

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
Інститут фізіології
ім. О.О.Богомольця

На правах рукопису

Параніч Анатолій Валентинович

Молекулярні та фізіологічні механізми дії
вітаміну Є

03.00.13 - фізіологія людини та тварин

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ - 1996



00753577 (Y)

AB 35.076

Робота виконана в Харківському державному університеті
на кафедрі молекулярної та прикладної біофізики
Науковий консультант чл.кор. НАН України, д.б.н., проф.
Білоус Аполон Максимович

Офіційні опоненти:

Доктор біологічних наук, професор, Яременко Михайло
Сергієвич

Доктор медичних наук Кульчицький Олег Константинович

Доктор біологічних наук Серкіз Ярослав Іванович

Провідна організація: Інститут біохімії НАН України ім.
О.В.Паладіна

Захист відбудеться "18" *червня* 1996 року на засі-
данні спеціалізованої вченої ради Д 01.13.01 Інституту фі-
зіології НАНУ: 252024, м.Київ, вул.Богомольця, 4, зал за-
сідань спеціалізованої вченої ради.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці
Інституту фізіології НАНУ.

Автореферат розісланий "16" *травня* 1996 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради



Сорокіна-Маріна З.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. До цього часу у дослідників нема загальної точки зору, згідно якої можна було б пояснити всі відомі факти біологічної дії вітаміну Є. Широкий спектр його дії пов'язаний з унікальними властивостями молекули, яка може легко окислюватись без утворення центрів ланцюгових реакцій; фізично стабілізувати ліпідний бішар мембани (за рахунок конформаційної взаємодії з високоненасиченими жирними кислотами, наприклад - арахідоновом); утворювати активно функціонуючі редокс-системи на мемі розподілу фаз "ліпід-вода"; забезпечувати регуляцію активності антиокислювальних ферментів (як тих, що вже існують, так і на рівні їх синтезу de novo) та ін. Оскільки вітамін Є відноситься до речовин екзогенного, для ссавців, походження, то у організмі можуть виникати явища гіпо- та авітамінозу, що знаходить прояв у різноманітних неспецифічних порушеннях на всіх рівнях організації біологічних систем. Ці порушення знижують адаптаційні можливості організму і можуть ще більш посилилися при дії різних факторів техногенного походження: випромінювань, ксенобіотиків, зміни парціального тиску кисню та ін. Закономірності ж участі вітаміну Є в стабілізації внутрішнього середовища організму з урахуванням статі, віку, шкідливого фактора досліджені недостатньо. Саме цьому актуальним є широке та всебічне дослідження участі його в метаболічних процесах на молекулярному, клітинному, тканинному та системному рівнях організації живих об'єктів.

Мета дослідження:

вивчення молекулярних механізмів дії α -токоферолу, а також фізіологічних закономірностей його функціонування в організмі в різних умовах.

Основні завдання роботи:

1. Визначити рівень α -токоферолу, α -токоферилхінону та димерів токоферолу у щурів різної статі, віку (1, 3, 12, 24 міс) в більшості найважливіших органів (печінка, мозок, серце, нирки, легені, м'язи, кров, підшлункова залоза, надниркові залози, сім'яники, селезінка).
2. Дослідити інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у цих тканинах за рівнем первинних (дієнові, триєнові, оксодієнові та тетраєнові кон'югати), вторинних, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (МДА) та кінцевих інертних сполук (ліпопігментів, за їх флуоресценцією).
3. Дослідити загальну антиокислювальну активність (АОА) тканин та ліпідів, вилучених з них.
4. Знайти взаємозв'язок між цими параметрами та вмістом вітаміну А та β -каротину.
5. Визначити ступені пов'язаності зміни усіх цих параметрів.
6. Знайти серед них ключовий, що визначає активність роботи системи, яка регулює АО гомеостаз.
7. Вивчити напрямок перерозподілу у організмі вітаміну Е та інтенсивність утворення його метаболітів.
8. Вивчити здатність токоферолу (ТФ) до утворення лабільних сполук з токсичними речовинами, а також - утворення димерів.
9. Дослідити зміну всіх вказаних параметрів у деяких приклад-

них аспектах, а саме: при дії на організм хімічних факторів (деяких ксенобіотиків ароматичного ряду); фізичних факторів (іонізуючого, неіонізуючого випромінювань, електромагнітного поля, ультрафіолетового випромінювання); імені органів; при дії комбінованих препаратів з вітаміном Є, каротином та імуностимулятором настоєм ехінацеї пурпурової; а також при деяких захворюваннях у людини.

Наукова новизна.

Були виконані експериментальні дослідження фізіологічних рівнів вітаміну Є практично в усіх тканинах щурів; отримані дані про статеві особливості його вмісту; наведені результати співставлення вікових відмін його вмісту в тканинах; вивчена інтенсивність та направленість процесів ПОЛ та протидівої йому системи; отримані свідчення про молекулярні закономірності участі ТФ у забезпеченості АО гомеостазу; показана можливість утворення та руйнування в фізіологічних умовах сполук типу димерів ТФ, а також ТФ з продуктами ПОЛ; визначена ключова роль димерів ТФ у фізіологічних механізмах регуляції АО гомеостазу; показана активна участь ТФ у забезпеченні адаптаційних змін обміну речовин в умовах дії хімічних та фізичних факторів.

Теоретичне значення роботи полягає в отриманні та узагальненні експериментальних фактів, що дає змогу розширити існуюче в світовій літературі уявлення про ключову роль ТФ як універсального ефектора та регулятора АО гомеостазу в організмі ссавців.

Практична значимість.

Отримані результати можна використовувати в медицині при обґрунтуванні корекції тактики лікування багатьох захворювань (від алергії до ішемічних станів), а також при відбиранні та доповненні профілактичних лікарських засобів (від адаптогенів до радіопротекторів). Експериментальні дані показують, що можна забезпечити високу ефективність та адекватність застосування комплексних препаратів у комбінації з вітамінотерапией, а також контролювати та прогнозувати адаптаційні можливості організму в різних умовах (від стану хвороби до реакції організму на дію зовнішніх шкідливих факторів). Проведені дослідження показали високу біологічну ефективність препарату "настій ехінацеї пурпурової", на який подана заявка на отримання патенту на винахід № 93005652 від 30.11.93.

Положення, що виносяться на захист.

Окрім конкретних результатів, викладених у розділах "Наукова новизна" та "Головні висновки", автор захищає такі загальні положення:

1. Існування динамічної рівноваги між процесами перекисного окислення ліпідів та активністю функціонування редокс-системи вітаміну Е.
2. Адекватність цієї рівноваги фізіологічному стану організму, вікові тварин, статі.
3. Чутливість рівноваги до екзогенних впливів (хімічних, фізичних тощо).
4. Здатність токоферолу до утворення у фізіологічних, або близьких до них, умовах димерів, а також сполук з продуктами ПОД.

5. Фізико-хімічні перебудови у молекулі токоферолу з утворенням димерів можуть бути ключовим молекулярним механізмом функціонування його у клітині та організмі цілому.

6. Існування фізіологічного механізму перерозподілу внутрішніх ресурсів токоферолу між тканинами, напрямком якого визначається силою впливу на організм та специфіков діючого фактора.

Апробація дисертації.

Матеріали дисертації неодноразово доповідались на наукових з'їздах, симпозіумах, конференціях, а саме: на конференції "Електромагнитное загрязнение окружающей среды" 21-25 червня 1993 року в м. Санкт-Петербург; радіобіологічному з'їзді 20-25 вересня 1993 року в м. Київ; симпозіумі "Биологические механизмы старения" 12-14 травня 1994 року в м. Харків; на 1-му з'їзді Українського біофізичного товариства 20-24 червня 1994 року в м. Київ; на 2-му національному конгресі геронтологів та геріатрів України 4-6 жовтня 1994 року в м. Київ; на 6-му симпозіумі з біохімії ліпідів 3-6 жовтня 1994 року в м. Санкт-Петербург; на 3-му Європейському конгресі ендокринологів 29 березня-1 квітня 1995 року в м. Афіни, Греція; на 2-му з'їзді радіобіологів України 22-24 вересня 1995 року в м. Дніпропетровськ; на 3-му міжнародному симпозіумі "Проблеми адаптації при стрессе" у жовтні 1995 року в м. Геленджик; на об'єднаному засіданні кафедр молекулярної та прикладної біофізики та фізіології людини та тварин Харківського державного університету 15 лютого 1996р. Експериментальні дані повністю опубліковані у 54 роботах.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

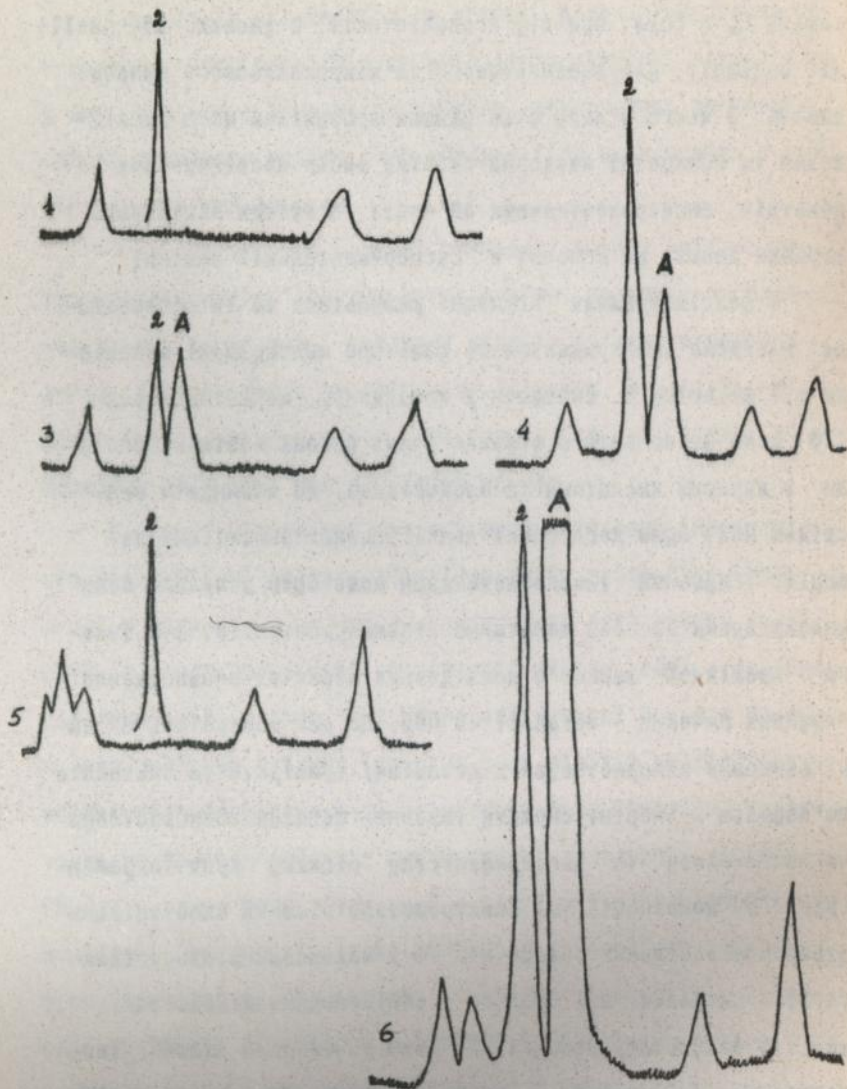
Дисертація складається із вступу, п'яти глав огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, восьми глав, у яких викладено основні результати, закінчення, висновків і списку цитованих робіт, який складає 1140 найменувань з них 383 вітчизняних авторів.

У вступі коротко описані проблеми, з яких витікає актуальність роботи, сформульовані основні завдання експериментальних досліджень, показана наукова новизна отриманих даних, їх теоретичне та практичне значення. Викладені основні положення дисертації, які виносяться на захист та наведено свідчення про апробацію роботи.

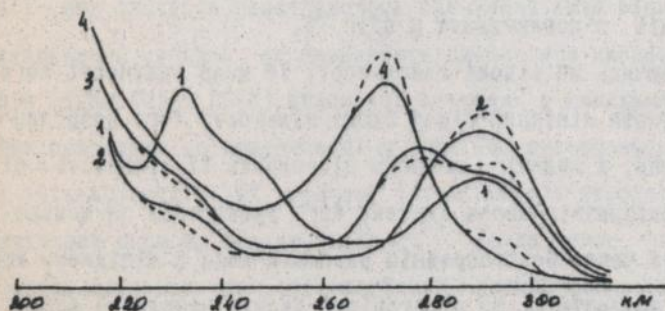
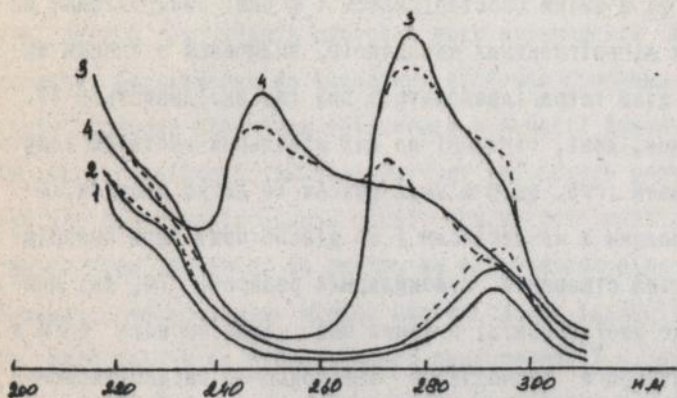
У огляді літератури глибоко проаналізована інформація про фізіологічні аспекти дії вітаміну Є, шляхи його циркуляції в організмі, прояви дефіциту цього екзогенного нутрієнту, а також про вікові особливості вмісту, обміну та функції токоферолу в організмі. Наведені сучасні погляди на побудову мембрани клітини, описана роль ліпідів та ліпідних компонентів у забезпеченні структурно-функціональних характеристик мембран клітини; перекисному окисленні ліпідів (ПОЛ), а також роль вітаміну Є в підтримці повноцінності мембрани. Розглянуті відомі факти про молекулярні механізми функціонування як токоферолу, так і його взаємодії з іншими жиророзчинними вітамінами в організмі. Викладено сучасні погляди на антиокислювальний гомеостаз у організмі та механізми його забезпечення. Наведені дані про використання антиоксидантів для регуляції процесів ПОЛ у організмі; утворення інертних сполук та вплив на ці процеси вітаміну Є, а також його участь у обміні поліненасичених жирних кислот та синте-

зі ейкозаноїдів. Розглянуті деякі прикладні аспекти дії вітаміну Є, а саме: при дії ксенобіотиків; в умовах гіпероксії; дії радіації, ультрафіолетового та мікрохвильового випромінювань. З цього огляду стає цілком зрозумілою мета дослідження та конкретні завдання роботи, вибір досліджуваних параметрів, експериментальних об'єктів та методи вимірювань і обробки даних, що описано в "Експериментальній частині".

У розділах глави "Отримані результати та їх обговорення" наведено експериментальні дані про молекулярні механізми дії вітаміну Є. Виходячи з припущення, що α -токоферол (ТФ) може утворювати в фізіологічних умовах лабільні сполуки з жирними кислотами та альдегідами, що виникають внаслідок ПОЛ, були досліджені деякі закономірності цих реакцій. Існування такого механізму може бути з одного боку молекулярним засобом запасання цінних субстратів, а з іншого - проміжною ланкою у послідовних реакціях знешкодження отруйних речовин - метаболітів ПОЛ. Це дає можливість клітині економно використовувати незамінні субстрати та тимчасово зв'язувати в інертні сполуки токсичні речовини. Використовуючи тонкошарову та високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) в комбінації зі спектрофотометрією ми спостерігали утворення лабільних сполук між ТФ і малоновим діальдегідом та ТФ і цитралем, які брались у еквімолярних кількостях, мал.1. В результаті реакцій між цими речовинами дійсно утворюються стійкі сполуки з іншими ніж у вихідних речовин фізико-хімічними характеристиками. Під впливом окислювача ($FeCl_3$) та відновлювачів ($NaBH_4$ та $HClO_4$) у часі при звичайних умовах, близьких до фізіологічних, спостерігався швидкий розпад цих сполук, мал.2. Причому, при дії тетрагідроборату з них



Мал.1 Хроматограми (ВЕРХ), які показують утворення аддуктів (А) ТФ з альдегідами
1-МДА (гідролізат 1,1,3,3-тетраетоксипропану); 2-стандарт ТФ; 3-МДА+ТФ; 4-МДА+ТФ+внутрішній стандарт ТФ; 5-цитраль; 6-цитраль+ТФ



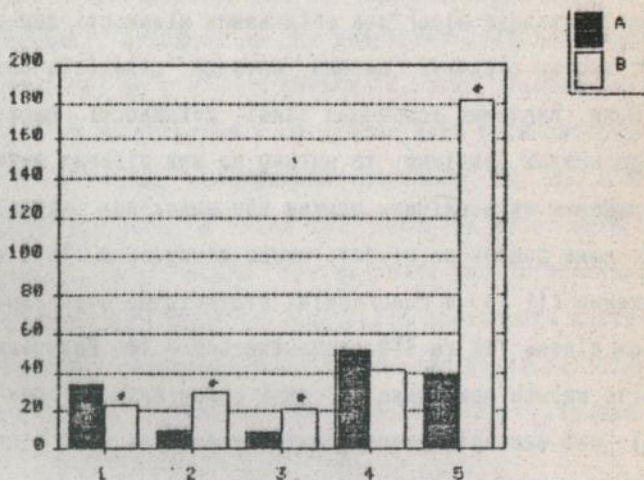
Мал.2 Спектри поглинання аддуктів ТФ з альдегідами та їх зміна при дії окислювачів та відновлювачів
верхній малюнок: 1-МДА+ТФ; 2-МДА+ТФ+тетрагідроборат;
3-МДА+ТФ+хлорна кислота; 4-МДА+ТФ+хлорне залізо;
нижній малюнок: 1-цитраль+ТФ; 2-цитраль+ТФ+тетрагідроборат;
3-цитраль+ТФ+хлорна кислота; 4-цитраль+ТФ+хлорне залізо;
пунктиром позначені зміни в спектрах через 5 хв після добавки

вивільняється ТФ, а при дії хлорного заліза - токоферилхінон (ТФХ). Такі ж зміни спостерігались і у разі використання натуральних ліпопигментних комплексів, вилучених з тканин щурів. Під дією тетрагідроборату з них теж вивільняється ТФ. Таким чином, дані, отримані на цих модельних системах можуть бути доказом того, що у м'яких умовах ТФ легко утворює лабільні сполуки з альдегідами і це дійсно може бути своєрідною функцією створення "молекулярних резервів" ТФ, які можливо легко мобілізувати; а також цей механізм може бути в основі миттєвого тимчасового знешкодження високотоксичних речовин, таких як альдегіди, з можливістю наступного поступового вивільнення складових компонентів для подальшої утилізації метаболітів спеціалізованими ферментними системами детоксикації з поверненням у обіг ТФ.

Спираючись на відомі властивості ТФ щодо здатності його впорядковувати ліпідний бівар (малі кількості його розріджують мембрану, а великі - навпаки підвищують її щільність). Ці ефекти реалізуються через систему його рецепторів на мембрані, а також через безпосередній розподіл його у ліпідному шарі. Можна припустити, що в організмі досить незалежно функціонує декілька пулів ТФ. Це: зафіксований у комплексах з ліпопротеїдами (транспортна форма в крові); зв'язаний у конформаційній взаємодії за рахунок бічного ланцюга ТФ з високоненасиченими жирними кислотами; та вільний ТФ, кількість якого досягає іноді більше половини загального вмісту в тканині. Кожна з цих форм виконує окремі функції, які обумовлюються його локалізацією. На наш погляд важливою була б можливість зворотніх перетворень вільного ТФ у ТФХ та димери (ОТФ). Такі перетворення відомі для розчинів ТФ, але можливість їх існу-

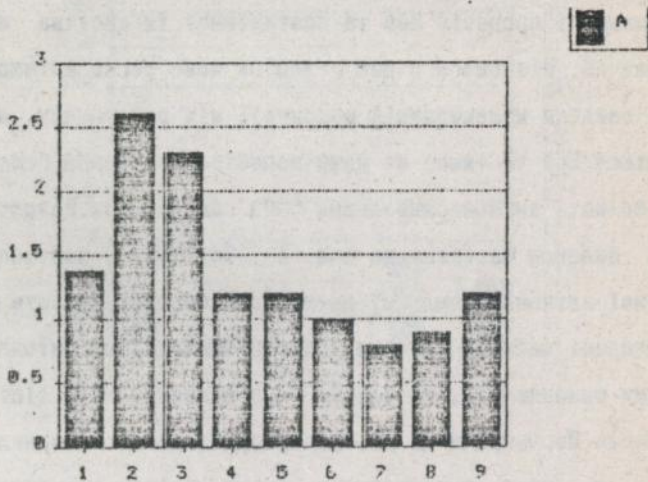
вання в клітині досліджена мало. Визначення цих речовин у біологічному матеріалі потребує спеціальних методичних підходів, бо при традиційних способах вони втрачаються під час аналізу. Дослідження на модельних системах (розчини ТФ у гексані) показали вірогідне збільшення кількості димерної форми ТФ, про що свідчить висока оптична щільність розчинів при 240 нм. Вивчення існування такої можливості перетворень на гомогенатах печінки, та впливу на них вільних радикалів, що виникають метаболічним шляхом або внаслідок індукції радіацією, дало докази на користь цього припущення. Так, після опромінення (11 Гр) в гомогенатах статистично вірогідно збільшується рівень ТФХ та ОТФ і зменшується - ТФ. Насичення гомогенатів киснем приводило до таких самих змін, а при сумісній дії цих факторів рееструвалось зменшення лише рівня ОТФ. Застосування речовин, що провокують виникнення кисневих радикалів ($K_3Fe(CN)_6$ і $KSCN$) внаслідок порушень у дихальному ланцюзі, теж приводило до перерозподілу форм ТФ: зменшувався рівень ТФ і збільшувався - ТФХ, причому інтенсивність перетворень була чутливою перш за все до іонів Fe^{3+} . Таким чином, у тканині в умовах близьких до фізіологічних досить легко, без участі специфічних ферментів, вільний ТФ, що знаходиться в цитозолі, може переходити до хіноної форми, а при наявності в клітині нуклеофільних агентів у водному кислому середовищі утворює димери.

Дослідження, виконані на тваринах різної статі, показали, що рівень вітаміну Е у мозку, плазмі крові та жировій тканині самок щурів значно вищий, ніж у самців, мал.3. Це, безумовно, пояснюється не лише особливостями обміну речовин взагалі, але й особливостями обміну високоненасичених жирних



Мал.3 Статеві відмінні рівня ТФ у тканинах статевозрілих щурів, мкг/г тканини
1-печінка; 2-мозок; 3-плазма крові; 4-надниркові залози (у масштабі 1:10); 5-жир; А-самці; В-самиці; n=10; зірочков позначена статистично імовірна різниця, $p < 0,05$

кислот, які можуть бути субстратами для ПОЛ. Цілком зрозуміло, що для кожного типу тканини притаманний свій, досить специфічний склад жирних кислот, напрямок метаболізму яких залежить від функції органу, стану організму, рівня харчування та інших факторів. Ці процеси чутливі до зміни нейроендокринної регуляції в організмі, що знаходить відбиток у інтенсивності процесів ПОЛ та протидіючої їм системи антиокислювачів. Рівновага у цих реакціях може легко встановлюватись завдяки молекулярній взаємодії між речовинами, які піддаються ПОЛ та тими, що йому запобігають. Такий баланс можна назвати антиокислювальним (АО) гомеостазом. Результатом такого балансу наведено на мал. 4. Оскільки у забезпеченні загальної антиокислювальної активності (АОА) приймають участь усі складові частини клітини, а нас цікавила саме питома вага ліпідних компонентів, то окремо була визначена АОА ліпідів цих тканин. Порівнюючи ці дві характеристики ми на прикладі печінки та мозку, спираючись на вміст ліпідів у тканинах, визначили, що внесок ліпідних компонентів у АОА тим більший, чим менш різноманітна система АО ферментів. Так, наприклад у печінці внесок ліпідів складає всього $1/268$ загальної АОА, а у мозку - $1/23$. Дослідження, виконані на щурах, їжа яких була збагачена поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) та вітаміном Е, показали, що у кожному випадку спостерігається посилення ПОЛ на всіх його етапах (первинні, вторинні та кінцеві продукти), але й помітна мобілізація як внутрішнього, так і додаткового вітаміну Е. Внаслідок збалансування цих процесів у організмі встановлюється динамічна рівновага на кількісно іншому рівні. Таким чином, взаємозв'язок між процесами ПОЛ та функціонуванням жиророзчинних вітамінів існує. І рі-



Мал.4 Тканинні особливості загальної АОА (відн.один.)
у статевозрілих самців щурів
1-печінка; 2-нирки; 3-селезінка; 4-надниркові залози;
5-підилункова залоза; 6-м'язи; 7-жир; 8-серце; 9-сім'я-
ники; n=5

вень динамічної рівноваги встановлюється адекватним функціональним змінам активності органів та стану організму.

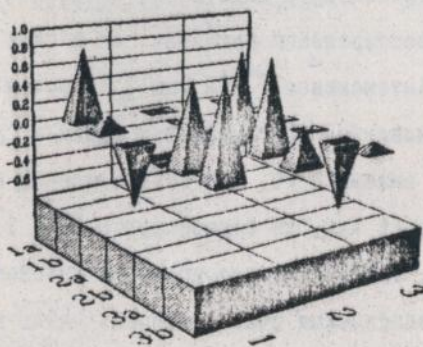
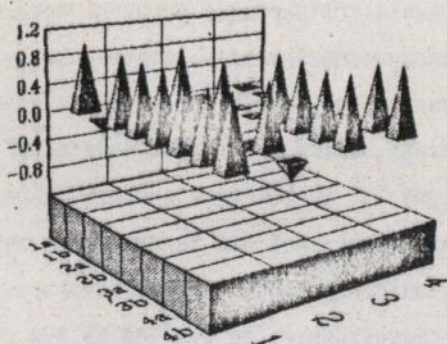
Оскільки рівень метаболізму з віком змінюється, то має відбуватися і зміна досліджуваних параметрів. Безумовно, ці вікові зміни охоплюють не лише вміст вітаміну Є, але й склад вітамерів ТФ та активність функціонування метаболітів ТФ. Так, наприклад, у серці кількість α -ТФ з віком зростає від 38% у 1-міс до 62% у 24-міс, а β -ТФ - від 18% до 36% відповідно. У печінці вікова тенденція до перерозподілу складу вітамерів ще більш помітна - кількість α -ТФ максимальна в 12 міс, а β -ТФ - у 24 міс тварин. Співставляючи отримані дані, можна помітити, що зменшення рівня вітамерів з високою антирадикальною активністю (в 3 міс) супроводжується різким посиленням вільнорадикальних процесів. Така адекватна зміна не лише притаманна пубертатному періоду, але й може бути віковою особливістю. Про це може свідчити вікова зміна властивостей інертних продуктів ПОЛ, до складу яких з віком входить все більша кількість ТФ. Рівень вторинних продуктів ПСЛ також з віком зростає майже в усіх тканинах. При цьому спостерігається також і зниження доступності для ПОЛ, наприклад, ліпідів у закладах внутрішньої секреції. Таким чином, проведені дослідження переконливо показують, що процеси ПОЛ та АО захисту, знаходячись у динамічній рівновазі, змінюються з віком тварин. Можливо АО гомеостаз активно регулюється на рівні всього організму, причому в різні вікові періоди може переважати ПОЛ, а в інші - АОА тканин. Такі зміни можуть відобразити адаптаційні перебудови нейроендокринної регуляції в старішому організмі.

Досліджуючи фізіологічні механізми функції ТФ ми виходимо

В. Стефанішкі
АН України

дили з того, що існує тісний взаємозв'язок між параметрами, які характеризують ПОЛ, та рівнем жиророзчинних вітамінів і метаболітів ТФ. Тісна кореляція між дієними (ДК), триєновими (ТК) та тетраєновими кон'югатами, наприклад, у серці свідчить про те, що у цьому органі вони є продуктами цільового синтезу, бо їх окислені форми (ОДК) знаходились у зворотній залежності з ними, мал. 5. У печінці була інша закономірність, яка вказує на наявність обох шляхів трансформації ПНЖК - ПОЛ та синтезу ейкозаноїдів. Розглядаючи взаємозв'язок між жиророзчинними вітамінами та метаболітами ТФ, ми переконались, що походження вітамінів та їх подальша доля в різних тканинах відрізняється. Так, у серці рівень усіх досліджених речовин змінювався в одному напрямку і їх перетворення були тісно пов'язані між собою. Це свідчить про те, що вітаміни А, Е та каротин для серця мають зовнішнє походження і у цьому органі їх ресинтез або важкий, або зовсім неможливий. У печінці з цієї закономірності випадають ОТФ та ТФХ, які мають походження від ТФ, але їх рівень змінюється в зворотній залежності з ним. Це свідчить про активне взаємоперетворення цих сполук, що спостерігалось і в модельних системах. Можливе також і окреме функціонування частини вільного ТФ для забезпечення таких перетворень. Така автономність названих параметрів може мати ключове значення в фізіологічних механізмах дії вітаміну Е.

При вивченні процесу ПОЛ у організмі треба було простежити за походженням його продуктів та їх подальшою долею. Прямими методами це зробити досить важко, але співставлення напрямків зміни досліджених параметрів дає таку можливість. Було показано, що в залежності від типу тканини напрямок



Мал.5 Взаємозв'язок досліджених параметрів у серці (а) та печінці (б) щурів, значення коефіцієнта кореляції (лише статистично імовірні)

верхній малюнок: права шкала - 1-ОФ; 2-ТФХ; 3-ТФ; 4-А;

ліва шкала - 1-ТФХ; 2-ТФ; 3-А; 4-каротин;

нижній малюнок: права шкала - 1-ДК; 2-ТК; 3-ОДК;

ліва шкала - 1-ТК; 2-ОДК; 3-тетраени

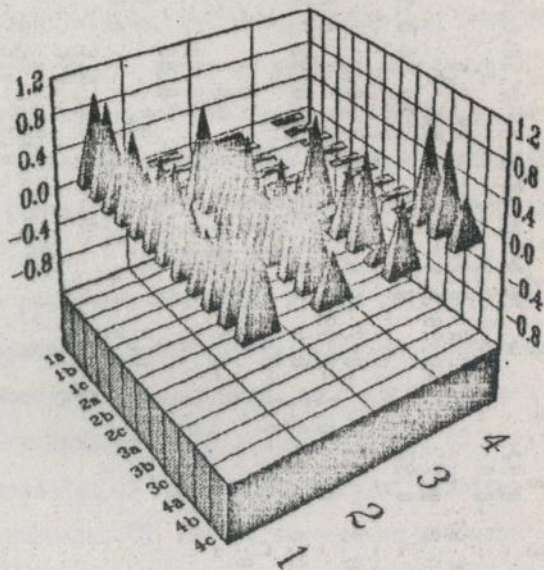
метаболізму ПНЖК відрізнявся. Так, у мозку субстратами для ПОЛ були саме тригліцериди і первинні його продукти не входять до складу ліпопигментів, рівень яких залежить від вмісту триенових сполук. У печінці та сім'яниках субстратами для ПОЛ є загальні ліпіди, які через стадії ОДК використовуються для утворення ТК, що також не входять до складу ліпопигментів. Вивчення загальної АОА тканини показало, що вона знаходиться під складним регуляторним контролем і далеко не завжди можна стверджувати, що між ПОЛ та АОА є зворотня залежність. У більшості випадків може йти мова про різні рівні динамічної рівноваги між ними. Про це свідчать дані, отримані в експериментах з додатковим введенням тваринам вітамінів А та Є. Спостереження показали, що в обох випадках зміни були, як у інтенсивності ПОЛ так і в системі АО захисту. У процесі встановлення АО гомеостазу одним з найбільш активних елементів виявився ТФ. Але співставлення взаємозв'язку всіх параметрів (і тих, що відображають ПОЛ, і тих, що характеризують АОА, табл.) виявило достатню автономність цих систем. Тобто, безпосередня участь жиророзчинних вітамінів у нейтралізації продуктів ПОЛ не є головною їх функцією. Факторний аналіз показав, що найбільш важливими параметрами, що мають ключове значення для інтенсивності ПОЛ, є ДК та ТК (наприклад: 44 та 33% у печінці; та 64 і 13% у серці, відповідно). У системі, що контролює АО гомеостаз, вирішальну роль у серці відіграє ОТФ (97%), а у печінці - ОТФ та ТФХ (80 та 20% відповідно). Порівняння загальної АОА в різних органах, мал. 6 та 7, показало, що вона контролюється на рівні всього організму взагалі і особливо залежить від ліпідної складової. Таким чином, виконані дослідження дозволяють стверджувати,

Таблиця

Зміна тісноти та характеру корелятивного зв'язку між параметрами, що характеризують А0 гомеостаз у деяких органах молодих статевозрілих самиць щурів після додаткового введення фізіологічних доз вітамінів А та Є, наведено тільки статистично імовірні значення коефіцієнтів кореляції r

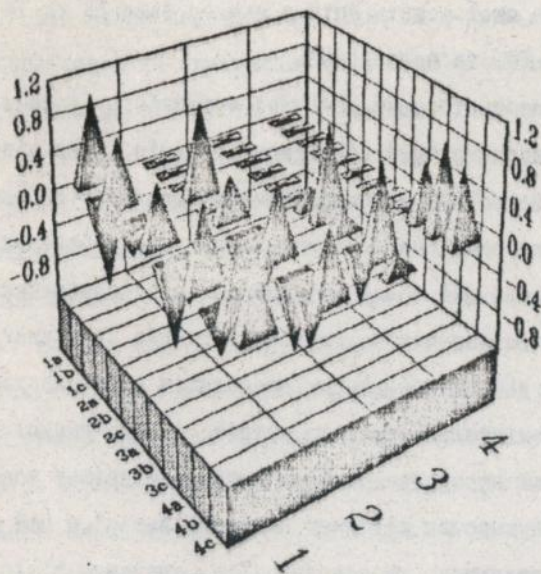
Орган	2		3			4			5			6			7			
	К	Є	А	К	Є	А	К	Є	А	К	Є	А	К	Є	А	К	Є	А
мозок 1	-0.8	-0.9	0.99	-	-	0.97	-0.8	-	0.97	-	-	0.8	0.98	-0.86	0.98	-0.8	-	-0.98
серце	0.8	0.8	0.7	-	-	0.7	-	-	-0.6	-	-	-0.9	-	-	-	-	-	-
печінка	0.8	0.8	0.96	0.8	-	0.96	-	-0.97	-	-	-0.8	-0.7	-0.8	-0.99	-0.8	-	-	-
м'яз	-	0.7	-	-0.7	-	-0.6	-	-0.8	0.7	-	-0.99	0.8	-	0.97	-	-	0.9	0.98
мозок 2			0.8	-	-	0.98	-	-	0.97	-	-	0.8	-0.7	-	0.98	0.99	-	-0.98
серце			-	0.7	0.96	-	-	-	-	-	-0.7	-	-	0.7	-	-	-0.9	-
печінка			0.98	0.8	0.96	-	-0.9	-	-	-	-0.7	-0.8	-0.8	-0.8	-0.6	-	-	-
м'яз			-	0.8	-	-	-	-	0.6	0.7	-0.99	-	-	0.6	-	0.6	0.8	-
мозок 3						-	0.8	0.99	-0.7	0.6	0.8	-	-	0.97	0.7	0.8	-0.98	-
серце						-0.95	-	-	-0.7	-0.7	-	0.7	-	-	-	-	-0.8	-
печінка						-	-0.6	-	-	-	-	-0.8	-0.8	-	-0.7	-	0.8	-
м'яз						0.7	-	-	-	-	-0.8	-0.98	0.8	-	-0.7	-	0.7	-0.7
мозок 4									0.9	-	0.88	-0.9	-	0.98	-	0.98	-	0.98
серце									0.9	-	0.9	-0.8	-	0.98	-	-0.9	-0.8	-
печінка									-	0.8	-	-	0.9	-	-0.96	-	-	-
м'яз									-	0.9	-	0.98	-0.9	-	0.8	-	-	-
мозок 5													-0.7	-0.6	0.8	-	-	-0.8
серце													-	-	0.6	-	0.9	-0.8
печінка													-	0.8	-	-	-	-
м'яз													-	-0.99	-0.8	-	-0.96	0.9
мозок 6																-0.8	-	-0.99
серце																-	-	-0.8
печінка																-0.7	-	-0.8
м'яз																0.7	0.8	-

Примітки: в усіх випадках n=8; 1-ДК; 2-ТК; 3-ОДК; 4-МДА; 5-Є; 6-А0А; 7-Загальні ліпіди
К-контроль; Є-додаткове введення вітаміну Є; А-додаткове введення вітаміну А



Мал.6 Кореляція загальної АОА у деяких органах щурів різного віку, значення коефіцієнтів кореляції (лише статистично імовірні)

в усіх випадках $n=8$; ліва шкала: 1-сім'яники; 2-підилункова залоза; 3-серце; 4-м'яз; а-3 міс; б-12 міс; с-24 міс; права шкала: 1-надниркові залози; 2-сім'яники; 3-підилункова залоза; 4-серце



Мал.7 Кореляція АОА ліпідів, вилучених з органів щурів позначення такі ж, як на мал.6

що в організмі існує глобальна фізіологічна система регуляції АО гомеостазу, важливими сигнальними та ефекторними елементами якої можуть бути з одного боку ДК та ТК, а з іншого - димери ТФ, та його хінон.

Використовуючи дані про чутливість системи регуляції АО гомеостазу була досліджена реакція її на різноманітні зовнішні фактори з метою визначення можливостей організму та спроб корекції небезпечних порушень метаболізму. З цих позицій розглянуті впливи різних видів випромінювань (неіонізуючих та іонізуючих), дія ксенобіотиків (похідних нітробензолу) та деяких лікарських препаратів (радіопротектор - амінопропіламіноетилтіофосфат натрію, імуностимулятор - настій ехінацеї пурпурової). Були вибрані найбільш розповсюджені фактори, прояви дії яких на досліджувані у цій роботі параметри практично не вивчені. Так, вивчення фізіологічних змін у організмі під впливом НВЧ випромінювання слабкої інтенсивності (до 1 мВт/см^2) показало, що організм відчуває його дію і це знаходить свій відбиток у перерозподілі жиророзчинних вітамінів. Найбільш чутливим виявився мозок, де після опромінення рівень ретинолу імовірно збільшився, а токоферолу - зменшився. У печінці спостерігалось імовірне зменшення рівня вітаміну А. Помітні зміни були і у інтенсивності процесів ПОЛ. У мозку зростав рівень тригліцеридів та ОДК і зменшувався - ДК та ТК, у печінці - підвищувалась кількість тригліцеридів та гідроперекисів жирних кислот при зменшенні ОДК та ліпопигментів, у сім'яниках - децю зростала кількість лише гідроперекисів, а інші параметри знижувались. Ці зміни свідчать про адаптаційну перебудову метаболізму, у якій важливими елементами виявилися вивчені критерії, що ха-

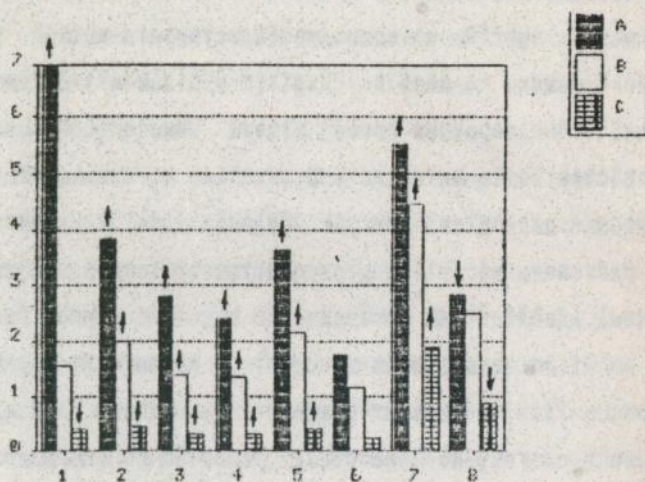
рактризують встановлення динамічної рівноваги між ПОЛ та АО системами. Це підтверджувалось зміною характеру корелятивних зв'язків між усіма параметрами. Так, наприклад, зв'язок між гідроперекисами та перекисами у печінці у піддослідних тварин посилювався, між ДК та ОДК - виникав зворотний; між ДК та ТК - змінювався на протилежний. Аналогічні за характером, але різні за параметрами зміни були і в інших органах (мозку та сім'яниках). Отже можна сказати, що аналізуючи корелятивний зв'язок, ми отримали вагомий доказ реакції не лише окремих тканин, але й усього організму на вплив досліджуваного фактора, що знайшло свій вираз не тільки в корекції окремих стадій ПОЛ, але й у напрямку метаболізму ліпідних субстратів в цілому. Щоб оцінити універсальність механізму адаптації, була вивчена дія електростатичного поля на тваринах у хронічному експерименті. В умовах дії на тварин поля 230 кВ/м^2 досліджували рівень ТФ та продуктів ПОЛ у мозку та печінці. Було показано, що кількість ДК у крові, печінці та мозку практично не змінювалась, але зростав вміст вторинних продуктів ПОЛ - МДА у печінці та мозку. Поряд з цим спостерігалось значне зростання рівня ТФ у мозку самиць. У самців зменшувався рівень ДК у печінці, ТК у крові та мозку, МДА у печінці. Поряд з цим помітні були зміни вмісту ТФ, кількість якого у крові зменшувалась, а у мозку зростала. Таким чином, було отримано доказ чутливості системи забезпечення АО гомеостазу до дії цього фактора. До речі, треба вказати на існування ще й статевих особливостей адаптаційних змін у цій системі.

Дослідження впливу такого загрозливого фактора, як β -випромінювання на функціонування системи регуляції процесу

ПОЛ та ролі ліпідних АО в ньому вперше було проведено в широкому колі питань. А саме: дія різних доз радіації від 3 до 20 Гр; розвиток індукованих нею процесів у тканинах у часі (від 15 хвилин до 7 діб після опромінення; захисні ефекти жиророзчинних вітамінів А, Е, та комбінованих препаратів (настій ехінацеї пурпурової з вітаміном Е та каротином). Було показано, що при 5 Гр спостерігається активна мобілізація жиророзчинних вітамінів А та Е, наприклад з печінки та серця через кров у мозок, це супроводжувалось посиленням початкових стадій ПОЛ (збільшення скрізь рівня ДК, ТК, ОДК та тетраєнів). Тобто, відбувається активне відновлення нового рівня динамічної рівноваги за нашими параметрами. Збільшена доза випромінення до 10 Гр ще більш посилює мобілізацію вітамінів, але вже з інших органів, наприклад, з мозку, серця через кров у печінку. Це супроводжувалось достовірним зниженням скрізь рівня первинних продуктів ПОЛ. Такі зміни не можна пояснити лише АО властивостями вітамінів. Можливо у цьому разі ми спостерігаємо саме регуляторні ефекти ТФ через геном клітин на посилення синтезу та функції АО ферментів. При дії радіації в дозі 20 Гр реєструвалось зменшення в усіх тканинах рівня ТФ, а індуковані процеси ПОЛ починають виходити з-під контролю, наприклад у мозку, де рівень його продуктів зростає. Це показує, що система утримання АО гомеостазу практично вичерпала можливості як ферментативних, так і неферментативних АО, а регуляція токоферолом синтезу ферментів стає мабуть неможливою завдяки незворотньому його розпаду, або зв'язуванню з токсинами в інертні сполуки. При дії малих доз з поступовим кратним опроміненням (сумарна доза 3 Гр) спостерігались значно менші зміни в АО балансі, ніж при одноразовому опромінен-

ні. Це свідчить про те, що на рівні всього організму формуються і спрацьовують захисні механізми утримання радіоіндукованого ПОЛ під контролем. Як виявилось, активним елементом в усіх випадках був ТФ, що можна проілюструвати зміною кількості його самого та його метаболітів у більшості органів щурів, мал.8. З літератури добре відома циклічність коливань рівня субстратів та активності ферментів, що виникає внаслідок ураження радіацією. Але закономірності зміни наших параметрів у повному обсязі та різноманітності тканин практично не вивчені. Дослідження показали, що в усіх тканинах вже через 15 хв після опромінення починаються протилежні коливання рівня параметрів, що характеризують встановлення динамічної рівноваги в системі АО гомеостазу, через 30 хв вони досягають максимуму, потім зменшуються; через добу та 7 діб такі максимуми повторюються, але з іншими характеристиками. Незалежно від типу тканини спочатку зростає рівень продуктів ПОЛ, і зменшується - жиророзчинних вітамінів, а потім - навпаки. В різних органах такі коливання відбуваються не синхронно. Тобто, можна сказати, що це є прояв загальної адаптаційної перебудови в організмі, яка направлена на відновлення АО гомеостазу.

Дослідження стабілізуючих ефектів жиророзчинних вітамінів на процеси індуковані радіацією показали, що при попередньому згодовуванні фізіологічних доз вітамінів А та Е дисбаланс у системі регуляції АО гомеостазу швидко зникає. Це відбувається за рахунок інтенсивного функціонування редокс-системи ТФ. Причому, навіть в умовах збагачення раціону тварин ПНЖК, що призводило до різкого погіршення стану організму після дії радіації, ефективність захисту була добре помітною.



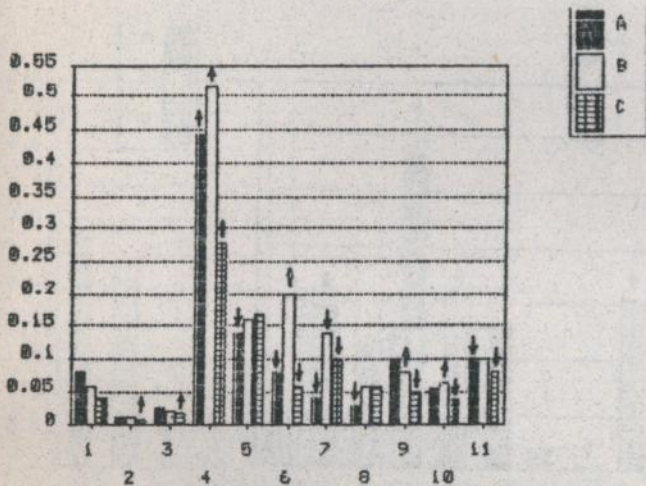
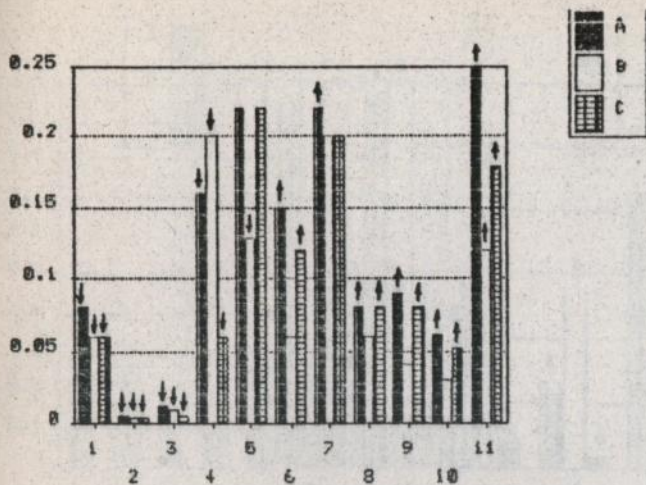
Мал.8 Зміна рівня вітаміну Е та його метаболітів у тканинах статевозрілих самоць щурів після тотального опромінення дозою 5 Гр

1-шир; 2-м'язи; 3-легені; 4-серце; 5-нирки; 6-селезінка; 7-мозок; 8-печінка; n=8; А-ОТФ, мкмоль/г; В-ТОХ, D/г у масштабі 1:10; С-ТО, мкмоль/г; стрілками позначено напрямки статистично імовірних відносно контролю змін

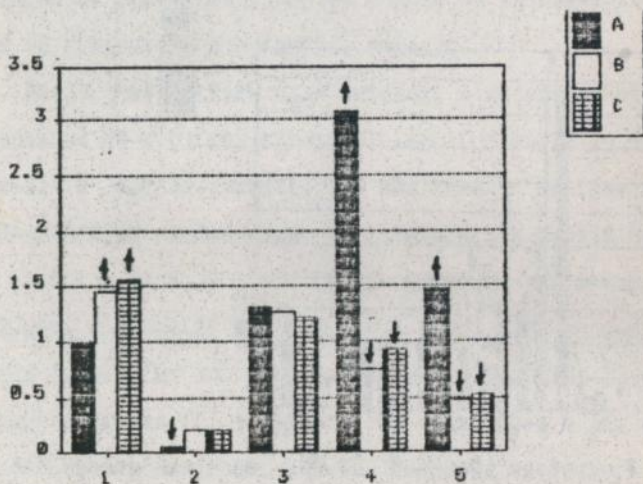
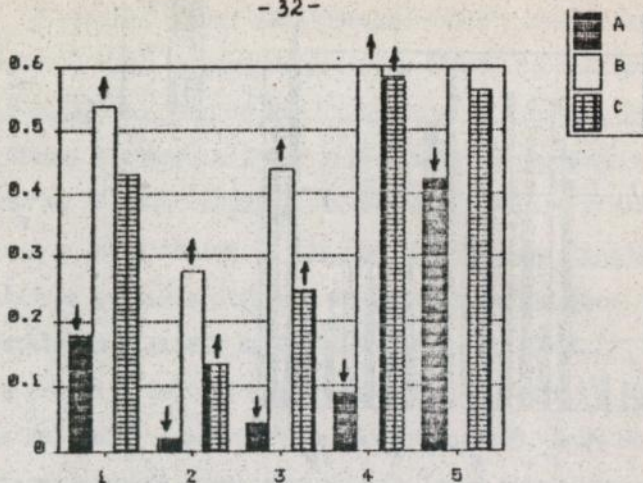
Таким чином, на основі отриманих результатів можна стверджувати, що за допомогою препаратів жиророзчинних вітамінів можна ефективно регулювати індуковані радіацією процеси ПОЛ. Вивчення дії відомого радіопротектора WR 2701 з точки зору участі вітаміну Е у регуляції А0 гомеостазу підтвердило передбачення того, що цей препарат сам по собі приводить до швидкої витрати внутрішніх резервів ТФ, а в умовах дії ще й радіації ці ефекти особливо посилюються. Тому, при вживанні радіопротекторів нагальною необхідністю було б додаткове введення їх разом з вітамінними препаратами. Це підтвердилося дослідями на тваринах, яким вводили радіопротектор разом з жиророзчинним або водорозчинним вітаміном Е. Стабілізація вивчених параметрів у організмі опромінених щурів відбувалась швидко й ефективно. Таким чином, знову підтвердилась універсальність молекулярного та фізіологічного механізмів участі ТФ у забезпеченні динамічної рівноваги в системі А0 гомеостазу. Дослідження комбінації системного препарату імуностимулятора настою ехінацеї пурпурової з вітаміном Е та каротином також вказали на високу ефективність її як радіо-профілактичного засобу. Причому, при вживанні настою ехінацеї пурпурової з каротином та токоферолом спостерігалось найбільш ефективно, порівняно з контролем та іншими варіантами дослідів, функціонування систем регуляції А0 гомеостазу. При цьому А0 баланс залишався позитивним і після опромінення тварин. Така комбінація препаратів виникла саме з концепції динамічної рівноваги досліджуваних процесів, а підбір комбінації - з мінімальних змін у всіх параметрах та органах тварин після дії радіації. Тобто, з концепції активної участі ТФ в утриманні А0 гомеостазу.

В окремих серіях досліджували вплив ксенобіотиків: нітробензолу (НБ), о-нітрохлорбензолу (ОНХБ) та п-нітрохлорбензолу (ПНХБ) на процеси ПОЛ та систему АО захисту. Ці сполуки в олійних розчинах в дозах 1/10 від LD 50 вводили у шлунок протягом 30 днів. Поряд з такою схемою вивчали можливий захисний вплив вітаміну Є, для чого ці речовини вводили разом з олійним розчином вітаміну Є. Вивчення зміни досліджених параметрів на прикладі крові та печінки, мал.9,10,11, показало, що в умовах хронічної дії ксенобіотиків суттєво перебудовується вся система забезпечення АО гомеостазу. Причому добре помітно захисний вплив вітаміну Є. Таким чином, знову підтверджується загальний характер впливу ТФ як модулятора системи АО гомеостазу в організмі цілому.

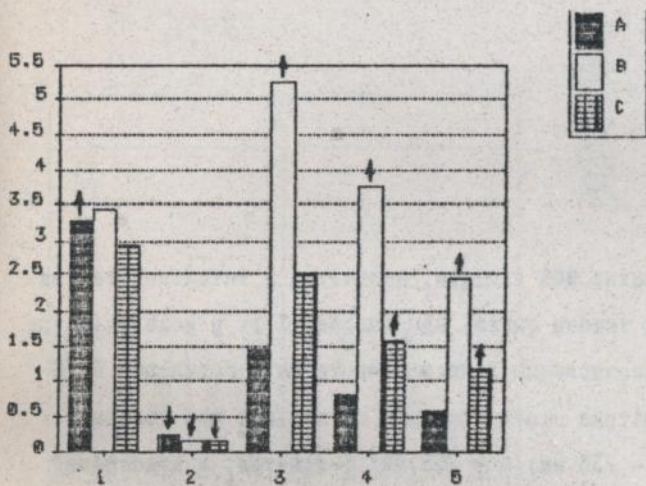
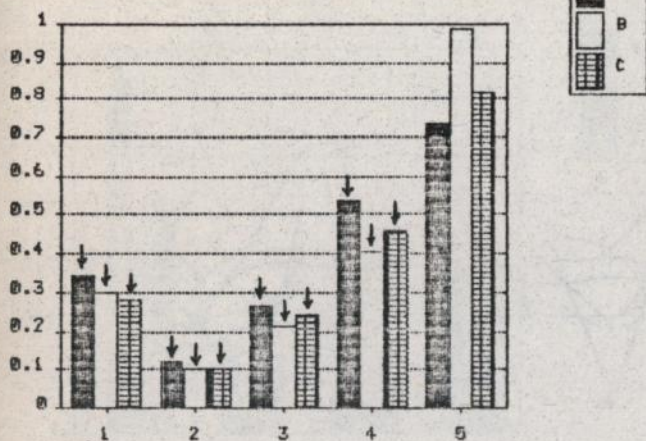
Аналогічні досліді були виконані з метов вивчення функціонування ТФ в умовах тотальної ішемії органів *in situ*. На мал. 12 проілюстровано, що АОА-тканини печінки та серця в значній мірі визначається ТФ і активність роботи його редокс-системи. Це було підтверджено у дослідях з попереднім введенням у організм вітаміну Є. У цьому разі шкідливі наслідки ішемії (як то: неконтрольоване підвищення рівня токсичних продуктів ПОЛ та втрата ТФ) можна було б або полегшити, або звести нанівець, мал.13. Вживання системного стимулятора настою ехінацеї пурпурової у комбінації з вітаміном Є та каротином показало не лише ефективність його як протиішемічного засоба, мал.14, але й виявило високий синергічний ефект його складових компонентів. Це вказує на перспективність підходу оцінки АО гомеостазу як методу, за допомогою якого можна вести відбір ефективних засобів, а також і контролювати їх дію.



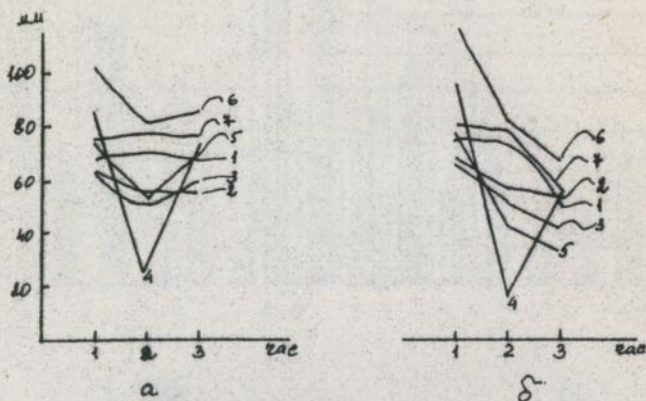
Мал.9 Зміна параметрів, що характеризують АГ гомеостаз у крові щурів, під впливом ксенобіотиків (верхній малюнок) та ефект вітаміну Е (нижній малюнок)
 В усіх випадках n=8; стрілками позначено напрямок статистично імовірних порівняно з контролем змін; А-НБ; В-ОНХБ; С-ПНХБ; 1-ДК; 2-ТК; 3-ОДК; 4-тетраени; 5-МДА; 6-вітамін Е; 7-вітамін А; 8-каротин; 9-ОТФ; 10-ТФХ; 11-АОА



Мал.10 Вплив нітробензолу та його хлоропохідних на накопичення продуктів ПОЛ (верхній малюнок) та жиророзчинних вітамінів (нижній малюнок) у печінці щурів. В усіх випадках $n=8$; стрілками позначено напрямок статистично імовірних порівняно з контролем змін; верхній малюнок: 1-ДК; 2-ТК; 3-ОДК; 4-тетраени; 5-МДА; розмірність: 1, 2, 3, 5-мкмоль/г; 4-Д/г, масштаб 1:10; нижній малюнок: 1-вітамін А; 2-каротин; 3-вітамін Є; 4-ОТФ; 5-ТОХ; розмірність: 1-4 -мкмоль/г; 5-Д/г, масштаб 1:10

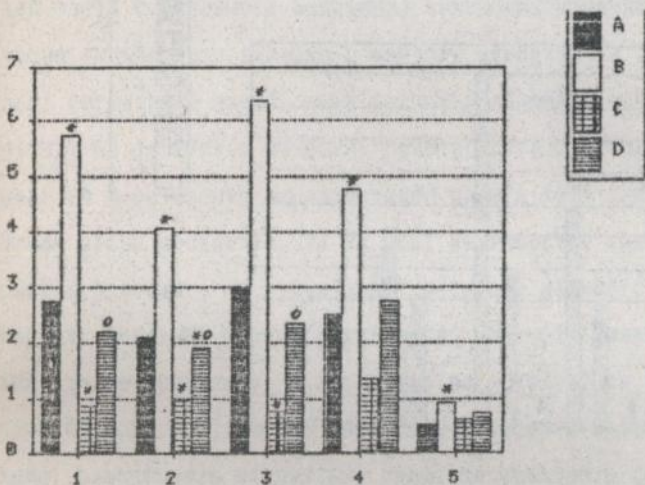
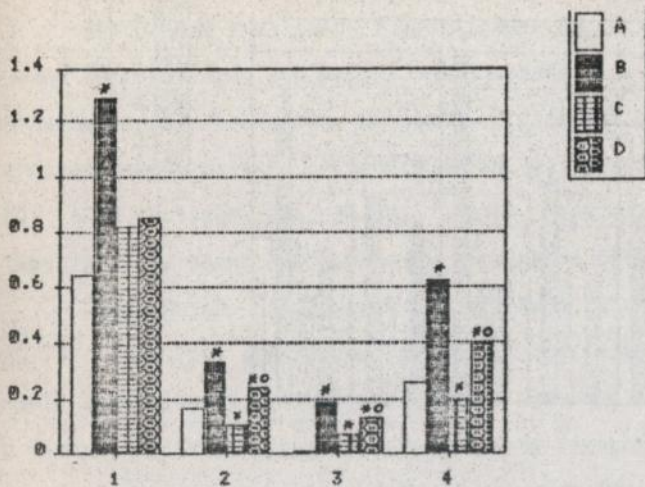


Мал.11 Ефекти вітаміну С при дії ксенобіотиків на накопичення продуктів ПОА (верхній малюнок) та вміст жиророзчинних вітамінів (нижній малюнок) у печінці щурів позначення такі ж, як на мал.10

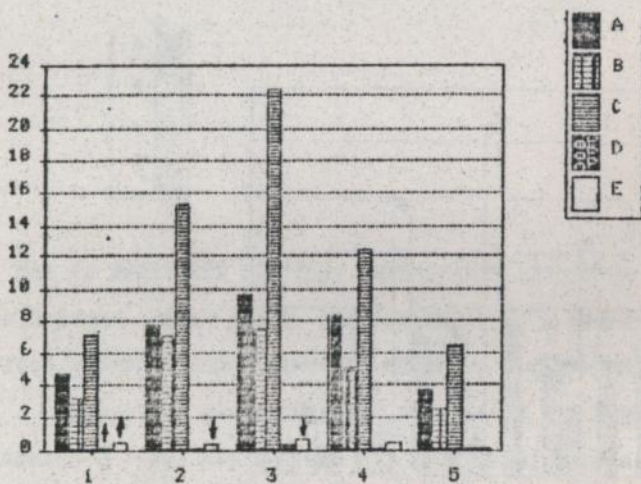
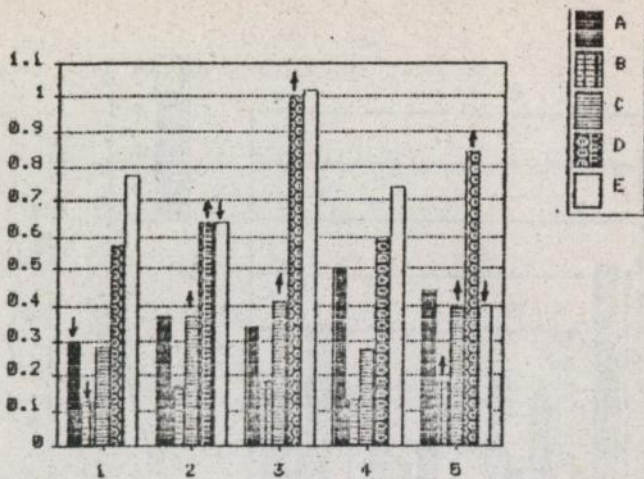


Мал.12 Зміна АОА ліпідів, вилучених з інтактних та ішемізованих тканин щурів, при інкубації їх у модельній системі термоокислення лінетолу протягом 3 годин при 50°C

Амплітуда піків спектрів поглинання при довжинах хвиль: а - 233 нм; б - 256 нм; 1-лінетол; з додатками: 2-10 мкг ТФ; 3-20 мкг ТФ; 4-ліпідів з серця; 5-ліпідів з мозку; 6-ліпідів з серця після його ішемії; 7-ліпідів з мозку після його ішемії



Мал.13 Зміна інтенсивності ПОЛ (верхній малюнок) та рівня жиророзчинних вітамінів (нижній малюнок) при ішемії серця та захисні ефекти вітаміну Є
 В усіх випадках n=8;*-відміна від контролю імовірна, p<0,05; o-відміна вітамін Є/вітамін Є+ішемія імовірна, p<0,05; А-контроль;В-ішемія;С-вітамін Є;D-вітамін Є +ішемія; верхній малюнок:1-ДК;2-ОДК;3-ТК (мкмоль/г);4-тетраєни, D/г; нижній малюнок: 1-ОТФ;3-вітамін Є;4-вітамін А;5-каротин (мкмоль/г);2-ТФХ, В/г масштаб 1:10



Мал.14 Зміна досліджених параметрів після ішемії печінки та вплив на них деяких лікарських засобів

В усіх випадках n=5; стрілками позначено напрямки статистично імовірних порівнянь з контролем змін; 1-ехінація+каротин; 2-ехінація+токоферол; 3-ехінація+каротин+токоферол; 4-каротин; 5-токоферол;

верхній малюнок: А-ДК; В-ТК; С-ОДК; Е-МДА (мкмоль/г); D-тетраєни, D/г масштаб 1:10;

нижній малюнок: А-ОТФ; С-вітамін С; D-вітамін А; Е-каротин (мкмоль/г); В-ТОХ, D/г масштаб 1:10

Було також досліджено і функціонування системи забезпечення АО гомеостазу при деяких захворюваннях (остеохондроз, медикаментозна залежність, псоріаз). В усіх цих випадках теж спостерігалась активна регуляція динамічної рівноваги між ПОЛ та АО системою, важлива роль у якій належала ТФ. Це підтверджувалось захистними ефектами препаратів вітаміну Є.

Таким чином, підсумовувачи дослідження, можна сказати, що ТФ у організмі дійсно може функціонувати як: молекулярний засіб стабілізації біологічних мембран (фізичне розташування у бішарі, перехват радикалів, розсіювання збиткової енергії, що передається по ланцюгові ПНЖК на молекулу ТФ); молекулярний засіб екстренного вилучення токсичних речовин, та утворення тимчасового резерву у вигляді димерів, та інертних сполук; сигнальний засіб, який запускає механізм синтезу специфічних АО ферментів на рівні геному клітини. Послідовність реакцій у останньому випадку можна уявити собі також - збільшення рівня продуктів ПОЛ за межі можливостей специфічних АО систем приводить до мобілізації ресурсів вільного ТФ (з димерних, інертних сполук у клітинах) які крізь мембрану клітини легко проникають у цитозоль, де з'єднуються з специфічними білками і в таких комплексах, проходячи крізь мембрану ядра, розкривають відповідні гени, що приводить до індукції АО ферментів.

ОСНОВНІ ВИСНОВКИ

1. Процеси ПОЛ у організмі знаходяться у динамічній рівновазі з системою АО захисту, чутливим елементом якої є токоферол. Коливання у цій системі циклічні, а новий рівень рівноваги встановлюється адекватним умовам внутрішнього середовища, які змінюються під впливом досліджених факторів. Цей процес охоплює всі етапи ПОЛ та активує редокс-систему ТФ, що виявляється не лише в перерозподілі його між тканинами, але й у посиленому утворенні активних метаболітів - ОТФ та ТФХ, що одночасно практично в усіх органах раніше не вивчалось.
2. Токоферол у модельних системах та в фізіологічних умовах здатен легко утворювати сполуки типу димерів, а також зв'язувати у біологічно неактивні комплекси напівпродукти ПОЛ, що може бути проявом молекулярного механізму тимчасового депонування надлишку ТФ у тканині з наступним поступовим вивільненням та утилізацією складових елементів без ризику токсичного ураження тканини високоактивними продуктами ПОЛ.
3. Існують деякі статеві, вікові та сезонні коливання у системі забезпечення АО гомеостазу в організмі, активним елементом якої є ТФ та його димери. Це - підвищений рівень у тканинах самиць; ускладнена доступність з віком внутрішніх резервів ТФ; посилене функціонування редокс-системи ТФ поряд зі зменшенням вмістом його в тканинах у зимовий період.
4. Фізіологічний механізм функціонування ТФ в організмі, його основний елемент - перерозподіл внутрішніх резервів ТФ, а також економна його витрата. У звичайних умовах рівень ТФ має тканинну специфіку, адекватну метаболічній активності органу.

5. Дія на організм ксенобіотиків ароматичного ряду виводить з рівноваги систему забезпечення АО гомеостазу, для відновлення якого потрібне додаткове надходження вітаміну Є в організм з їшею.
6. Іонізуюче випромінювання в залежності від дози викликає суттєві зміни в інтенсивності ПОЛ; мобілізацію неферментативних АО, що у подальшому може приводити до порушень у системі регуляції АО гомеостазу.
7. Неіонізуючі випромінювання викликають мобілізацію внутрішніх ресурсів жиророзчинних вітамінів, що може бути елементом підвищення адаптаційних можливостей організму.
8. Вживання вітаміну Є перед початком дії шкідливого фактора дозволяє у більшості випадків значно послабити порушення у обміні речовин, які виникають внаслідок дії фактора.
9. Вживання комплексних препаратів (імуностимулятора настою ехінацеї пурпурової у комбінації з жиророзчинними вітамінами) дозволяє не лише попередити тяжкі зміни, які виникають внаслідок дії шкідливих факторів, але й впливати на ефективність дії ліків при терапії різних хвороб.

ОСНОВНІ МАТЕРІАЛИ ДИСЕРТАЦІЇ ОПУБЛІКОВАНІ В РОБОТАХ:

1. Паранич А.В. Влияние алиментарных факторов и инсулина на содержание α -токоферола в органах молодых белых крыс // Физиол. журн.-1986.- Т.32, №3.- С.303-309.
2. Паранич А.В. Зависимость распределения витамина Е в крови и тканях белых крыс во второй половине онтогенеза от его содержания в корме и от введения инсулина//Физиол. журн.- 1986.- Т.32, №5.- С.559-564.
3. Паранич А.В., Солошенко Э.Н. Определение витамина Е (токоферола) в сыворотке крови больных лекарственной болезнью// Лаб. дело.- 1987.- №9.- С.-682-685.
4. Солошенко Э.Н., Паранич А.В. О патогенетическом значении снижения содержания α -токоферола при лекарственной болезни// Вестник дерматологии и венерологии.- 1987.- №9.- С.14-16.
5. Паранич А.В., Паранич В.В. Взаимосвязь содержания витамина Е в органах крыс, активности ферментов в плазме крови и влияние на эти показатели инсулина // Ред. журн. Вопросы питания. Деп. в ВИНТИ №249-В87 от 12.01.87.
6. Паранич А.В., Погожих Н.И. Связь свободно-радикальных процессов с содержанием витамина Е в печени и надпочечниках белых крыс разного возраста // Физиол. журн.-1987.- Т.33, №6.- С.75-77.
7. Горшков Г.И., Паранич А.В., Погожих Н.И., Киритопуло В.Г. Влияние витамина Е и инсулина на свободнорадикальные процессы в печени и надпочечниках // Биологические основы интенсивного животноводства. Белгород, 1988.- С.117-124.
8. Дуденко Н.В., Кривко Н.П., Паранич А.В., Павлоцкая А.Ф. Исследование обеспеченности учащихся школ, ПТУ и студентов витамином С в разные периоды года // Гигиена и санитария.-

1988.-N11.- С.20-21.

9. Мавров И.Н., Гончаренко М.С., Паранич А.В. О роли жирорастворимых витаминов в развитии псориаза // Врачебное дело.- 1989.- N2.- С.76-78.
10. Паранич А.В., Чайкина Л.А., Ионов И.А. Особенности состава флюоресцирующих липопигментов печени и мозга крыс разного возраста // Физиол. журн.-1989.- Т.35, N5.- С.37-42.
11. Дуденко Н.В., Кривко Н.П., Паранич А.В., Павлючкая Л.Ф. О соответствии расчетного содержания витаминов С, В₁, В₂ в рационах учащихся школ и ПТУ фактическому в различные сезоны года//Вопросы питания.-1989.-N 8.-С.55-58.
12. Ромоданова Э.А., Паранич А.В., Чайкина Л.А. Влияние хронического действия электростатического поля на некоторые биохимические показатели тканей//Физиол. журн.-1990.-Т.36, N 3.-С.30-34.
13. Паранич А.В., Чайкина Л.А. Влияние алиментарных факторов на образование первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов//Физиол. журн.-1990.-Т.36, N 6.-С.51-55.
14. Паранич А.В., Чайкина Л.А., Шарков С.В. Радиационно-индуцированное перекисное окисление липидов, рыбная диета и модуляция эффектов витамином Е//Радиобиология.-1990.-Т.30, вып.6.-С.808-813.
15. Паранич А.В., Бреславец И.Н., Кожемякина Т.В., Черникова Е.Ю. Влияние инсулина на перекисное окисление липидов на фоне различных доз витамина Е в корме крыс разного возраста//Ред. журн. Вопросы мед. химии. Деп. в ВИНТИ N 5474-В от 24.10.90.
16. Паранич А.В., Ромоданова Э.А., Чайкина Л.А. Адаптационные изменения перекисного окисления липидов в условиях хронич-

- ческого действия электростатического поля//Физиол. журн.- 1991.-Т.37, № 2.-С.113-116.
17. Паранич А.В., Чайкина Л.А. Возрастные особенности содержания витаминов токоферола в сердце и печени крыс разного возраста в норме и при ишемии этих органов. *In vitro*//Физиол. журн.-1991.-Т.37, № 5.-С.16-19.
18. Клепиков Э.Н., Паранич А.В., Калимков К.К. Особенности перекисного окисления липидов у больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза//Врачебное дело.-1991.-№ 10.-С.103-104.
19. Паранич А.В., Черникова О.В. Вікові особливості вмісту тригліцеридів, вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів та α -токоферолу в тканинах самок щурів//Физиол. журн.-1992.-Т.38, № 3.-С.85-89.
20. Паранич А.В., Чайкина Л.А. О перераспределении алиментарного витамина Е в тканях облученных крыс//Радиобиология.- 1992.-Т.32, вып.3.-С.425-428.
21. Паранич А.В., Шейкин В.И., Годой Э.Х.Т., Гутierrez Бустамайте Х.К. Состояние перекисного окисления липидов после ультрафиолетового облучения крови и защитное действие токоферола ацетата//Врачебное дело.-1992.-№ 5.-С.57-61.
22. Паранич А.В., Кожемякина И.И., Бреславец Т.В., Черникова Е.В. Влияние витамина Е корма на содержание α -токоферола и продуктов перекисного окисления липидов в крови и органах самок крыс разного возраста//Биохимия и физиология возрастного развития: Сб. науч. тр. Киев: Наукова думка, 1992.-С.324-332.
23. Чайкина Л.А., Паранич А.В., Дорогина И.Б. Индуцированное γ -излучением накопление флуоресцирующих липо пигментов у

молодых и старых крыс// там же, -С.339-346.

- 24.Паранич А.В., де Консесао А., Бугай Е.В., Копылов А.В. О роли жирорастворимых витаминов А и Е в профилактике биологических эффектов ионизирующего излучения в различных тканях крыс//Радиобиология.-1992.-Т.32,вып.5.-С.743-750.
- 25.Паранич А.В., Чайкина Л.А., Алексеев С.М., Тарабрин М.Б. Изучение флуоресцирующих продуктов взаимодействия α -токоферола с альдегидами//Ред.журн. Вопросы мед.химии. Деп. в ВИНТИ N 3740-В. от 31.12.92.
- 26.Паранич А.В., Копылов А.В., Гугало В.П., Назарец В.В. Антиокислительная активность гомогенатов и липидов, выделенных из интактных и ишемизированных тканей//Ред.журн.Вопросы мед.химии. Деп. в ВИНТИ N 3738-В. от 31.12.92.
- 27.Паранич А.В., Чайкина Л.А. К вопросу о механизме свободно-радикального окисления, индуцированного ионизирующей радиацией//Ред.журн. Биофизика. Деп. в ВИНТИ N3625-В92.от 22.12.92.
- 28.Паранич А.В., Чайкина Л.А. Влияние алиментарного витамина Е на сезонные колебания уровня флуоресцирующих липопигментов в тканях облученных крыс//Радиобиология.-1993.-Т.33, вып.1.-С.49-54.
- 29.Параніч А.В., Шник О.С. Захисний ефект вітаміну Е при тотальній ішемії ізольованих органів щурів//Физиол.журн.-1993.-Т.39, N 1.-С.97-101.
- 30.Параніч А.В., Олексеев С.М., Тарабрін М.Б., Годону Н., Савченко Г.В., Траоре М. Порівняльна ефективність масляної та водорозчинної форми α -токоферолу як радіопротекторів// Физиол.журн.-1993.-Т.39, N 2-3.-С.89-91.
- 31.Параніч А.В., Олексеев С.М., Тарабрін М.Б., Годону Н., Са-

вченко Г.В., Ортіс А. Дослідження ефективності різних лікарських форми α -токоферолу// там же.-С.91-93.

- 32.Параніч А.В., Ромоданова Е.О., Пашинська В.О. Зміна деяких фізіологічних параметрів у організмі зрілих щурів під впливом електростатичного поля//Физиол.журн.-1993.-Т.39, № 4.- С.94-97.
- 33.Паранич Л.М., Паранич А.В., Василенко Н.М., Бугай Е.В. Действие нитробензола и его хлорпроизводных на некоторые показатели антиокислительного гомеостаза в тканях крыс// Бюлл.эксп.биол. и мед.-1993.-№ 10.-С.402-405.
- 34.Паранич А.В., Почерняева В.Ф., Дубинская Г.М., Мищенко В. П., Миронова Н.Г., Гугало В.П., Назарец В.В. Изучение влияния предполагаемых радиопротекторов на состояние редокс-системы витамина Е в тканях облученных крыс//Радиационная биология.Радиозкология.-1993.-Т.33, вып.2(5).-С.653-657.
- 35.Параніч А.В., Параніч А.І., Бугай О.В., Ортіс А.Ф.Т. Захисна дія вітаміну Е при гострому введенні нитробензолу та його хлорпохідних у шлунок щурів//Фізіол.журн.-1994.-Т.40, № 1.-С.94-100.
- 36.Параніч А.В.,Параніч А.І.,Василенко Н.М.,Бугай О.В.,Бутенко Л.В.,Сиса І.В.,Ортіс Т.А.Ф. Вплив нитробензолу та його хлорпохідних на антиокислювальний гомеостаз//Фізіол.журн.-1994.-Т.40, № 2.-С.82-87.
- 37.Паранич А.В., Копылов А.В., Диарра Амиду, Никипелая О.Г., Деречей М.В. Возрастные особенности антиокислительной активности тканей и тканевых липидов крыс//Проблемы старения и долголетия.-1994.-Т.4, № 2.-С.168-177.
- 38.Паранич А.В.,Чайкина Л.А.,Шигалова Н.Н.,Почерняева В.Ф., Мищенко В.П.,Дубинская Г.М.,Назарец В.В.,Гугало В.П. Изу-

чение радиопротекторных свойств некоторых лекарственных препаратов по изменению уровня продуктов радиоиндуцированного ПОЛ в тканях крыс//Ред.журн. Биофизика. Деп. в ВИНТИМ N 817-В95 от 24.03.95. Биофизика.-1995.-Т.40, вып.3.-С.697-698.

39.Параніч А.В., Копилов А.В., Діарра Амідю, Нікіпела О.Г.

Антиокислювальна активність тканин і ліпідів у щурів різного віку//Фізіол.журн.-1995.-Т.41, N 1-2.-С.29-35.

40.Gorbenko N., Poltorak V., Pivovarevich L., Gladkih A.,

Ovsyanikova T. and Paranich A. Angioprotective effect of novel antioxidant phensuccinal in streptozotocin-diabetic rats//Hormone and Metabolic Research.-1995.-Abstr.-Suppl. N 1.-P.47.

Паранич А.В. "Молекулярные и физиологические механизмы действия витамина Е". Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.13-физиология человека и животных. (Автор - доцент кафедры молекулярной и прикладной биологии радиофизического факультета ХГУ, к.б.н. (03.00.13-физиология человека и животных, 1985); 94 печатные работы). Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, Киев, 1996.

Защищено 54 научные работы, в которых описаны результаты исследований, выполненных на лабораторных животных, клиническом материале, а также модельных системах. Получены при помощи современных методов (ТСХ, ВЭЖХ, СФ) убедительные данные об уровне витамина Е и процессе ПОЛ. Определены тканевые и возрастные особенности регуляции АО гомеостаза в организме в норме, а также при действии химических и физических факторов. Показано, что на молекулярном уровне токоферол в физиологических условиях может образовывать лабильные комплексы с различными метаболитами и димерные формы. Этот механизм - способ экстренной детоксикации; депонирования витамина Е. Физиологический механизм - перераспределение внутренних ресурсов токоферола в организме, активным элементом его являются димерная и хинонная формы витамина Е. Paranych A. "The molecular and physiological mechanisms of vitamin E action". Thesis for a Doctor's degree of Biological Sciences (Autor: Docent (Kharkiv State University, Department of Molecular and Applied Biophysics), Candidate of Biology). The total number of publications includes 94 articles and 3 inventions).

The fifty-four presented scientific works contain the original results of investigation of the levels of liposoluble vitamins (A, E and karotene), metabolites of vitamine E, intensivity of peroxidation processes, and antioxidative activity. The Wistar rats (1,3,12,24 months old), clinical material and model systems were investigated. The ten tissues of rats were used. The change of parameters of age and tissue peculiarities were studied at normal conditions and during the action of chemical and physical factors. It was shown that the tocopherol at molecular leveas at physiological conditions, may make the labile complexes with metabolites of POL, and its dimers. It is the mechanism of detoxication, and accumulation of vitamin E and other substrates. The physiological mechanism is the active transport of the internal vitamin E content. The active components of this mechanism are the dimers and chinone forms of tocopherol. Vitamin E and its combinations with other drugs (for example, echinacea purpurea) may be used for the protection of an organism against the chemical and physical factors, and internal pathology.

Key words: α -tocopherol, tocopherols dimer, liposoluble vitamins, peroxidation of lipids, antioxidative activity, age, physical factors, xenobiotics, radioprotectors

Ключові слова: α -токоферол, димери токоферолу, жиророзчинні вітаміни, перекисне окислення ліпідів, антиокислювальна активність, тканини, вік, фізичні фактори, ксенобіотики, радіопротектори

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АО - антиокислявальний
- АОА - антиокислявальна активність
- ВЭЖХ - високоефективна рідинна хроматографія
- ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія
- ДК - дієнові кон'югати
- ИДА - малоновий діальдегід (продукти, що реагують з ТБК)
- НБ - нітробензол
- НВЧ - надвисока частота
- ОДК - оксодієнові кон'югати
- ОНХБ - о-нітрохлорбензол
- ОТФ - димери токоферолу
- ПНЖК - поліненасичені жирні кислоти
- ПНХБ - п-нітрохлорбензол
- ПОЛ - перекисне окислення ліпідів
- ТК - тіобарбітурова кислота
- ТК - триєнові кон'югати
- ТСХ - тонкошарова хроматографія
- ТФ - токоферол
- ТФХ - токоферилхінон
- СФ - спектрофотометрія

Друк.арк.3. Обл.-вид.арк.2,4. Формат паперу 60х84/16. Тираж 100 прим.
Зам.12/69-96.

Друкарня ХВУ

436795

AB 35.016