

фоні нормального світлового режиму зростає порівняно з контролем удвічі, амплітуда ритму не змінювалася. Пригнічення синтезу ПГ на фоні постійної темряви призвело до підвищення середньодобового рівня ритму у 2,5 рази, а також спостерігали зниження його амплітуди (див. табл. 3). Добова динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася порушенням фазової структури ритму в обох груп дослідних тварин. Вірогідних змін середньодобового рівня і амплітуди ритму в тварин з блокадою синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції епіфіза не спостерігали, однак на фоні гіперфункції цього органа мезоритму підвищувався на 35 % відносно контрольних величин. Це свідчить про те, що поєднання блокади синтезу ниркових ПГ і гіперфункції ШТ виявляло адитивну дію.

Висновки

1. Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ у тварин, які перебували за умов звичайного світлового режиму та на фоні постійної темряви, дозволяє встановити, що ниркові ПГ є важливим аутокоїдним фактором регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовідільної функцій нирок.
2. Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ підсилює спо-

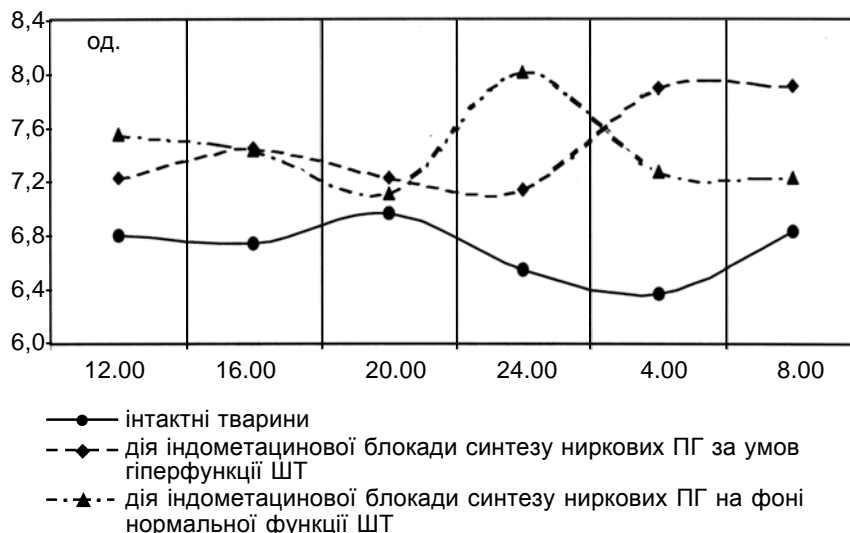


Рис. 4. Хроноритми рН сечі в щурів за умов індометацинової блокади синтезу ниркових простагландинів на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла

вільнення швидкості клубочкової фільтрації порівняно з тваринами з нормальною функцією цього органа.

3. Поєднання гіперфункції ШТ з індометациновою блокадою синтезу ниркових ПГ призводить до підвищення рівнів екскреції білка й концентрації його в сечі.

4. Сповільнення синтезу ниркових ПГ при підвищеному синтезі гормонів епіфіза проявляється різким підвищенням натрійурезу і порушенням процесів кислоторегуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Емельянов И. П. Структура биологических ритмов в процессе адаптации. — Новосибирск: Наука, 1986. — 182 с.
2. Карп В. П. Требования к математическому анализу данных хронобиологических исследований // Про-

блемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины: Материалы Всесоюз. конф. — Т. 1. — Уфа, 1985. — С. 35-36.

3. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. — М.: Трианда-Х, 2000. — 488 с.

4. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. — СПб.: Лань, 1997. — 304 с.

5. Парнова Р. Г. Молекулярные механизмы действия простагландина E_2 в регуляции осмотической проницаемости // Биол. мембраны. — 1999. — Т. 16, № 2. — С. 230-241.

6. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с.

7. Mead Y. F. Free radical mechanisms in lipid Peroxidation and Prostaglandins // Free radicals in molecular biology, aging and disease. — NY: Raven Press, 2001. — P. 53-66.

8. Siragy H. M., Jaffa A. A., Margolius H. S. Bradykinin B[2] receptor modulates renal prostaglandin E[2] and nitric oxide // Hypertension. — 2000. — Vol. 3. — P. 757-762.

УДК 615.275.4.015.4

Б. М. Галкін, М. Я. Головенко, І. Є. Барінова, В. Є. Осетров, Т. О. Філіппова

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ І ЇЇ ПОХІДНИХ НА МОДЕЛІ ТОКСИЧНОГО НАБРЯКУ ЛЕГЕНІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Глутамінова кислота виконує найважливіші функції у внутрішньому середовищі ор-

ганізму — вона бере участь не тільки в амінокислотному обміні, синтезі білків, знешко-

дженні аміаку, але й впливає на рівень енергетичного гомеостазу. Глутамат є одним із



структурних компонентів глутатіону. Він бере участь в утворенні γ -аміномасляної кислоти — медіатора нервової системи, впливає на синтез 5-амінолевулінової кислоти — попередника природних порфіринів. ГАМК впливає на транспорт і переробку глюкози, дихання клітин, утворення в них запасів енергії, підвищує стійкість клітин до кисневого голодування, активізує синтез білків [1].

Усі перераховані вище властивості перетворюють цю сполуку на незамінний лікарський засіб при різних інтоксикаціях, які характеризуються підвищенням інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), при виникненні гіпоксичних станів, ішемічної хвороби серця, ішемічної хвороби мозку, набряку мозку, набряку легенів. Пошук антиоксидантів і впровадження їх у медичну практику триває вже не перше десятиріччя. Відомі препарати, що практично не дають побічних ефектів, проте пошук і створення нових антиоксидантів з широким спектром дії, які не мають власної токсичності, є дуже актуальним завданням.

Метою наших досліджень було вивчення антиоксидантних властивостей похідних γ -аміномасляної кислоти — оксибутирату Na і пірацетаму, глутамінової кислоти та її комплексу з аскорбатом при токсичному набряку легенів, спричиненому діоксидом азоту.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на безпородних білих мишах-самцях масою 14–18 г. Для вивчення дії діоксиду азоту використовували динамічні затруєння експериментальних тварин. Концентрацію NO_2 у камері визначали стандартними хімічними методами [2]. Тривалість експозиції при дії діоксиду азоту становила 60 хв, а концен-

трація газу в камері — 600–800 мг/м³. За цих умов 60–80 % експериментальних тварин гинули. Для оцінки токсичності діоксиду азоту, крім летальності, визначали такі показники: легеневий коефіцієнт (ЛК) — відношення сирової маси легенів до маси тіла; коефіцієнт гідратації (КГ) — відношення сухої маси до сирової маси легенів, помножене на 100 %; коефіцієнт інтенсивності летальності (коефіцієнт Капусінера — КК) [3]. Усі досліджувані препарати вводили тваринам внутрішньочеревинно, одноразово за 20 хв до обробки газом. Використовували глутамінову кислоту дозами від 700 до 1200 мг/кг маси тварини, аскоглататіон від 30 до 120 мг/кг маси тіла тварини, пірацетам дозою від 200 до 400 мг/кг маси тіла тварини, оксибутират Na — від 100 до 200 мг/кг маси тіла тварини. Статистичну обробку результатів проводили методом середньої арифметичної та її середньої квадратичної помилки за критерієм вірогідності Стьюдента [4].

Результати дослідження та їх обговорення

Для встановлення ролі глутамінової кислоти в захисті від дії NO_2 проводилися дослідження протинабрякової активності (табл. 1). Профілактичне введення глутамінової кислоти на 40–50 % знижувало летальність експериментальних тварин при дії діоксиду азоту. На 19 % відносно затруєного контролю знижувався КГ, що свідчило про зменшення інтенсивності токсичного набряку легенів. У 1,2 разу підвищувався КК. Коефіцієнт інтенсивності залежно від дози глутамінової кислоти дорівнював 1,44–1,53. Комплекс глутамінової кислоти з аскорбатом при різних дозах введення не мав захисної дії за жодним параметром.

Експериментальні результати впливу пірацетаму й ок-

сибутирату Na подано в табл. 2. Вони свідчать про те, що введення зростаючих доз пірацетаму не змінює відсоток смертності експериментальних тварин, хоча КК різко підвищується. За першої дози пірацетаму він зростав у 3,2 разу, а збільшення дози в 1,5 і 2 рази трохи знижувало цей параметр, але він залишався вище контрольного значення у 2,4–2,7 разу. На коефіцієнти, що характеризують інтенсивність набряку легенів, ця сполука не здійснювала достовірного впливу. Використання оксибутирату Na дозволило встановити, що при його профілактичному введенні дозою 100 мг/кг на 20 % знижувалася кількість загиблих експериментальних тварин, але показники набряку легенів вірогідно не змінювалися. Підвищення дози препарату в 1,5 разу зменшувало летальність на 50 %. Відзначено уповільнення ритму загибелі тварин. Коефіцієнт Капусінера зростав у 1,2 разу, коефіцієнт ефективності становив 1,49. Подальше збільшення дози препарату вдвічі призводило до зростання летальності та до зниження легеневого коефіцієнта на 30 %. Коефіцієнт Капусінера зростав у 1,3 разу порівняно з контрольними значеннями. Ймовірно, оксибутират Na при дозі 200 мг/кг починає виявляти власну токсичність. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що серед вивчених похідних ГАМК більш ефективним є оксибутират Na.

Для кращого проникнення глутатіону крізь біологічні мембрани нами було синтезовано комплекс аскорбат-глутатіон. Приєднання аскорбінової кислоти відбувалося через аміногрупу глутамінової кислоти. Попереднє введення аскоглататіону дозою 20 мг/кг маси тіла знижувало летальність тварин на 20 % (табл. 3). При цьому практично не змінювалися коефіцієнти, що характе-



Вплив глютамінової кислоти та її комплексу з аскорбатом на розвиток токсичного набряку легенів, М±м; n=10

Досліджувані препарати	Летальність, %	ЛК	КГ	CL ₁₆ , мг/м ³	CL ₅₀ , мг/м ³	CL ₈₄ , мг/м ³	K _{кап}	K _{еф.} , CL ₅₀ оп, CL ₅₀ К
Контроль	80	20,3±2,0	7,4±0,4	350±35	569±62	738±84	0,79	—
Глутамінова кислота, мг/кг 700	40	17,8±1,7	6,0±0,2*	547±61*	820±73*	1001±122*	0,91	1,44
1200	30	15,3±1,1*	5,9±0,4*	590±72*	873±84*	1012±130*	0,95	1,53
Аскоглутатон, мг/кг 30	80	19,4±0,7	7,6±0,3	—	—	—	0,64	—
60	80	17,7±1,0	7,9±0,4	—	—	—	0,74	—
120	80	21,4±1,5	7,5±0,3	—	—	—	0,68	—

Примітка. У табл. 1–3: * — вірогідність відмінностей від контролю (P≤0,05).

Таблиця 2

Вплив пірацетаму та оксипутирату Na на розвиток токсичного набряку легенів, М±м; n=10

Досліджувані препарати	Летальність, %	ЛК	КГ	CL ₁₆ , мг/м ³	CL ₅₀ , мг/м ³	CL ₈₄ , мг/м ³	K _{кап}	K _{еф.} , CL ₅₀ оп, CL ₅₀ К
Контроль	80	20,9±0,9	8,9±0,9	350±35	569±62	738±84	0,19	—
Пірацетам, мг/кг 200	80	20,9±0,6	7,9±0,5	—	—	—	0,61	—
300	80	22,2±0,8	8,2±0,4	—	—	—	0,46	—
400	80	19,9±0,8	7,7±0,5	—	—	—	0,51	—
Оксипутират Na, мг/кг 100	80	17,8±1,8	7,6±0,3	—	—	—	0,89	—
150	80	16,5±1,5	7,9±0,4	625±73*	850±91*	1006±102	0,84	1,49
200	80	13,8±2,1*	7,5±0,3	—	—	—	0,96	—

Таблиця 3

Вплив аскоглутатону на розвиток токсичного набряку легенів, М±м; n=10

Досліджувані препарати	Летальність, %	ЛК	КГ	CL ₁₆ , мг/м ³	CL ₅₀ , мг/м ³	CL ₈₄ , мг/м ³	K _{кап}	K _{еф.} , CL ₅₀ оп, CL ₅₀ К
Контроль	100	23,2±0,5	7,2±0,4	350±35	569±62	738±84	0,36	—
Аскоглутатон, мг/кг 20	80	19,9±1,4	7,3±0,4	409±41	653±62	902±87	0,84	1,14
50	60	19,7±0,7*	6,5±0,3	525±71	762±73	1030±110	0,98	1,34
100	100	13,7±1,4*	5,2±0,4*	—	—	—	0,88	—

ризують рівень набряку легенів. Підвищення дози препарату в 2,5 разу приводило до зниження рівня летальності мишей на 40 %. Незначно знижувався легеневий коефіцієнт і майже втричі збільшувався КК. Збільшення дози препарату ще вдвічі різко підвищувало відсоток летальності, але, судячи з коефіцієнтів, що характеризують набряк легенів, цілком йому запобігає. Коефіцієнт ритму загибелі тварин майже в 2,5 разу вище, ніж у контрольній групі. Дослідження показали, що коефіцієнти ефективності даного комплексу становили залежно від введеної дози 1,14–1,34.

Таким чином, даний комплекс дає значний захисний ефект, пов'язаний з антирадикальними властивостями глутатіону та його участю у ферментативних процесах, що каталізують реакції захисту від вільних радикалів. Однак його ефективне використання неможливе у зв'язку з токсичністю, що, на нашу думку, виникає через участь глутатіону в синтезі лейкотрієну C_4 , що утворюється з лейкотрієну A_4 шляхом його кон'югації з трипептидом за допомогою глутатіон-S-трансферази. Лейкотрієн C_4 входить до складу

так званої повільно реагуючої субстанції [5]. Вона викликає бронхоспазм і анафілактоїдні реакції, що призводить до підвищення летальності при практично повному захисті легенів від токсичного ураження діоксидом азоту.

Біологічну активність досліджуваних сполук при дії NO_2 можна пояснити так. Власне глутамінова кислота, а також її похідні (ГАМК, оксибутират Na , пірацетам) зв'язуються не тільки з центральними, але й з периферичними специфічними рецепторами клітин. Усе це призводить до запуску різноманітних адаптивних механізмів. При цьому блокується ПОЛ й активується функціональна активність клітин [6]. Одним із важливих механізмів антитоксичного ефекту оксибутирату Na є здатність обмежувати PO_2 і запобігати розвитку ацидозу, що реєструється при дії NO_2 [7]. ГАМК бере участь у регуляції судинного тону. Інша роль ГАМК полягає в поліпшенні постачання тканин необхідною енергією, підтриманні їхньої стійкості до кисневого голодування й інших шкідливих впливів, відновленні клітин після ушкодження [8].

Усе вищевикладене є підставою для подальшого скри-

нінгу досліджуваних речовин з метою створення нових препаратів з антирадикальними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Прозоровский В. Р.* ГАМК — универсальный регулятор нервной активности // *Рус. мед. журнал.* — 1997. — Т. 4. — № 2. — С. 89-93.
2. *Другов Ю. С., Беликов А. П.* Методы анализа загрязнений воздуха. М.: Химия, 1984. — 364 с.
3. *Logan R.* The effect of x-irradiation on the uptake of nucleic acids and protein precursors by isolated rabbit livers, appendix and thymus nuclear // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1959. — Vol. 35. — N 1. — P. 251-253.
4. *Рокицкий П. Ф.* Биологическая статистика. — М.: Высш. шк., 1985. — 320 с.
5. *Rozes C. A., Scott W., Griffiths O. V.* Depletion of glutathione selectively inhibits synthesis of leucotriene C_4 by macrophages // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA Biol. Sci.* — 1990. — Vol. 87. — N 4. — P. 2532-2536.
6. *Шеконян В. А., Зильдян А. В., Товмакян В. С.* Влияние ГАМК, ГОМК и глутаминовой кислоты на функциональную активность фагоцитов периферической крови // *Журн. экп. и клин. мед.* — 1998. — Т. 39, № 6. — С. 754-758.
7. *Плотников М. Б., Кобзева Е. А., Плотникова Г. М.* Антиокислительные эффекты антигипоксантов при ишемии мозга // *Бюл. экп. биол. и мед.* — 1997. — Т. 119. — С. 758-760.
8. *Гусев Е. И., Гехт А. Б.* Спасительность // *Рус. мед. журнал.* — 2000. — Т. 7. — № 12. — С. 109-113.

УДК 612.466-092.9:614.876

А. І. Гоженко, І. А. Кузьменко, О. О. Доломатова,
В. М. Цвіговський, Д. М. Пихтєєв

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ХВОРОБІ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

Одеський державний медичний університет

В останні роки привертає увагу патогенез променевої ураженні як у гострому періоді розвитку патологічних реакцій, так і в період хронізації процесу, у тому числі прогресуван-

ня ниркових порушень, які призводять до розвитку нефро-склерозу [1].

Встановлено, що головною патогенетичною ланкою порушення функції нирок у гостро-

му періоді променевої хвороби середнього ступеня тяжкості є активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з накопиченням продуктів радіолізу в біологічних середови-

