±6,1*	89,31±5,8
10. Paxit+Ca	76,00±3,3*	154,00±9,3*	78,00±7,2*
11. D <sub>3</sub> +Ca	73,45±2,3*	154,50±6,9*	81,05±7,1

\* — p<0,05 по відношенню до групи з рахітом.

\*\* — p<0,05 по відношенню до групи з введенням 10 МО D<sub>3</sub>.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Tanako T., Mineo C. Atherosclerosis and molecular pathology: mechanisms of cholesterol esters accumulation in foam cells and extracellular space of atherosclerotic lesions//J. Pharmacobio-Dyn.—1990.—13, N 7.—P. 385—413.
2. Dallongeville J., Davignon J., Lussier-Cacan S. Relationship between plasma cholesterol levels and cholesterol esterification in isolated human mononuclear cells//Life Sci.—1990.—47, N 25.—P. 2351—2357.
3. Lapus M. et al. Fall of cholesterol with time on dialysis: impact on atherogenicity//ASAIO Trans.—1989.—35, N 3.—P. 258—260.
4. Gibbons J. F. The role of oxysterols in the regulation of cholesterol biosynthesis//Biochem. Soc. Trans.—1983.—11.—P. 649—651.
5. Gupta A. K., Sexton R. C., Rudney H. Effect of vitamin D<sub>3</sub> derivatives on cholesterol synthesis and HMG-CoA reductase activity in cultured cells// J. Lipid Res.—1989.—3.—P. 379—386.
6. Антоненко Л. В., Холодова Ю. Д., Апуховская Л. И. и др. Структурно-функциональные изменения липопротеинов плазмы крови при витамин-D-дефицитном рахите у детей//Укр. биохим. журн.—1990.—т. 62, № 3.—С. 54—59.
7. Бауман В. К. Биохимия и физиология витамина D.—Рига: Зинатне, 1989.—480 с.
8. Спиричев В. Б. Стадии гипервитаминоза D и их биохимическая диагностика//Педиатрия.—1973.— № 11.—С. 30—36.
9. Holmes R. P., Kummerow F. A. The relationship of adequate and excessive intake of vitamin D to health and disease//J. Amer. College Nutritio.—1983.—2, N 2.—P. 173—199.
10. Pillipot J. R., Cooper A. G., Wallach D. F. 25-Hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol are potent inhibitors of cholesterol biosynthesis by normal and leukemic (L<sub>2</sub>C) guinea pig lymphocytes//Biochim. Biophys. Res. Commun.—1976.—72, N 3.—P. 1035—1041.
11. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия.—Минск: Беларусь, 1976.—С. 158—161.

### ТКАНИННІ РЕАКЦІЇ ПРИ ЗАГОЄННІ РАН ШКІРИ В УМОВАХ ДІЇ КАРБАХОЛІНУ, НОРАДРЕНАЛІНУ ТА ЇХ АНТАГОНІСТІВ

О. М. Грабовий, М. В. Проша

Український державний медичний університет

Нейротрофічне забезпечення репаративних процесів відбувається за рахунок моторних та сенсорних провідників соматичного та ве-

гетативного відділів нервової системи за допомогою виділення ними нейротрофічних факторів [Волкова О. В., 1978; Полежаев Л. В., 1982; Карлсон Б., 1986; Ажипа Я. И., 1990; та ін.]. Завдяки працям Le Camp M. (1954), Singer M. (1959, 1960), Taban C. (1965) створилось уявлення, що медіатори нервової системи не належать до нейротрофічних факторів.

Але ряд авторів вказують на те, що нейротрансмітери можуть непрямим шляхом, а інколи і безпосередньо впливати на стан трофічного забезпечення [Орбели Л. А., 1968; Крыжановский Г. Н., 1990; Ажипа Я. И., 1990].

Аналіз результатів вивчення еферентної невротизації раневих регенератів шкіри при різноманітних видах пошкоджень, а також у тварин різного віку [Буров Г. К., Коломийцев А. К., 1979; Буров Г. К., 1980; Грабовой А. Н., Костинский Г. Б., 1977; Грабовой А. Н., 1990; Kischimoto S. et al, 1982] дозволяють зробити висновок, що характер перебігу раневого процесу і стан еферентної іннервації регенеруючих тканин взаємозалежні. У зв'язку з цим виникає питання, яку роль відіграють нейротрансмітерні системи (ацетилхолінова та норадреналінова) у перебігу процесів регенерації.

Мета цієї роботи — вивчити тканинні реакції при загоєнні ран шкіри у щурів в умовах локальної дії карбахоліну (КХ), норадреналіну (НА), атропіну (АТ) та пропранололу (ПР).

Експериментальні дослідження були проведени на 6 групах нелінійних білих щурів, кількістю 25 тварин кожна. Щурам під внутрішньочеревним тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) в міжлопатковій ділянці вилучали повношаровий шматочок шкіри розміром 20×20 мм. В 1 групі ані не обробляли і їх загоєння відбувалось під струпом. В 2 групі рани шкіри обробляли з 1 по 28 день досліду ланоліном, в 3 — розчином карбахоліну на ланоліні 0,1 г/л, в 4 — розчином норадреналіну гідротартрату на ланоліні 0,02 г/л, в 5 — розчином атропіну сульфату на ланоліні 0,02 г/л, в 5 — розчином атропіну сульфату на