

Lundberg K.C., Humphries K.M., et al. Oxidative modification and inactivation of the proteasome during coronary occlusion/reperfusion // The Journal of Biological Chemistry. – 2001. – №32. – P. 30057–30063. 8. Gardner P.R., Fridovich I. Superoxide sensitivity of Escherichia coli 6-phosphogluconate dehydratase // J. Biol. Chem. – 1991. – №266. – P. 1478–1483. 9. Davies K.J.A. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I General aspects // J. Biol. Chem. – 1987. – №162. – P. 9895–9901. 10. Stadtman E.R. Oxidation of proteins by mixed-function oxidation systems: implication in protein turnover, aging and neutrophil function // Trends Biochem. Sci. – 1986. – №11. – P. 11–12. 11. Grune T., Merker K., Sandig G., Devise K. J. Selective degradation of oxidatively modified protein substrates by the proteasome // Biochem Biophys Res Commun. – 2003. – №305. – P. 709–718. 12. Carrad G., Dieu M., Toussaint R.O., Friguet B. Impact of ageing on proteasome structure and function in human lymphocytes // IJBCB. – 2003. – №3. – P. 728–739. 13. Cooke M. S., Evans M. D., Dizdaroglu M., Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease // The FASEB Journal. – 2003. – Vol.17. – P. 1195–1214. 14. Dizdaroglu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA // Free radical biology

and medicine. – 1991. – Vol.10. – P. 225–242. 15. Epe B. DNA damage profiles induced by oxidizing agents // The FASEB Journal. – 1997. – Vol.2. – P. 222–240. 16. Epe B., Hegler J. Oxidative DNA damage: endonuclease fingerprinting // Nucleic Acids Res. – 1999. – Vol.3. – P. 458–469. 17. Cadet J., Berger M., Douki T., Ravanat J. L. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol.86. – P. 8764–8797. 18. Wiseman H., Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer // Biochem. J. – 1996. – Vol.1. – P. 313–314. 19. Beckman K.B., Ames B.N. Oxidative Decay of DNA // Journal of Biological Chemistry. – 1997. – Vol. 272. – № 32. – P. 19633–19636. 20. Halliwell B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies? How far can we come? // Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol.72. – P. 1082–1087. 21. Hamilton M.L., Van Remmen H., Drake J.A., et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? // PNAS. – 2001. – Vol.98. – №18. – P. 10469–10474. 22. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA // Nature. – 1993. – Vol.362. – P. 709–715.

Надійшла до редколегії 27.12.07

УДК 615.9

І. Бєлінська, канд. біол. наук,
Т. Рибальченко, канд. біол. наук,
В. Козкозєй, д-р хімії, наук,
О. Нєстерова, канд. хімії, наук

ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХЛОРИДНОГО КОМПЛЕКСУ CU/ZN З ЕТИЛЕНДІАМІНОМ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ PER OS

Встановлено, що параметри гострої токсичності хлоридного комплексу Cu/Zn з етилендіаміном при введенні per os становлять: доза 1000 мг/кг є летальною для щурів; доза 250 мг/кг – максимально переносима доза, при якій жодна з тварин не загинула; LD₅₀, доза, при якій загинуло 50% дослідних тварин, становить 831 мг/кг.

Toxicological parameters after per os single dose injection of chloride complex Cu/Zn with ethylenediamine [Cu(en)₂ZnCl₄]-dmsol have been studied. The dose 1000 mg per kg is lethal for rats, the dose 250 mg per kg is maximal non lethal dose, LD₅₀ (lethal dose for 50% of animals) is 831 mg per kg.

Метою доклінічних токсикологічних досліджень фармакологічної речовини є встановлення характеру і вираженості її пошкоджуючої дії на організм експериментальних тварин та оцінка її безпеки. Гостра токсичність – це шкідлива дія речовини, яка проявляється після однократного застосування або повторного введення через короткі інтервали (не більше 6 годин) протягом доби. Визначення токсичних властивостей хімічних сполук як потенційних терапевтичних засобів, є важливим та відповідальним етапом доклінічних досліджень, так як від цього залежить вибір лікувальних доз, режиму лікування, стратегії та ефективності терапії [2].

В попередніх дослідженнях встановлено, що гетерополіядерні комплекси Cu/Co з діетаноламіном проявляють мембранотропну активність, взаємодіють з природними і штучними моношаровими та бішаровими мембранами, змінюють активність мембранозв'язаних ферментів гепатоцитів, проявляють гальмівну дію на об'ємну швидкість секреції жовчі печінкою [7, 8]. Гетерополіядерні комплекси Cu/Zn з етилендіаміном проявляють антифібровірусні, антимікробні і фунгіцидні властивості [9, 10], що обумовлює їх вивчення для розробки антибіотиків і протівірусних препаратів.

Найбільш зручним та нетравматичним способом використання лікувальних засобів як для пацієнтів, так і для лікарів, є їх введення per os, що дає змогу проводити лікування амбулаторно. Тому метою даного дослідження було визначення показників гострої токсичності хлоридного комплексу Cu/Zn з етилендіаміном (PO39) при введенні per os.

Об'єкт та методи досліджень. Комплекс [Cu(en)₂ZnCl₄]-dmsol (en – етилендіамін, dmsol – диметилсульфоксид) (PO39) був синтезований в лабораторії "Біологічно активні речовини" хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шев-

ченка за методикою [6]. Досліди проведені на білих безпородних щурах-самцях з розплідника віварію біологічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію при нормальному світловому дні. Досліджували діапазон доз, абсолютна величина яких за логарифмічною шкалою відрізнялась з інтервалом 0,1, за методикою Прозоровського [5]. Комплекс Cu/Zn розчиняли у дистильованій воді і вводили зондом через рот. За тваринами спостерігали протягом 10 діб при дослідженні низьких доз, а при дозах 631 мг/кг і 831 мг/кг – 14 діб. Відмічали вживання води і їжі тваринами, активність, зовнішній вигляд, особливості поведінки.

Результати досліджень та їх обговорення. Комплекс Cu/Zn при введенні per os добре переносився тваринами. Після введення досліджуваної речовини спостерігається незначне зниження активності тварин, примруження очей, зменшення поглинання їжі, що зникало через одну-дві доби, після введення. Загибель тварин відбувалась протягом першої доби після введення. Тварини, які залишалися жити, з часом виглядали без зовнішніх ознак токсичної дії досліджуваної речовини.

Як видно з таблиці 1, доза 1000 мг/кг є летальною для всіх тварин при введенні per os. Доза 250 мг/кг – максимально переносимою, при якій жодна з тварин не загинула. LD₅₀, яку визначали на підставі табличних даних при співставленні результатів "через дві дози на третю" за методикою Прозоровського [5], становила 831±338 мг/кг. Проведені додаткові дослідження з метою уточнення LD₅₀, в яких 6 щурам була введена доза 831 мг/кг, показали, що із 6 щурів три загинуло протягом першої доби після введення. Три щури залишалися жити протягом 14 діб без ознак токсичного впливу речовини. Таким чином, LD₅₀ гетерополіядерного комплексу Cu/Zn з етилендіаміном становить 831 мг/кг.

Таблиця 1. Залежність загибелі нелінійних білих щурів від величини введеної дози (мг/кг маси тварини) хлоридного комплексу Cu/Zn з етилендіаміном (PO39) при введенні per os

Доза, мг/кг	200 мг/кг	250 мг/кг	317 мг/кг	398 мг/кг	501 мг/кг	631 мг/кг	794 мг/кг	831 мг/кг	1000 мг/кг
Кількість тварин у досліді	3	3	8	3	3	8	8	6	4
Кількість тварин, які загинули	0	0	1	1	1	2	2	3	4

Напівлетальна доза різних сполук міді (II) при введенні per os щурам складає: для хлориду – 140 мг/кг, карбонату – 159 мг/кг, сульфату – 500 мг/кг, ацетату – 710 мг/кг, нітрату – 940 мг/кг [1], для сполук цинку, наприклад етилен-бісдитіокарбамат цинку – 1900 ± 237 мг/кг [4], для хлориду цинку – 6,5 мг/кг [3]. Для етилендіаміну, який входить до складу гетерополіядерного комплексу, напівлетальна доза при введенні в шлунок складає 500 мг/кг [4]. Виходячи з цих даних комплекс Cu/Zn відноситься до помірно небезпечних речовин (III клас токсичності) і добре переноситься тваринами при введенні per os, навіть у високих дозах.

Порівняльні дослідження, проведені Григор'євою з співавторами [3], показали, що для комплексів перехідних металів Fe (III), Zn (II), Mn (II), Cu (II), Cr (III) з N-2,3-діметилфенілантраніловою кислотою показники гострої токсичності зменшуються в ряду сполук: йонні форми металів > прості солі > комплекси металів з амінокарбоною кислотою. На думку авторів, ці дані не слід вважати таким, що обмежуються дослідженими координаційними сполуками з конкретним лігандом. Токсикологічні переваги, наприклад, амінокислотних комплексів перехідних металів (а також комплексів з деякими іншими органічними кислотами – лимонною, фумаровою, молочною) обумовили використання їх як фармакологічних агентів.

Це дозволяє розцінювати комплексоутворення як перспективний системний шлях до підвищення нешкідливості мікроелементів та обумовлює фармакотерапевтичні переваги їх застосування у вигляді координаційних сполук та їх композицій.

Висновки. Дослідження гострої токсичності гетерополіядерного комплексу Cu/Zn при введенні per os показало, що доза 1000 мг/кг є летальною для всіх тварин, доза 250 мг/кг – максимально переносимою дозою, при якій жодна з тварин не загинула, LD₅₀ становить 831 мг/кг. Ці показники значно менші в порівнянні з показниками гострої токсичності простих солей міді і

цинку [1,3], що свідчить про їх перевагу при фармакологічному використанні.

1. Антонович Е.А., Подрушняк А.Е., Щуцкая Т.А. Токсичность меди и ее соединений. Сообщение первое // Совр. Пробл. Токсикол. – 1999. – №3. – 4-13.
2. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // В кн. "Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ". – Москва, 2000. – 398 с.
3. Григор'єва Г.С., Киричок Л.М., Конахович Н.Ф. та ін. Комплексоутворення як спосіб підвищення нешкідливості сполук мікроелементів // Современные проблемы токсикологии – 1998. – №1. – С. 21-24.
4. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. – М. "Медицина", 1977. – 240 с.
5. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты // Токсикологический вестник. – 1998. – № 1. – С. 28–32.
6. Скопенко В.В., Бойко А.Л., Козей В.М., Поліщук В.П., Прима О.В., Петрусенко С.Р., Будзанівська І.Г. Патент України № 48544 А, C01G 1/00, Бюл. № 8, 2002.
7. Філінська О.М., Бичко А.В., Рибальченко Т.В., Кулинич К.Є. Зміна властивостей ліпідного бішару під впливом складових гетерополіядерних Cu(II)/Co(III) сполук з діетаноламіном // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Збір. наук. праць. – 2005. – Вип. 6 (69). – С. 84–93.
8. Філінська О.М., Рибальченко Т.В., Островська Г.В., Козей В.М., Маханькова В.Г., Яблонська С.В., Лозовий В.П., Рибальченко В.К. Екто-АТФаза та Mg²⁺, Ca²⁺-АТФаза активності плазматичних мембран гепатоцитів щурів за умов дії гетерополіядерних Cu(II)/Co(III) комплексів з діетаноламіном // Доповіді НАН України. – 2006. – № 3. – С. 173–175.
9. Яворська Н., Фурзікова Т., Нестерова О., Позур В. Антимікробні властивості новосинтезованих гетеробіметалевих Cu/M (M=Zn, Cd) комплексів з етилендіаміном // Вісник КУ: Біологія. – 2006. – №47-48. – С. 45–47.
10. Kharina A.V., Polischuk V.P. and Nesterova O.V. Antiphytoviral activity of heterometallic copper containing amine complexes // Archives of Phytopathology and Plant Protection. – 2004. – V.37. – pp. 299–306.

Надійшла до редакції 28.12.07

УДК 573.2

Л. Бучацький, д-р біол. наук,
В. Щербик, наук. співроб.

ВИРОДЖЕНІСТЬ ГЕНЕТИЧНОГО КОДУ У ЧОТИРИВИМІРНОМУ РІМАНОВИМУ ПРОСТОРІ МАТРИЧНОЇ РНК

Розглянута модель перетворення триплета матричної РНК в амінокислоту генетичного коду. Показано, що виродженість генетичного коду пов'язана з обмеженістю числа незалежних компонент тензора кривизни чотиривимірного ріманового простору.

The model of triplet transformation of matrix RNA into amino acid of the genetic code is considered. Is shown, that the genetic code degeneration is connected with limitation number of independent component of curvature tensor of four-dimensional Riemann space.

Вступ. Відомо, що генетичний код, який виражає залежність амінокислот від триплетів мРНК, вироджений [1]. Це означає, що амінокислоти генетичного коду, окрім метіоніну і тріптофану, кодуються більш, ніж двома триплетами. За амінокислотною послідовністю неможливо однозначно відновити послідовність триплетів кодуючої мРНК.

В даний час причина виродженості генетичного коду невідома.

У більшості робіт, присвяченим походженню генетичного коду [2, 3] використовується інформація про відповідність амінокислот триплетам мРНК. У роботах по теорії еволюції генетичного коду [4, 5] розглядаються різні схеми перетворення амінокислот на основі групових перетво-