

Резюме

Линчак О.В., Харчук І.В., Карпезо Н.О., Островська Г.В., Рибальченко В.К. *Стан слизової оболонки тонкої кишки щурів після впливу похідного малеїміду.*

Досліджено вплив похідного малеїміду 1-(4-Сі-бензил)-3-Сі-4-(СF₃-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діону (МІ-1) на морфо-функціональний стан слизової оболонки тонкої кишки щурів. Встановлено, що дане похідне малеїміду не викликає деструктивних змін у слизовій оболонці тонкої кишки у жодній з використаних доз. Проте у дозі 0,027 мг/кг та 2,7 мг/кг МІ-1 викликає пригнічення функціональної активності епітеліоцитів, яке компенсується за рахунок збільшення їх кількості, що призводить до видовження ворсинок. При дії похідного малеїміду у дозі 2,7 мг/кг спостерігається зниження проліферативної активності у криптах слизової оболонки тонкої кишки.

Ключові слова: похідне малеїміду, тонка кишка, слизова оболонка, епітеліоцити.

Резюме

Линчак О.В., Харчук І.В., Карпезо Н.А., Островская Г.В., Рибальченко В.К. *Состояние слизистой оболочки тонкой кишки крыс после воздействия производного малеимида.*

Исследовано влияние производного малеимида 1-(4-Сі-бензил)-3-Сі-4-(СF₃-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діона (МІ-1) на морфо-функціональное состояние слизистой оболочки тонкой кишки крыс. Установлено, что данное производное малеимида не вызывает деструктивных изменений в слизистой оболочке тонкого кишечника ни в одной из использованных доз. Но в дозе 0,027 мг/кг и 2,7 мг/кг МІ-1 вызывает подавление функциональной активности эпителиоцитов, что компенсируется за счет увеличения их количества, приводящего к удлинению ворсинок. При действии малеимида в дозе 2,7 мг/кг наблюдается понижение пролиферативной активности в криптах слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: производное малеимида, тонкая кишка, слизистая оболочка, эпителиоциты.

Summary

Lynchak O.V., Kharchuk I.V., Karpezo N.O., Ostrovska G.V., Rybalchenko V.K. *State of mucous coat of the small intestine under the maleimide derivate action.*

There were investigated the influence of maleimide derivate 1-(4-Ci-benzy)-3-Ci-4-(CF₃-phenylamino)-1H-pyrrol-2,5-dione (MI-1) on the morpho-functional state of the mucous coat of the rat small intestine. It was determined, that this maleimide derivate doesn't cause destructive changes in the mucous coat of the small intestine in all of used doses. But in doses 0,027 mg/kg and 2,7 mg/kg MI-1 provokes decreasing of functional activity of epithelicytes, that compensate by increasing of their number and elongation of the villi. Under the maleimide derivate action in dose 2,7 mg/kg there is decreasing of proliferation in the crypts of the small intestine mucous coat.

Key words: maleimide derivate, small intestine, mucous coat, epithelicytes.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М.Смірнов

УДК 616.821.354.18.02

АНТИСТРЕСОВІ ВЛАСТИВОСТІ ПІРАМІДАЛЬНИХ СТРУКТУР

Вол.І. Малюк, М.О. Яцюта, В.К. Рибальченко, Вік.І. Малюк, Г.Г.Репецька, М.В. Макаренко, І.В. Малюк

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Стреси супроводжують людину протягом усього життя. Поряд з індивідуальним, суспільне життя також приносить стресові ситуації - війни, голодомори, пошесті, неврожаї з наступними голодуваннями, порочні соціальні умови (рабство, кріпосне право, комунізм, фашизм, расизм), стихійні лиха. Стрес викликає розмаїття змін в організмі людини і тварин - фізіологічних, біохімічних, психологічних, клінічних тощо. Для документації наявності стресу і можливого впливу на нього дослідники обирають певні маркери цього стану. У більшості досліджень використовуються біохімічні маркери. Вплив стресу на організм залежить від рівня або дози стресорного впливу. Результатом такого впливу є загальна фізіолого-біохімічна закономірність - малі дози стимулюють, а великі - пригнічують процеси метаболізму. Загалом, нормальне життя включає періодичні помірні стреси.

З настанням епохи індустріалізації ситуація почала погіршуватися. Інтенсифікація праці, особливо із впровадженням конвеєрної системи, посилення конкуренції, поява нових засобів комунікації (телефон, радіо, телебачення, Інтернет, мобільний зв'язок) і транспорту та ін. призвело до різкого прискорення темпу життя. Організм людини не може пристосуватися до цих змін повною мірою. У другій половині 20 ст., як наслідок стресів, на перший план виступили депресії і катастрофічне падіння моралі. У цей період були створені психотропні препарати (транквілізатори, нейролептики, антидепресанти тощо),

які дозволили полегшити стан психічних хворих і багатьох людей, які перебували в стресовому стані (особливо з депресіями). За допомогою цих засобів в багатьох випадках вдавалося контролювати психічний стан і змінювати його в бажаному напрямку, тому на них покладали великі надії. Але більш тривалий досвід їх застосування показав, що вони викликають побічні ефекти, нерідко досить серйозні (історія з транквілізатором талідомідом, який виявився потужним тератогеном, була однією з "перших ластівок", але далеко не останньою). Це одна з причин, чому в останні десятиріччя активізувалися пошуки немедикаментозних засобів боротьби зі стресом. Одним з перспективних напрямків таких пошуків є вивчення антистресових властивостей пірамідальних структур.

Дослідниками пірамід накопичено багато свідчень про те, що простір усередині великої піраміди та її менших копій посилює, інтенсифікує та/або генерує енергію електромагнітного спектру, а також, ймовірно, інші форми та ступені так званої "універсальної енергії" [1]. Було вивчено вплив цієї "енергії пірамід" на тверді тіла, рідини, рослини, тварин і на людей, які дали згоду на це. У ході цих досліджень було виявлено, зокрема, що у пірамідах швидше ростуть рослини, загоюються гематоми та опіки, довше зберігається молоко, підвищується життєвий тонус людей [2]. Повідомлення про те, що "енергія пірамід" сприяє релаксації, є дуже важливими у наш час цивілізації та модернізації, коли стресу в житті уникнути неможливо. У конкурентному світі сучасних технологій розумовий та емоційний стрес став неодмінною частиною нашого життя з негативним впливом на фізичне і розумове здоров'я.

Стрес викликає зростання рівнів глюкокортикоїдів. Високий рівень глюкокортикоїдів зменшує в крові вміст відновленого глутатіону (GSH), активність глутатіонпероксидази (GSH-Px) і активність супероксиддисмутази (SOD) в еритроцитах щурів [3]. Емоційний стрес збільшує в плазмі крові вміст малондіальдегіду (MDA), а плазмові рівні MDA прямо корелюють з інтенсивністю емоційного стресу у людей [4]. MDA - це продукт пошкодження поліненасичених жирних кислот актив-

ними формами кисню (АФК). АФК викликають оксидативні пошкодження макромолекул [5]. Хімічні сполуки, які здатні до генерації потенційно "отруйних" вільних кисневих радикалів, називають прооксидантами. З іншого боку, сполуки і реакції, що гальмують утворення радикалів або протидіють їм, називають антиоксидантами. Деякі з важливих антиоксидантів включають GSH, GSH-Px і SOD. В нормальних клітинах існує належний баланс між прооксидантами і антиоксидантами. Проте, цей баланс може зсуватися в бік прооксидантів. Цей стан, який називають оксидативним стресом, може призвести до серйозного пошкодження клітин, якщо стрес сильний або тривалий. Оксидативний стрес залучений в етіопатогенез різноманітних хвороб людини [6-9].

Незважаючи на численність оснований на спостереженнях і досвіді повідомлень про роль застосування пірамід у боротьбі зі стресом, наукові дослідження на підтвердження цього ще нечисленні. Дослідження показали, що поле всередині піраміди може відігравати антистресову роль, захищаючи нейрони гіпокампу від викликаного стресом атрофії [10]. Є повідомлення, що розміщення у піраміді дорослих самиць щурів Wistar зменшує стрес, оксидативний стрес та збільшує у них антистресовий захист [11].

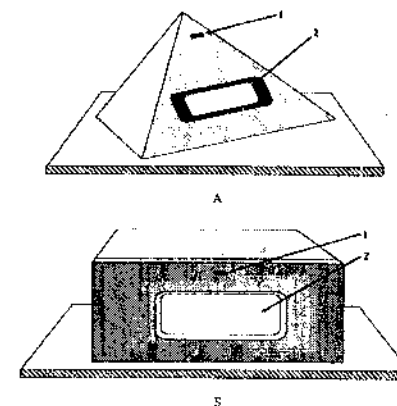


Рисунок 1. Пірамідальна (А) і квадратна (Б) скрині для розміщення щурів при вивченні дії стресу. 1 - отвір для вентиляції, 2 - вікно для спостереження за тваринами.

На рис. 1 зображені типові конструкції експериментальної піраміди і квадратної скрині для розміщення піддослідних тварин (щурів). Для експериментального відтворення стресу часто використовують рухове обмеження (РО) тварин. Цих стресованих тварин (РО) порівнювали з щурами, що утримували в звичайних умовах віварію - нормальний контроль (НК), з тваринами, яких тримали в клітці-обмежувачі, який ставили в піраміду (РП), і з тваринами, яких поміщали в обмежувач, який ставили в квадратну скриню (РК). На рис. 2, 3 показані результати таких досліджень [55].

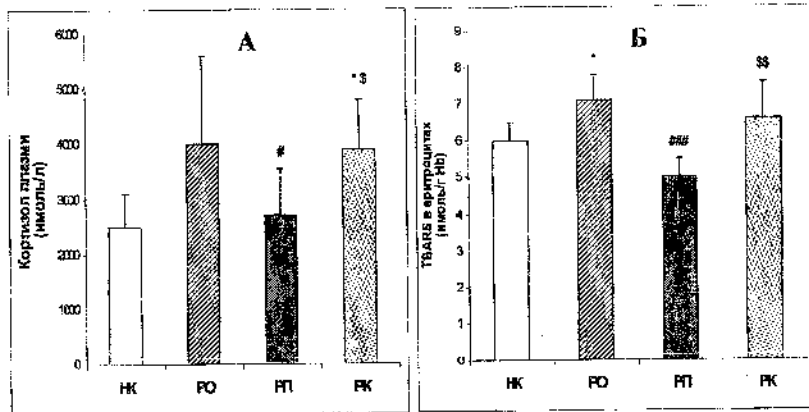


Рисунок 2. Антистресовий ефект експозиції в піраміді на плазмовий рівень кортизолу (А) і вміст TBARS в еритроцитах (Б) у дорослих самиць щурів Вістар в порівнянні із контрольними. НК, нормальний контроль; РО, контроль з руховим обмеженням; РП, обмеження в піраміді; РК, обмеження в квадратній скрині. ** - $P < 0,01$ * - $P < 0,05$ проти НК; # - $P < 0,05$ проти РО; \$ - $P < 0,05$ проти РП (ANOVA).

Для оцінки вмісту MDA був використаний показник TBARS - вміст субстанцій, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Як видно з рис. 2, 3 зафіксовані біохімічні зміни, характерні для подовженого стресу. До них належить підвищення рівня в крові кортизолу, що свідчило про функціональне напруження системи "гіпоталамус-гіпофіз-наднирники"; збільшення вмісту малондіальдегіду (MDA) внаслідок активації перекисного окислення ліпідів; зменшення вмісту відновленого глутатіону (GSH) внаслідок його використання для антиоксидантного захисту;

зниження активності глутатіонпероксидази (GSH-Px) і супероксиддисмутази (SOD), що свідчило про ослаблення антиоксидантної системи. Експозиція в піраміді дозволила попередити або нівелювати більшість цих змін, а утримання в квадратній скрині однакового об'єму не дало такого ефекту, що підтвердило значення пірамідальної форми для антистресового ефекту.

Було висловлено припущення [23], що хронічний стрес справляє стимулюючий вплив на рівні гіпоталамусу, збільшуючи вміст інформаційної РНК (mRNA) кортикотропін-релізінгового фактору (CRF) у паравентрикулярному ядрі гіпоталамусу. Причиною зростання виділення CRF є порушення регуляції секреції кортикостерону [24]. Хронічний стрес також викликає зростання секреції адренкортикотропного гормону (ACTH) [25] і наступне збільшення рівня кортизолу плазми. Хоча очікувалося, що кортикостероїдний механізм зворотного зв'язку зменшить рівень mRNA для CRF, проте Лайтмен та Гарбуз [26] вважають, що цей ефект залежить від дози: і фізичні, і психологічні причини стресу викликають виражене та стабільно відтворюване збільшення рівня mRNA CRF, а це явище не можна попередити шляхом змін циркулюючих кортикостероїдів.

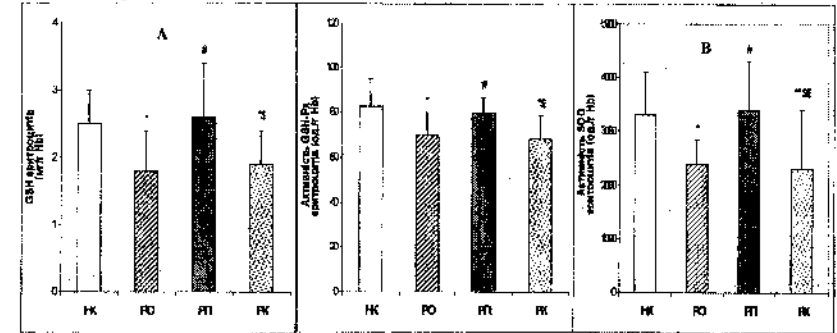


Рисунок 3. Антистресовий ефект експозиції в піраміді на вміст GSH (А), активність GSH-Px (Б) і на активність СОД в еритроцитах дорослих самиць щурів Вістар в порівнянні із контрольними. НК, нормальний контроль; РО, контроль з руховим обмеженням; РП, обмеження в піраміді; РК, обмеження в квадратній скрині. ** - $P < 0,01$ * - $P < 0,05$ проти НК; # - $P < 0,05$ проти РО; \$ - $P < 0,05$ проти РП (ANOVA).

Можна стверджувати, що в ході цих досліджень стрес, викликаний хронічним руховим обмеженням, активував вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (НРА), що спричинило (можливо, через механізм, описаний згаданими вище авторами) зростання рівня кортизолу плазми, який залишався підвищеним навіть через 15 діб. Поміщення у піраміду під час стресу, викликаного хронічним руховим обмеженням, попереджувало спричинену стресом гіперкортизолемію. Цього не спостерігалось під час поміщення у квадратну скриню, рівень кортизолу плазми щурів РК був близький до рівня, характерного для щурів РО. Ці результати показують, що форма піраміди відіграє роль антистресора та протидіє стресу, викликаному хронічним руховим обмеженням, на гормональному рівні.

Енергетичне поле всередині піраміди може діяти як антистресор [10], і, таким чином захищати нейрони гіпокампу від спричиненої стресом атрофії. Вважають, що перебування у піраміді переводить мозок до альфа-стану [27]. В електроенцефалограмах осіб, що медитували в пірамідах, альфа-хвилі були вищої частоти та амплітуди [28]. Численні волонтери засвідчили, що медитувати в піраміді було легше, ніж поза нею, вони почували себе більш умиротворено, розслаблено, менше відволікалися [29, 30]. Таким чином, шляхом сприяння релаксації та зменшення збудливості мозку, піраміда, можливо, через переведення ЦНС до альфа-стану, зменшує суб'єктивне сприйняття стресу щурами групи РП.

Хронічний стрес збільшує пероксидацію ліпідів плазми, гіпокампу, слизової оболонки кишечника щурів [31-33] та мозку мишей [34]. Є повідомлення, що під час хронічного стресу, викликаного руховим обмеженням, у ЦНС збільшується продукування АФК [35-40]. Деякі автори пов'язують це зі збільшенням рівня глюкокортикоїдів [35-37, 39], проте інші вважають причиною такого ефекту збільшений викид глутамату, спричинений хронічним руховим обмеженням. Так, під час цих досліджень, стрес, викликаний хронічним руховим обмеженням, можливо, призвів до збільшення позаклітинного глутамату, що спричинило збільшення оксидативного стресу ЦНС щурів групи РО.

Пов'язаний з цими змінами, зростає оксидативний стрес еритроцитів, які, циркулюючи, виконували роль "прибирачів метаболічного сміття" [41]. Тобто, група щурів РО мала значно більший TBARS (MDA) еритроцитів, ніж група НК.

Відсутність кореляції між кортизолом плазми та показниками оксидативного стресу може бути свідченням того, що зазначений процес є незалежним від кортизолу. Подібно до кортизолу плазми, TBARS еритроцитів щурів РП був близький до цього показника щурів групи НК: незважаючи на хронічний стрес від рухового обмеження щурів, розміщення тварин у піраміді захистило їх від шкідливого впливу стресу. Стрес призводить до зростання пероксидації ліпідів, проте розміщення у піраміді обмежило це зростання, перешкоджаючи збільшенню кортизолу плазми і, ймовірно, послаблюючи зростання рівня глутамату та його токсичність, яка проявляється через збудження і має місце під час стресу. Залежно від цього, мабуть, послаблюється викликаний стресом оксидативний стрес у ЦНС, що відбивається у значному зменшенні TBARS еритроцитів щурів, які перебували у піраміді (РП), порівняно з щурами груп РО та РК. Ці дані свідчать про мінімізацію пірамідою викликаного стресом зростання пероксидації ліпідів в мембрані еритроцитів.

Розміщення у піраміді протидіє і зменшенню антиоксидантів еритроцитів, викликаного хронічним руховим обмеженням. Так, еритроцити можуть посилювати антиоксидантні властивості крові, відновлюючи аскорбат з дегідроаскорбату, у першу чергу, за допомогою GSH [42]. Тобто, посилена утилізація GSH для попередження пероксидації ліпідів та регенерації відновлених форм вітамінів С і Е, оксидація яких відбувається під час їх протидії пероксидації ліпідів, може призвести до зменшення вмісту цієї сполуки в еритроцитах щурів групи РО. Є повідомлення [43], що спостерігається зменшення активності глутатіонпероксидази, цього важливого чинника клітинної системи антиоксидантного захисту, яка знешкоджує H_2O_2 і органічні гідропероксиди у гіпокампі, корі головного мозку, мозочку та тканинах печінки щурів, яким вводили глюкокортикоїди.

Повідомлялося про зменшення активності GSH-Px при стресі, викликаному іммобілізацією, в міжклітинному просторі тканини ячок щурів (44). Таким чином, іммобілізація і хронічний стрес через рухове обмеження, а також збільшений рівень кортизолу плазми щурів групи PO, могли сприяти зменшенню у них активності GSH-Px.

Порівняно з групою НК, хронічний стрес, викликаний руховим обмеженням, спричиняє значне зменшення активності SOD еритроцитів. Хоча автори окремих досліджень і повідомляли про зростання активності SOD еритроцитів під час повторного стресу, викликаного руховим обмеженням [45] та стресу через іммобілізацію [46], результати більшості досліджень свідчать, що хронічний стрес викликає зменшення активності SOD у різних тканинах. Сінґх та ін. [47] повідомляли, що хронічний стрес через плавання викликає зменшення активності SOD у мозку мишей. Тривалий стрес, викликаний руховим обмеженням, викликає зменшення активності як марганцевої, так і мідь-цинкової ізоформ SOD у зубчастому ядрі щурів [48]. Оскільки H_2O_2 інактивує мідь-цинкову SOD, яка зазнає протеолітичного розпаду [49], можна думати, що неефективне вилучення H_2O_2 у щурів групи PO через зменшення рівня GSH та активності GSH-Px, можливо, сприяє інактивації SOD в еритроцитах щурів, що зазнають хронічного стресу, викликаного руховим обмеженням. Викликане розміщенням у піраміді зменшення гіперкортизолемії та, відповідно, пероксидації ліпідів, з іншого боку, могло спричинити зменшення використання відновленого GSH та відновлених форм вітамінів С та Е для гальмування пероксидації ліпідів.

Високі рівні GSH еритроцитів щурів, утримуваних у піраміді, могли підтримувати активність GSH-Px еритроцитів, яка є відображенням значно вищої активності ферменту у щурів групи РП порівняно з тваринами групи PO, бо інші дослідники вже повідомляли про позитивну кореляцію між рівнями GSH та активністю GSH-Px в епідермісі нормальних щурів (50) та в еритроцитах щурів та людей (51). Високі рівні GSH еритроцитів та збільшена активність GSH-Px щурів групи РП свідчать

про викликану розміщенням у піраміді здатність еритроцитів знешкоджувати реактивні пероксиди, генеровані через хронічний стрес, викликаний руховим обмеженням. Це, в свою чергу, знизило схильність ліпідів мембрани еритроцитів до перекисного пошкодження. Подібне спостерігали при дії біорезонансної терапії, яка нормалізувала активність SOD і GSH-Px у лімфоцитах крові пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит (52), що є непрямим підтвердженням наявності магнітного поля в піраміді, подібного до поля, яке використовується в біорезонансній терапії [53]. Це поле, мабуть, нормалізує активність SOD та GSH-Px щурів РП, і, відповідно, вплив піраміди протидіяв зменшенню активності цих ферментів, викликаному хронічним стресом. Підтримуючи вищий рівень активності SOD еритроцитів щурів РП, піраміда забезпечує швидке перетворення супероксидних радикалів, генерованих еритроцитами при хронічному стресі, викликаному руховим обмеженням, на H_2O_2 , що згодом ефективно видалялася у цих щурів через збільшену активність GSH-Px еритроцитів.

Таким чином, підтримуючи рівні GSH і активність GSH-Px та SOD еритроцитів щурів РП, дія піраміди під час хронічного стресу, викликаного руховим обмеженням, призводила до кращого функціонування антиоксидантної системи видалення токсичних пероксидів. Тобто, до зменшення оксидативного стресу до рівнів, які спостерігаються у щурів НК. Можна констатувати, що це відбувалося через форму піраміди, а не через саме лише перебування у замкнутому просторі, бо подібний вплив хронічного обмеження в русі на оксидативний стрес щурів РК, розміщених у квадратній скрині, не спостерігався.

Отже, хронічний стрес щурів, викликаний руховим обмеженням, спричиняв нейроендокринний та оксидативний стрес, проте цим ефектам протидіяла форма піраміди. Можна припустити наявність впливу форми помешкання, а пірамідальна форма, як виявляється, може бути корисною для керування стресом. Таким чином, перебування всередині будови пірамідальної форми можна використовувати, як ефективний метод керування стресом та неінвазивного лікування хвороб, спри-

чинених вільними радикалами та АФК. Приміщення у формі пірамід можна облаштувати в лікарнях та центрах відпочинку. Ці дослідження є науковим підтвердженням поглядів Купера [54], який заявив, що "новий погляд на стародавні будови вказує на вирішальну роль наукових досліджень, особливо у різноманітних сферах комп'ютеризованого виробництва". Проте, визначення природи та кількісних характеристик енергетичного або магнітного поля, яке, як вважають, існує всередині піраміди, потребує проведення подальших досліджень.

Література

1. Schul B. *The historical enigma* / B.Schul // *The Secret Power of Pyramids* / B. Schul, E. Pettit. - New York: Fawcett Gold Medal, 1975. - P. 24-41.
2. Schul B. *The pyramid: ancient and new miracle worker* / B.Schul // *The Secret Power of Pyramids* / B. Schul, E. Pettit. - New York: Fawcett Gold Medal, 1975. - P. 11-23.
3. *Excess of glucocorticoids impairs whole-body antioxidant status in young rats-relation to the effect of dexamethasone in soleus muscle and spleen* / A. Orzechowski, P. Ostaszewski, A. Brodnick [e. a.] // *Horm Metab Res.* - 2000. - № 32. - P. 174-180.
4. *Lipid peroxidation in emotional stress and neurotic disorders* / I. A. Aleksandrovskii, M.V. Poiurovskii, G.G. Neznamov [e. a.] // *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* - 1988. - № 88. - P. 95-101.
5. *Oxygen radicals and human disease* / C.E. Cross, B. Halliwell, E.T. Borish [e. a.] // *Ann Intern Med.* - 1987. - № 107. - P. 526-545.
6. Frei B. *Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanism of action* / B. Frei // *Am J Med.* - 1994. - № 97. - P. 5s-13s.
7. Peterhans E. *Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation* / E. Peterhans // *J Nutr.* - 1997. - № 127. - P. 962s-965s.
8. Beck M.M. *Dietary oxidative stress and the potentiation*

of viral infection / M.M. Beck, O.A. Levander // *Annu Rev Nutr.* - 1998. - № 18. - P. 93-116.

9. Irshad M. *Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body* / M. Irshad, P.S. Chaudhuri // *Indian J Exp Biol.* - 2002. - № 40. - P. 1233-1239.

10. Bharathi H. *Effect of energy within a pyramid model on learning, memory and stress - a behavioral and morphological study in mice* / H. Bharathi // *PhD thesis, Manipal Academy of Higher Education.* - Manipal, 2002.

11. *Effect of housing rats within a pyramid on stress parameters* / S. Bhat, G. Rao, K.D. Murthy [e.a.] // *Indian J Exp Biol.* - 2003. - № 41. - P. 1289-1293.

12. Schul B. Pettit E. *Home experiments* / B.Schul // *The Secret Power of Pyramids* / B. Schul, E. Pettit. - New York: Fawcett Gold Medal, 1975. - P. 192-201.

13. Toth M. *Model pyramid construction* / M.Toth // *Pyramid Power* / M. Toth, G. Nielsen. - Vermont, USA: Inner Traditions India, 1985. - P. 151-156.

14. Sunanda. *Stress induced changes in hippocampus - a morphological, neurochemical, behavioral and in vitro study* / Sunanda // *Thesis submitted to NIMHANS (Deemed University) Bangalore, India, 1997.* - P. 44-79.

15. *Food deprivation exacerbates mitochondrial oxidative stress in rat liver exposed to ischemia reperfusion injury* / M. Domenicali, P. Caruceni, G. Vendemiale [e. a.] // *J Nutr.* - 2001. - № 131. - P. 105-110.

16. *Rats fed only during the light period are resistant to stress induced weight loss* / R.B. Harris, J. Zhou, T. Mitchell [e. a.] // *Physiol Behav.* - 2002. - № 76. - P. 543-550.

17. Gowenlock A.H. *Measurement of steroids in body fluids-fluorimetric assays* / A.H.Gowenlock // *Varley's Practical Clinical Biochemistry* / A.H. Gowenlock, J.R. McMurray, D.M. McLauchlan. - [6th edn. - London: Heinemann, 1988. - P.814-816.

18. *Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes* / S.K. Jain, R. McVie, J. Duett [e. a.] // *Diabetes.* - 1989. - № 38. - P. 539-543.

19. Tentori L. Hemoglobinometry in human blood / L. Tentori, A.M.Salvati // *Methods Enzymol.* - 1981. - № 76. - P.707-715.
20. Beutler E. Improved method for the determination of blood glutathione / E. Beutler, O. Duron, B.M. Kelly // *J. Lab. Clin. Med.* - 1963. - № 61. - P. 882-888.
21. Paglia D.E. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase / D.E. Paglia, W.N.Valentine // *J. Lab. Clin. Med.* - 1967. - № 70. - P. 158-169.
22. Beauchamp C. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels / C. Beauchamp, I. Fridovich // *Anal. Biochem.* - 1971. - № 44. - P. 276-287.
23. Activation of the hypothalamic pituitary axis in adrenalectomised rats: potentiation by chronic stress / O. Marti, M.S. Harbuz, R. Andres [e. a.] // *Brain. Res.* - 1999. - № 821. - P. 1-7.
24. Daniels W.M. The effects of repeated intra-amygdala CRF injections on rat behaviour and HPA axis after stress / W.M. Daniels, L. Richter, D.J. Stein // *Metab. Brain Dis.* - 2004. - № 19. - P. 15-23.
25. Corticotropin releasing hormone and pituitary adrenocortical responses in chronically stressed rats / K. Hashimoto, S. Suemaru, T. Takao [e. a.] // *Regul. Pept.* - 1988. - № 23. - P. 117-126.
26. Lightman S.L. Expression of corticotrophin releasing factor mRNA in response to stress / S.L. Lightman, M.S.Harbuz // *Ciba. Found. Symp.* - 1993. - № 172. - P. 173-187.
27. Effects/experiments with pyramid/orgone energy. Available at: www.geocities.com/undergsci/pyramideffects.html. Assessed on 2005.
28. Stark N.H. What can a pyramid do? In: *The First Practical Pyramid Book* / N.H. Stark // KS: Sheed Andrews and McMeel Inc., 1977. - 29 p.
29. Schul B. The pyramid and altered states of consciousness / B.Schul // *The Secret Power of Pyramids* / B. Schul, E. Pettit. - New York: Fawcett Gold Medal, 1975. - P. 61-177.

30. Toth M. Transform yourself with pyramid energy / M. Toth // *Pyramid Power* / M. Toth, G. Nielsen. - Vermont, Inner Traditions India, 1985. - P. 124-138.
31. Modulation of restraint stress induced oxidative changes by antioxidant vitamins / S.M. Zaidi, T.M. Al-Qirim, N. Hoda [e. a.] // *J. Nutr. Biochem.* - 2003. - № 14. - P. 633-666.
32. The effect of chronic restraint stress on spatial learning and memory: relation to oxidant stress / I. Abidin, P. Yargicoglu, A. Agar [e. a.] // *Int. J. Neurosci.* - 2004. - № 114. - P. 683-699.
33. Acute and chronic stress induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate / D. Bagchi, O.R. Carryl, M.X. Tran [e. a.] // *Mol. Cell. Biochem.* - 1999. - № 196. - P. 109-116.
34. Role of antioxidants in chronic fatigue syndrome in mice / A. Singh, V. Garg, S. Gupta [e. a.] // *Indian. J. Exp. Biol.* - 2002. - № 40. - P. 1240-1244.
35. McIntosh L.J. Glucocorticoids increase the accumulation of reactive oxygen species and enhance adriamycin induced toxicity in neuronal culture / L.J. McIntosh, R.M. Sapolsky // *Exp. Neurol.* - 1996. - № 141. - P. 201-206.
36. Eid Y.Z. Tea polyphenols reduce glucocorticoid-induced growth inhibition and oxidative stress in broiler chickens / Y.Z. Eid, A. Ohtsuka, K. Hayashi // *Br. Poult. Sci.* - 2003. - № 44. - P. 127-132.
37. Vitamin E reduces glucocorticoid-induced oxidative stress in rat skeletal muscle / A. Ohtsuka, H. Kojima, T. Ohtani [e. a.] // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* - 1998. - № 44. - P. 779-786.
38. Restraint stress induced changes in endogenous zinc release from the rat hippocampus / T. Itoh, T. Saito, M. Fujimura [e. a.] // *Brain. Res.* - 1993. - № 618. - P. 318-322.
39. Accelerated telomere shortening in response to life stress / S.E. Elissa, H.B. Elizabeth, L. Jue [e. a.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2004. - № 101. - P. 17312-17315.
40. Glutamate dependent inhibition of dopamine release in striatum is mediated by a new diffusible messenger, H₂O₂ /

M.V. Avshalumov, B.T. Chen, S.P. Marshall [e. a.] // *J. Neurosci.* - 2003. - № 23. - P. 2744-50.

41. Siems W.G. Erythrocyte free radical and energy metabolism / W.G. Siems, O. Sommerburg, T. Grune // *Clin. Nephrol.* - 2000. - № 53 (1 Suppl). - P. 59-17.

42. Ascorbate recycling in human erythrocytes: role of GSH in reducing dehydroascorbate / J.M. May, J.C. Quip, R.R. Whitesell [e. a.] // *Free. Radic. Biol. Med.* - 1996. - № 20. - P. 543-551.

43. McIntosh L.J. Glucocorticoids may alter antioxidant capacity in the brain: baseline studies / L.J. McIntosh, K.E. Hong, R.M. Sapolsky // *Brain. Res.* - 1998. - № 791. - P. 209-214.

44. Inhibitory effects of stress-activated nitric oxide on antioxidant enzymes and testicular steroidogenesis / T.S. Kostic, S.A. Andric, D. Maric [e. a.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* - 2000. - № 75. - P. 299-306.

45. Recovery of hippocampal cell proliferation and BDNF levels, both of which are reduced by repeated restraint stress, is accelerated by chronic venlafaxine / H. Xu, C. Luo, J.S. Richardson [e. a.] // *Pharmacogenomics J.* - 2004. - № 4. - P. 322-331.

46. Oxidative stress and haematological changes in immobilized rats / K. Oishi, M. Yokoi, S. Maekawa [e. a.] // *Acta Physiol. Scand.* - 1999. - № 165. - P. 65-69.

47. Role of antioxidants in chronic fatigue syndrome in mice / A. Singh, V. Garg, S. Gupta [e. a.] // *Indian. J. Exp. Biol.* - 2002. - № 40. - P. 1240-1244.

48. Region specific increases in oxidative stress and superoxide dismutase in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress / C.A. Grillo, G.G. Piroli, D.R. Rosell [e. a.] // *Neuroscience.* - 2003. - № 121. - P. 133-140.

49. Superoxide dismutase undergoes proteolysis and fragmentation following oxidative modification and inactivation / D.C. Salo, R.E. Pacifici, S.W. Lin [e. a.] // *J. Biol. Chem.* - 1990. - № 265. - P. 11919-27.

50. Parameters related to oxygen free radicals in erythrocytes, plasma and epidermis of the hairless rat / M. Romeu, M. Mulero, M. Giralt [e. a.] // *Life Sci.* - 2002. - № 71. - P. 1739-1749.

51. Godin D.V. Species related variations in tissue antioxidant status-I, differences in antioxidant enzyme profiles / D.V. Godin, M.E. Garnett // *Comp. Biochem. Physiol. B.* - 1992. - № 103. - P. 737-742.

52. Effect of bioresonance therapy on antioxidant system in lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis / B.I. Islamov, R.M. Balabanova, V.A. Funtikov [e. a.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* - 2002. - № 134. - P. 248-250.

53. Schul B. Healing powers / B. Schul // *The Secret Power of Pyramids* / B. Schul, E. Pettit. - New York: Fawcett Gold Medal, 1975. - P. 113-130.

54. Cooper E.L. Editorial on CAM, eCAM, bioprospecting: the 21st century pyramid / E.L. Cooper // *Evid Based Complement Alternat Med.* - 2005. - № 2. - P. 125-127.

55. Housing in Pyramid Counteracts Neuroendocrine and Oxidative Stress Caused by Chronic Restraint in Rats / S. Bhat, G. Rao, K. D. Murthy [e. a.] // *Manipal: Kasturba Medical College, 2006.*

Резюме

Малюк Вол.І., Яціюта М.О., Рибальченко В.К., Малюк Вік.І., Репецька Г.Г., Макаренко М.В., Малюк І.В. Антистресові властивості пірамідальних структур.

Представлено огляд фізіологічних, біохімічних та клінічних робіт переважно останніх 10 років, присвячених вивченню антистресових властивостей пірамідальних структур. Показано, що перебування в пірамідах зменшує вираженість біохімічних і морфологічних змін при стресах, що документовано визначенням вмісту кортизолу, малонового діальдегіду, відновленого глутатіону, активності глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази та інших показників в крові і тканинах людей та піддослідних тварин.

Ключові слова: стрес, піраміда, антиоксидантна система, кортико-стероїдні гормони.

Резюме

Малюк Вл.И., Яцюта М.О., Рибальченко В.К., Малюк Вик.И., Репецкая А.Г., Макаренко М.В., Малюк И.В. *Антистрессовые свойства пирамидальных структур.*

Представлен обзор физиологических, биохимических и клинических работ преимущественно последних 10 лет, посвященных изучению антистрессовых свойств пирамидальных структур. Показано, что пребывание в пирамидах уменьшает выраженность биохимических и морфологических изменений при стрессах, что документировано определением содержания кортизола, малонового диальдегида, восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и других показателей в крови и тканях людей и подопытных животных.

Ключевые слова: стресс, пирамида, антиоксидантная система, кортикостероидные гормоны.

Summary

Maliuk Vol.I., Yatsiuta M.O., Rybalchenko V.K., Maliuk Vic.I., Repetska G.G., Makarenko M.V., Maliuk I.V. *Stress management with pyramidal structures.*

This is review of physiological, biochemical and clinical studies on stress management with pyramidal structures of last 10 years, for the most part. It was demonstrated that pyramid exposure could diminish biochemical and morphological changes during restraint stress and other kinds of stress. This was shown by estimation of plasma cortisol, erythrocyte malondialdehyde (MDA), and erythrocyte-reduced glutathione (GSH) levels, erythrocyte glutathione

peroxidase (GSH-Px) and superoxide dismutase (SOD) activities and other parameters in blood and tissues of humans and experimental animals.

Key words: stress, pyramid, antioxidant defence, corticosteroid hormones.

Рецензент: д.біол.н., проф.С.М.Федченко

УДК 577.151.04 : 615.37.21

ЗМІНА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ ЗА УМОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

О.М. Філінська, С.В. Яблонська, О.В. Линчак,
О.Ю. Ямшанова, І.П. Котляр, Г.В. Островська,
В.К. Рибальченко

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Значна частина розроблених потенційних лікарських засобів не проходить всі стадії доклінічних та клінічних випробувань через низьку ефективність, токсичність для організму, прояв побічних ефектів та виникнення резистентності при тривалому застосуванні. Новосинтезоване похідне малеїміду - 1-(4-Cl-бензил)-3-хлоро-4-(CF₃-феніламіно)-1H-пірол-2,5-діон (MI-1) є потенційним протипухлинним засобом таргетної дії, що інгібує тирозинові протеїнкінази клітин, які беруть участь у процесах канцерогенезу [5]. Значна цитостатична дія препарату виявлена, зокрема, на культурах трансформованих і пухлинних клітин: на культурі клітин нирки ембріона людини лінії HEK 293, клітин лінії карциноми молочної залози MCF-7 [12] та на клітинах раку кишечника SW 620 [1].

Ферментативні системи клітини, які каталізують ключові реакції клітинного метаболізму і локалізовані в цитозолі та органелах, завжди чутливо реагують при дії екзогенних речовин на організм [3]. Одним з перших органів, що зазнає впливу речовин екзогенного походження є печінка - саме в ній здійснюються процеси детоксикації ксенобіотиків [6]. Високочутливими показниками стану печінки є активність внутрішньоклітинних ферментів аланін-амінотрансферази (КФ 2.6.1.2; АлАТ), аспарат-амінотрансферази (КФ 2.6.1.1; АсАТ), лактатдегідрогенази (КФ 1.1.1.27; ЛДГ) та лужної фосфатази (КФ 3.1.3.2; ЛФ) [2,