

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ НА ПЕНІЦИЛІН-ПРОВОКОВАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ МОЗОЧКА

В гострому експерименті на щурах досліджено вплив діазепаму (0,5 мг/кг; 1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) на епілептичну активність, викликану внутрішньочеревинним застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг). Показано, що в умовах попередніх електростимуляцій (100–300 Гц, 20 сеансів) флокуло-нодулярної часточки черв'яка мозочка діазепам викликає більш значне зниження потужності епілептогенезу, ніж за його самостійного введення.

Ключові слова: діазепам, мозочок, електростимуляція, епілептична активність.

PECULIARITIES OF DIAZEPAM EFFECTS UPON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIC ACTIVITY IN RATS UNDER CONDITIONS OF CEREBELLAR ELECTRICAL STIMULATIONS

Effects of diazepam administration (0.5; 1.5 mg/kg, i. v.) upon epileptic generalized activity induced in rats with sodium salt of benzylpenicillin solution administration (300 000 IU/kg) were investigated in acute experiments. It was shown that under conditions of electrical stimulations (100–300 Hz, 20 trials) of caudal parts of cerebellar vermis (flocculus and nodulus) diazepam caused more pronounced foci power reduction in comparison with its administration without stimulations.

Key words: diazepam, cerebellum, electrical stimulation, epileptic activity.

УДК 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4

О. О. Мардашко, *д-р біол. наук, проф.*, Г. Ф. Степанов

СТАН КРЕАТИНУТВОРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ТКАНИНАХ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

*Одеський державний медичний університет***Вступ**

Проблема впливу іонізуючого випромінювання на нащадків має велике значення і є основою у формуванні напрямку досліджень, спрямованих на збереження генофонду України.

Відомо, що іонізуюча радіація належить до мутагенних факторів [1–4]. Особливий інтерес викликає вивчення порушень метаболічних процесів у нащадків опроміненних батьків. Дитячий організм, через свої вікові особливості, у багато разів чутливіший до дії радіації, ніж дорослий, тому слід очікувати більш тяжких наслідків радіаційного пошкодження. Водночас у дитячому віці організм має більші пластичні можливості, що позначається на перебігу променевого ураження [5–8].

У формуванні біологічного ефекту внаслідок дії іонізуючого випромінювання значне місце посідають порушення метаболізму в м'язовій тка-

нині, зокрема, значні зміни виникають в обміні креатину [9–11], який є енергетичним субстратом, регулюючим у серці і м'язах продукцію енергії, необхідної для скорочення, та транспорт цієї енергії з місць її синтезу до місця утилізації [12–14].

Метою цієї роботи було вивчення метаболічних шляхів утворення креатину, залежність цих реакцій від дози опромінення у експериментальних тварин, що народилися від опроміненних батьків, тобто можливість передачі впливу пошкоджуючої дії іонізуючої радіації на процеси обміну креатину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на 120 статевозрілих щурах масою 180–220 г та 210 одномісячних щуренятах масою 38–42 г.

Для проведення експерименту статевозрілі щурі піддавалися тотальному одноразовому гамма-опроміненню ^{60}Co

вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат» (відстань до джерела поглинання — 75 см, потужність дози — 0,54 Гр/хв, поглинута доза — 0,5 Гр; 1,0 Гр; 3,0 Гр) [15]. Біостатус тварин оцінювали за зміною рухливості, відношення до їжі, рефлексу охайності, стану шерсті, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту. Від опроміненних тварин отримували потомство [16].

Тварини були розподілені на групи таким чином:

1. Щуренята, народжені від інтактних тварин.

2. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 0,5 Гр.

3. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр.

4. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 3,0 Гр.

У кожній групі було 8–9 тварин.

Вміст амінокислот аргініну та гліцину в печінці, нирках,

сироватці крові та у сечі визначали хроматографічним методом на папері та виражали таким чином: у печінці та нирках — у нмоль/г тканини; у крові — у нмоль/мл; у сечі — у мкмоль/добу [17]. Креатин визначали за допомогою набору (BIO-LA TEST виробництва Чехії). Вміст креатину в печінці та нирках виражали у мкмоль на 1 г тканини, у крові — у нмоль на 1 мл крові, у сечі — у мкмоль на добу. Активність ферменту гуанідиноцет-S-аденозилметіонінметилтрансферази визначали за кількістю креатину і виражали в нмоль креатину на 1 г тканини за секунду при 37 °C [10].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [18].

Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення дослідів у першу чергу нас цікавило, на якому етапі в метаболізмі креатину виникатимуть порушення і чи залежатимуть вони від дози радіації.

Було виявлено, що в одномісячних щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, відбувалася несуттєва зміна вмісту креатину в пе-

чінці, крові та сечі. Концентрація попередників креатину — амінокислот аргініну та гліцину — в досліджуваних тканинах дещо зменшувалася, на відміну від їх вмісту в крові, де відмічалася тенденція до підвищення концентрації аргініну, тимчасом як концентрація гліцину дещо знижувалася порівняно з інтактними щуренятами.

У сечі піддослідних щуренят відмічалися досить стабільні показники екскреції досліджуваних амінокислот.

У тканинах одномісячних щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, відбувалися деякі зміни у функціонуванні креатинотворювальної системи. Це стосується насамперед самого креатину, вміст якого зменшувався у печінці, при незначному підвищенні його у крові та сечі, де концентрація зростала лише на 23,8 та 25,1 % відповідно порівняно з інтактною групою.

Концентрації аргініну та гліцину в тканинах даної групи піддослідних тварин вірогідно не відрізнялися від інтактною групи, хоча спостерігалось їх незначне зменшення. Відмічалось деяке зростання їх вмісту в крові та сечі, проте він суттєво не відрізнявся від

показників інтактною групи (таблиця).

Низький вміст креатину в печінці поряд із незначним зменшенням його попередників пов'язаний насамперед із порушенням процесів метилювання у печінці даної групи тварин.

Більш глибоких змін зазнала креатинотвірна система щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Відмічалось різке зниження вмісту креатину в печінці, де концентрація його знижувалася майже у 1,5 разу порівняно з інтактною групою, що пов'язано з порушенням процесів метилювання.

У крові щуренят концентрація креатину вірогідно на 68,9 % перевищувала цей показник у інтактних щуренят, паралельно з цим різко посилювалась екскреція цього метаболіту з сечею, що свідчить про порушення функціональної спроможності тканин фіксувати креатин.

Порівнюючи показники креатинсинтезуючої системи щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, з показниками щуренят, народжених від інтактних тварин, слід зазначити, що причиною зменшення вмісту креатину в тканинах може бути як зни-

Таблиця

Вміст креатину, амінокислот та активність ферменту гуанідиноцет-N-метилтрансферази у тканинах щуренят, народжених від опромінених тварин, М±m

Тканина	Показник	Інтактні щуренята	Щуренята, народжені від тварин, опромінених різними дозами		
			0,5 Гр	1,0 Гр	3,0 Гр
Печінка	Креатин	0,487±0,038	0,456±0,035	0,444±0,045	0,346±0,032*
	Аргінін	10,33±0,86	9,690±0,970	7,987±0,740	6,487±0,544*
	Гліцин	31,61±3,14	34,14±3,57	26,95±2,04	21,65±1,95*
	ГУАМК	0,484±0,037	0,498±0,050	0,420±0,038	0,311±0,027*
Нирки	Аргінін	6,831±0,630	5,912±0,560	5,223±0,500	4,488±0,425*
	Гліцин	29,63±3,12	26,34±3,09	24,67±2,07	17,30±1,55*
Кров	Креатин	48,16±4,05	55,76±5,97	59,63±5,07	81,34±8,12*
	Аргінін	123,2±10,3	127,5±16,9	138,9±13,3	154,7±12,0
	Гліцин	341,4±25,1	343,8±24,7	372,4±25,8	394,8±26,3
Сеча	Креатин	15,32±1,16	16,14±1,19	19,17±1,55	19,93±1,37*
	Аргінін	11,43±0,84	12,41±0,89	13,23±0,92	15,64±1,18*
	Гліцин	29,85±2,04	32,67±2,21	33,12±2,27	37,78±2,38*

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з щуренятами, народженими від інтактних тварин.

ження вмісту попередників синтезу креатину — амінокислот аргініну та гліцину, так і порушення процесів метилювання.

Було встановлено, що у печінці щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, вміст аргініну та гліцину суттєво знижувався, досягаючи відповідно 62,8 та 68,5 % показників у інтактних щуренят. У нирках досліджуваних щуренят падіння вмісту аргініну та гліцину таке ж значне, як і в печінці. У крові щуренят дещо збільшувалася концентрація аргініну і гліцину, що може бути наслідком порушення проникності амінокислот до клітин або посилення деструкції білка у клітинах нащадків опромінених тварин, через що різко посилювалася екскреція цих амінокислот із сечею.

Під час вивчення у нащадків опромінених тварин активності ферменту гуанідиноцет-N-метилтрансферази, що каталізує реакцію між гуанідиноцетовою кислотою та S-аденозилметіоніном, у результаті чого утворюється креатин, було виявлено значне зниження його активності в печінці, причому ступінь пригнічення активності залежав від дози опромінення.

Низька базальна активність його у печінці, можливо, пов'язана з недостатністю або блокадою гормоночутливої аденілатциклази, що, в свою чергу, призводить до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ, який стимулює синтез гуанідиноцет-N-метилтрансферази, а також із збільшенням синтезу 3-АМФ, який є структурним аналогом та антагоністом цАМФ і за конкурентним типом пригнічує активність досліджуваного ферменту [19]. Зниження рівня АТФ у тканині, яке відбувається в результаті пошкодження систем окислювального фосфорилування і призводить до зниження синтезу метильного донора — S-аденозилметіоніну, також є

причиною зниження активності гуанідиноцет-N-метилтрансферази [19].

Отже, порушення функціонування креатинутворювальної системи у нащадків опромінених тварин проявляється як у зниженні вмісту амінокислот-попередників у тканинах, так і у порушенні метилювання гуанідиноцету та підвищення екскреції креатину з сечею, що може бути однією з причин зменшення рухливості та фізичної працездатності, яка спостерігається у цих тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробцова И. Е. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека // Мед. радиол. — 1993. — № 8. — С. 31-34.
2. Гибель в онтогенезе потомства первого поколения крыс, облученных в различные сроки до оплодотворения / Г. Ф. Пальга, И. Ю. Нефедов, Н. П. Лепехин и др. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 1994. — № 4. — С. 26-28.
3. Изменение свойств ДНК животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения / Ю. П. Благоев, С. В. Корнилова, В. С. Леонтьев и др. // Докл. АН Украины. — 1993. — № 10. — С. 173-177.
4. Изучение врожденных морфогенетических вариантов у детей / Н. П. Бочков, Т. И. Субботина, В. В. Яковлев и др. // Гигиена и санитария. — 1994. — № 3. — С. 53-55.
5. Биохимические показатели состояния детей из районов радиационного и химического загрязнения / Г. А. Суханова, Т. В. Федотова, А. Э. Сазонов и др. // Клин. лаб. диагн. — 1997. — № 6. — С. 46.
6. Бобильова О. О. Оцінка стану здоров'я дітей в залежності від радіоекологічної ситуації, що склалася внаслідок аварії на ЧАЕС // Укр. радіол. журнал. — 1996. — Т. 4. — Вип. 1. — С. 21-23.
7. Боровкин Э. Б., Баранова Р. М., Фурсова Т. Н. Заболеваемость детей из территорий, загрязненных радионуклидами, хроническими формами патологии // Вопр. курортол., физиотер. и лечеб. физкульт. — 1993. — № 3. — С. 65-66.
8. Брузлова К. М., Трихліб І. В. Стан еритроцитарної ланки гемопоезу у дітей, які зазнали впливу комплексу несприятливих факторів аварії

на ЧАЕС // ПАГ. — 1997. — № 1. — С. 22-24.

9. Кірпенко Т. О., Остапченко Л. І. Вплив іонізуючого опромінення на системи білкового фосфорилування у клітині // Укр. радіол. журнал. — 1999. — Т. 7. — С. 184-187.

10. Кучеренко Н. С. Биологическое метилирование и его модификация в ранний период лучевого поражения. — М.: Высш. школа, 1980. — 432 с.

11. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. школа, 1988. — 424 с.

12. Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомиоцитах / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Кардиология. — 1992. — № 32 (4). — С. 71-74.

13. Механизмы приспособления сократительной функции и энергетического метаболизма сердца к условиям хронического дефицита фосфокреатина / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Физиол. журнал. — 1988. — № 34 (1). — С. 3-11.

14. Капелько В. И. Креатинфосфокиназный путь транспорта энергии в мышечных клетках // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 11. — С. 123-127.

15. Полонський О. О., Мардашук О. О., Степанов Г. Ф. Радіорезистентність нащадків опромінених тварин // Вісник морської медицини. — 2002. — № 2 (18). — С. 67-69.

16. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные. — К.: Вища шк., 1974. — 303 с.

17. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.; Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

18. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

19. Карелин А. А. Цикло-3', 5'-АМФ в регуляции биосинтеза креатина у млекопитающих: цикло-АМФ-опосредуемая гормональная активация гуанидинацетат-N-метилтрансферазы // Вопросы медицинской химии. — 1978. — Т. 24, вып. 4. — С. 435-449.

20. Владимиров В. Г. Биологические эффекты при внешнем воздействии малых доз ионизирующих излучений // Воен.-мед. журнал. — 1989. — № 4. — С. 44-46.

Порушення функціонування креатинтвірної системи в нащадків, народжених від опромінених тварин, виявляється зменшенням концентрації амінокислот-попередників креатину в тканинах, зниженням метилування гуанідин-ацетату та посиленням екскреції креатину із сечею, що може бути однією з причин зменшення рухливості і фізичної працездатності, яка спостерігається в цих тварин.

Ключові слова: креатинтвірна система, опромінені тварини, їхні нащадки.

Disturbance of the functioning of the creatine-forming system in the posterity organisms of the irradiated animals is proved with decreasing of the aminoacids-precursors content in the tissues, methylation of guanidine acetate and increasing of the creatine excretion with urine, may be one of the reasons of the decreasing of the movement activity and physical ability, which is obtained for these animals.

Key words: creatin-forming system, irradiated animals, posterity.

УДК 616.13.-004.6.-092:577.352. 5

А. Є. Поляков, *д-р мед. наук*, Л. І. Ковальчук, Т. М. Прокопова, *канд. мед. наук*,
О. П. Федчук, *канд. фіз.-мат. наук*

БЮФІЗИЧНІ АСПЕКТИ АБО ЕЛЕКТРИЧНА КОНЦЕПЦІЯ ВАЗОСПАСТИЧНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

*Одеський державний медичний університет,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Багаторічна дискусія про роль спазму вінцевих артерій у патогенезі ішемічної хвороби серця сьогодні завершена — вазоспастичну стенокардію відділено як окрему клінічну форму [1].

Феномен вазоспазму описано під час розвитку нестабільної стенокардії [2; 3]. Вважають, що швидке звуження просвіту судини і потрапляння фрагментів тромбу в периферичне русло спричинюють спазми вінцевих артерій, виникнення осередків минущої ішемії та активацію тромбоцитів у зоні порушень. Деякі автори вважають [2], що спазм у ділянці «вразливої» бляшки здатний бути тригером її розриву. На думку інших дослідників [3], скоріше розрив бляшки та пов'язане з ним виділення вазоактивних агентів провокують констрикцію артерії. Підтвердженням останньої точки зору є відсутність ускладнень під час і після ергометрич-

них тестів, які спричинюють спазм судин.

Іншим є патогенез ангіоспастичної стенокардії Принц-метала: не спостерігається руйнації жодної бляшки у великих гілках вінцевих артерій, атеросклеротичні зміни й органічне стенозування можуть бути незначними. Виникнення короточасних спазмів окремих ділянок вінцевих артерій нерідко спостерігається також під час коронарографії [4].

Вельми складними та різноманітними уявляються взаємозв'язки між атеросклеротичним ушкодженням та порушенням тонуусу вінцевих артерій. Існує думка, що «системна» дисфункція ендотелію — це початкова стадія атеросклерозу або, принаймні, маркер його наявності в якому-небудь з судинних регіонів [4; 5]. Відомо, що дисфункція ендотелію при гіперхолестеринемії виникає дуже рано, задовго до розвитку клінічних оз-

нак захворювання. При цьому порушується баланс вивільнення ендотелієм вазодилаторних і вазоконстрикторних медіаторів [4; 6]. У пацієнтів з ангіографічно «чистими» судинами, у тому числі за відсутності «ультразвукових» ознак атеросклерозу, у відповідь на ендотелійзалежні стимули в деяких випадках рееструвалася вазоконстрикція [4; 5]. Така реакція судин відзначалася лише у пацієнтів з наявністю хоча б одного фактора ризику атеросклерозу. При ангіографічно незмінних вінцевих артеріях під час гістологічного дослідження можна виявити атеросклеротичні бляшки, що звужують просвіт артерії до 50 % [5]. Отже, вазоспастична стенокардія є стадією в еволюції ішемічної хвороби серця, а наявність початкових проявів атеросклеротичного ушкодження судин — обов'язкова умова появи спастичних реакцій судин.