

Т. Б. Синельник, С. П. Весельський, В. М. Кокозей,  
В. Г. Маханькова, Т. В. Рибальченко

## Гальмівні ефекти гетерополіядерних комплексів Cu(II)/Co(III) з діетаноламіном на секрецію жовчі у щурів

(Представлено академіком НАН України В. В. Скопенком)

*We investigated heteropolynuclear copper (II) and cobalt (III) complexes with diethanolamine intraportal infusion effects on the bile and bile acid secretion and their biotransformation in rats. It is established that the substances decreased the bile secretion due to the tauroconjugated bile acid secretion decrease. A possible mechanism is discussed.*

Останнім часом значна увага приділяється пошуку нових лікарських препаратів на основі координаційних сполук, вивченню механізмів їх впливу на субклітинні структури, клітину, органи, системи органів, цілісний організм. На їх основі отримано бактерицидні та антивірусні препарати, протиалергійні засоби, виявлено протипухлинну дію координаційних сполук міді з аміноспиртами [1–5].

Наші попередні дослідження виявили інгібуючий вплив гетерополіядерних комплексів міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном на секрецію жовчі [6]. Дана робота присвячена з'ясуванню можливих механізмів цього впливу.

Досліджено дію комплексів  $[\text{Cu}_2^{\text{II}}\text{Co}_2^{\text{III}}(\text{H}_2\text{Dea})_2(\text{Dea})_4]\text{X}_2$  ( $\text{X} = \text{Cl}$  (сполука 1),  $\text{I}$  (сполука 2),  $\text{CH}_3\text{COO}$  (сполука 3),  $\text{NCS}$  (сполука 4),  $\text{Dea}$  — депротонований залишок діетаноламіну) на основні параметри жовчосекреторної функції печінки — об'ємну швидкість секреції жовчі, інтенсивність секреції жовчних кислот та їх біотрансформацію в гепатоцитах.

Гетерополіядерні комплекси синтезовані за методиками [5]. Дослідження проведені на білих щурах із канолюваною жовчною протокою у гострих дослідах під тіопенталовим наркозом. Об'ємну швидкість секреції жовчі (мкл/(кг маси печінки · хв)) визначали як описано нами раніше [6]. Комплексні сполуки 1–4 інфузували внутрішньопортально протягом 20 хв у концентрації  $10^{-5}$  моль/л в 1 мл фізіологічного розчину. У контрольних дослідах внутрішньопортально інфузували 1 мл фізіологічного розчину. У жовчі визначали концентрацію жовчних кислот (мг · %), використовуючи метод тонкошарової хроматографії [7], та розраховували інтенсивність секреції жовчних кислот (мкг/(кг маси печінки · хв)).

Усі досліджені сполуки пригнічують секрецію жовчі. Основні відмінності в характері їх дії залежать від природи аніона. Через 1 год після завершення інфузії об'ємна швидкість секреції жовчі зменшується під впливом комплексів: 3 — на 19,2% ( $P < 0,01$ ); 2 — на 16,2% ( $P < 0,05$ ); 1 — на 14,5% ( $P < 0,5$ ); 4 — на 6,5% ( $P < 0,1$ ) (рис. 1).

Сполуки 2 та 3 пригнічують секрецію жовчі вже на перших хвилинах інфузії. На 15-й хв інфузії йодидного комплексу (2) об'ємна швидкість секреції жовчі зменшується від  $1525,5 \pm 200,0$  до  $1378,2 \pm 175,1$  мкл/(кг · хв) (на 9,75% у порівнянні з контролем,  $P < 0,05$ ), під впливом ацетатного комплексу (3) — від  $1528,1 \pm 196,2$  до  $1405,3 \pm 185,2$  мкл/(кг · хв) (на 7,25% у порівнянні з контролем,  $P < 0,01$ ). Після завершення інфузії відбувається

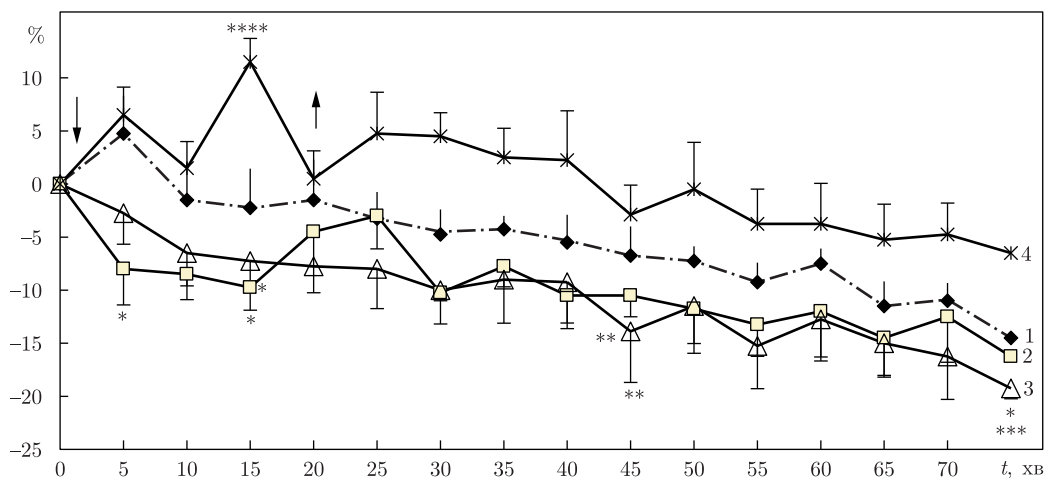


Рис. 1. Зміни об'ємної швидкості секреції жовчі (% від вихідного рівня у порівнянні з контролем) при внутрішньопортальній інфузії (позначено стрілками) щурам водних розчинів гетерополімерних комплексів 1-4. \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,02$ ; \*\*\* —  $P < 0,01$ ; \*\*\*\* —  $P < 0,001$

подальше зниження цього показника, більш інтенсивно під впливом комплексу 3. Ефекти сполук 1 та 4 на секрецію жовчі, на відміну від сполук 2 і 3, є двофазними: підвищення об'ємної швидкості секреції жовчі в ході інфузії (достовірно у випадку сполуки 4) змінюється її зниженням, більш інтенсивним під впливом хлоридного комплексу.

Таким чином, у дії досліджуваних комплексних сполук відмічено загальну спрямованість — пригнічувальний вплив (або тенденцію до пригнічення) на секрецію жовчі. Раніше аналогічний ефект для хлоридного і йодидного комплексів був установлений нами в експериментах на ізольованій печінці щура [6], що свідчить про їх пряму дію на функцію гепатоцитів. Виходячи з детермінованості жовчосекреторного процесу транспортом жовчних кислот у жовчні каналці [8, 9], ми дослідили вплив гетерополімерних комплексів на інтенсивність секреції жовчних кислот із жовчю.

Дослідження показали, що гальмування секреції жовчі при внутрішньопортальній інфузії гетерополімерних сполук міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном відбувається одночасно з пригніченням секреції жовчних кислот (табл. 1). Через 30 хв та 1 год після завершення інфузії сполуки 2 секреція жовчних кислот зменшується на 12 та 22,8% відповідно, після інфузії сполуки 3 — більш інтенсивно — на 18,1 та 27,9% відповідно.

За даними хроматографічного аналізу, такі зміни відбуваються за рахунок зменшення секреції таурокон'югованих жовчних кислот (табл. 2). Через 1 год після інфузії сполуки 2 цей показник зменшується на 14,6% у порівнянні з контролем, після інфузії сполуки 3 — більш інтенсивно — на 17,8%. При цьому відбувається зменшення секреції таурокон'юго-

Таблиця 1. Секреція (загальна) жовчних кислот із жовчю (мкг/(кг·хв)) при внутрішньопортальній інфузії щурам гетерополімерних сполук міді(II) та кобальту(III)

Час визначення	Контроль	Сполука			
		1	2	3	4
До інфузії	5,60 ± 0,47	5,15 ± 0,75	5,67 ± 0,67	7,22 ± 1,02	5,69 ± 0,29
Через 30 хв	5,20 ± 0,40	5,00 ± 0,67	4,99 ± 0,78***	5,91 ± 0,74***	5,78 ± 0,38*
Через 60 хв	4,98 ± 0,33	4,78 ± 0,69**	4,38 ± 0,69****	5,28 ± 0,68***	5,06 ± 0,36**

\*  $P < 0,1$ . \*\*  $P < 0,2$ . \*\*\*  $P < 0,05$ . \*\*\*\*  $P < 0,01$ .

ваних три- і дигідроксижовчних кислот. Через 1 год після інфузії сполуки 2 секреція таурокон'югатів тригідроксижовчних кислот знижується на 14,7% у порівнянні з контролем, таурокон'югатів дигідроксижовчних кислот — на 15,1%. Після інфузії сполуки 3 секреція таурокон'югатів тригідроксижовчних кислот зменшується на 18,1%, таурокон'югатів дигідроксижовчних кислот — на 17,0%, тобто більш інтенсивно, ніж після інфузії сполуки 2.

Отже, пригнічувальний вплив комплексних сполук 2 та 3 на секрецію таурокон'югованих жовчних кислот можна розглядати як причину зниження об'ємної швидкості секреції жовчі. Водночас слід зазначити, що співвідношення секреція тригідроксижовчних кислот/секреція дигідроксижовчних кислот після введення комплексних сполук 2 і 3 не змінюється. Не виявлено також вірогідних змін у співвідношенні секреція кон'югованих жовчних кислот/секреція некон'югованих жовчних кислот із жовчю. Ці дані свідчать про відсутність впливу досліджених комплексів на процеси гідроксилування та кон'югації жовчних кислот.

Значно меншими є ефекти комплексів 1 та 4 на секрецію жовчних кислот із жовчю. Тенденція до зниження загальної секреції жовчних кислот спостерігається тільки через 1 год після інфузії розчинів цих сполук у ворітну вену (див. табл. 1). Достовірних змін у секреції індивідуальних жовчних кислот проведений хроматографічний аналіз не виявив. Ці дані узгоджуються із значно меншим впливом сполук 1 та 4 на об'ємну швидкість секреції жовчі у порівнянні з дією сполук 2 та 3.

Таким чином, дослідження ефектів гетерополядерних сполук міді(II) та кобальту(III) на жовчосекреторну функцію печінки виявили їх пригнічувальний вплив на інтенсивність секреції жовчі, який реалізується на рівні гепатоцитів. Один з можливих механізмів їх дії — зниження інтенсивності секреції жовчних кислот із жовчю внаслідок гальмування транспорту жовчних кислот. Як було встановлено раніше, гетерополядерні комплекси міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном виявляють мембранотропну активність [10] та здатність гальмувати скорочення гладеньких м'язів, що пов'язують з їх впливом на надходження в клітини кальцію [11]. Такий гальмівний вплив може бути істотним і для низки процесів секреції жовчі, що регулюються внутрішньоклітинним кальцієм, зокрема, для процесів АТФ-залежного транспорту кон'югованих жовчних кислот через апікальні мембрани гепатоцитів у жовчні каналці [8, 9]. Зміни інтенсивності такого транспорту можуть реалізуватися кількома шляхами: а) через фосфорилування-дефосфорилування транспортера жовчних кислот у мембрані; б) через вплив на синтез АТФ мітохондріями; в) через зміни скоротливої активності цієї мембрани; г) через зміну проникності щільних контактів. Відміни в ефектах окремих комплексних сполук на секрецію кон'югованих жовчних кислот та

Таблиця 2. Секреція таурокон'югатів жовчних кислот із жовчю (мкг/(кг · хв)) при внутрішньопортальній інфузії шурам гетерополядерних сполук міді(II) та кобальту(III)

Таурокон'югати	Контроль		Сполука 2		Сполука 3	
	До інфузії	Через 60 хв	До інфузії	Через 60 хв	До інфузії	Через 60 хв
сумарні	3,62 ± 0,16	3,42 ± 0,09	3,92 ± 0,48	3,13 ± 0,62**	5,01 ± 0,65	3,84 ± 0,47**
тригідроксижовчних кислот	2,14 ± 0,09	2,02 ± 0,05	2,27 ± 0,33	1,81 ± 0,35**	3,00 ± 0,38	2,29 ± 0,27***
дигідроксижовчних кислот	1,48 ± 0,07	1,40 ± 0,04	1,66 ± 0,28	1,32 ± 0,29*	2,01 ± 0,27	1,56 ± 0,20*

\*  $P < 0,05$ . \*\*  $P < 0,01$ . \*\*\*  $P < 0,001$ .

жовчі, як і виявлені раніше на скоротливу активність м'язів шлунка, можуть бути пов'язані з особливостями поведінки відповідних аніонів у водних розчинах — у першу чергу здатністю до утворення водневих зв'язків.

1. *Дикий І. Л.* Антимікробні властивості комплексоутворювальних препаратів // Буковин. мед. вісн. – 2003. – № 4. – С. 154–156.
2. *Харіна А. В., Будзанівська І. Г., Поліщук В. П.* Вступ до хіміотерапії вірусних інфекцій. – Київ, 2003. – 144 с.
3. *Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Гуревич К. Г.* Цинксодержающие препараты как модуляторы иммунной системы // Междунар. мед. журн. – 2000. – 6, № 4. – С. 99–102.
4. *Шляховенко В. А., Кокозей В. Н., Васильева О. Ю. и др.* Действие некоторых координационных соединений меди на активность орнитиндекарбоксилазы и рост первичных опухолей у мышей // Эксперим. онкология. – 1991. – 13, № 6. – С. 22–26.
5. Пат. 42461 А Україна, МПК С01G1/00, А61К31/13, А61К31/30. Гетерометальні комплекси міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном, що виявляють протипухлинну дію // В. В. Скопенко, О. Ю. Васильєва, В. Г. Маханькова, В. М. Кокозей, В. О. Шляховенко. – № 2001031539. – Опубл. 15.10.2001, Бюл. № 9.
6. *Синельник О. Д., Кокозей В. М., Карпезо Н. О., Решетник Є. М., Синельник Т. Б., Васильєва О. Ю., Маханькова В. Г., Рибальченко Т. В.* Дія гетерометалічних комплексів міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном на процеси секреції жовчі та структуру печінки щурів // Доп. НАН України. – 2004. – № 6. – С. 181–183.
7. *Весельский С. П., Лященко П. С., Лукьяненко И. А.* Способ определения желчных кислот в биологических жидкостях // А. с. 1524322. – 1991, Бюл. № 4.
8. *Trauner M., Boyer J. L.* Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation // *Physiol. Rev.* – 2003. – 83, No 2. – P. 633–671.
9. *Синельник Т. Б., Синельник О. Д., Рибальченко В. К.* Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі // Фізіол. журн. – 2003. – 49, № 6. – С. 80–93.
10. *Філінська О. М., Бичко А. В., Рибальченко Т. В., Островська Г. В.* Вплив гетерополіядерних сполук міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном на штучні ліпідні мембрани // Пробл. екологічної та мед. генетики і клінічної імунології. – 2004. – № 10 (63). – С. 35–41.
11. *Островська Г. В., Кокозей В. М., Рибальченко Т. В., Шевчук П. М., Маханькова В. Г., Васильєва О. Ю., Рибальченко В. К.* Мебранотропна активність гетерометалічних комплексів міді(II) та кобальту(III) з діетаноламіном // Доп. НАН України. – 2004. – № 4. – С. 165–168.

*Київський національний університет  
ім. Тараса Шевченка*

*Надійшло до редакції 08.02.2008*