

© Мельник А.В.

УДК: 546.221.1

Мельник А.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

УТВОРЕННЯ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ В АОРТІ ЩУРІВ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ РІВНЕМ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

Резюме. В роботі показано, що продукція гідроген сульфід в аорті детермінується статтю: в аорті самок щурів вміст H_2S , активність цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ), максимальна швидкість утворення H_2S з цистеїну за участі ЦГЛ (V_{max}) достовірно вищі, а константа Міхаеліса (K_m) по цистеїну у ЦГЛ - вірогідно нижча, ніж у самців. Кастрація самок спричиняє достовірне зменшення в аорті вмісту H_2S , активності ЦГЛ, V_{max} , а також зростання K_m цього ензиму, порівняно з контролем, тоді як тестектомія самців викликає протилежні зміни. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим тваринам естрадіолом/тестостероном наближає показники продукції H_2S та кінетичні параметри ЦГЛ до рівня в контрольній групі.

Ключові слова: гідроген сульфід, цистатіонін- γ -ліаза, кінетичні параметри, стать, статеві гормони, аорта.

Вступ

Гідроген сульфід (H_2S) - важливий газотрансмітер, який синтезується в тканинах в достатніх кількостях і активно бере участь в регуляції судинного тону, скоротливості міокарду, нейромодуляції, цитопротекції, запалення та ін [Gadalla M.M., Snyder S.H., 2010]. В останні роки накопичилися численні дані про шляхи обміну та біологічну роль H_2S в організмі тварин та людини у нормі та за різних патологічних станів. Основними джерелами ендogenous H_2S в тканинах є сірковмісні амінокислоти - L-цистеїн та L-гомоцистеїн, які вступають в реакції транссульфування та трансамінування за участі піридоксальфосфатзалежних ензимів цистатіонін- γ -ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1), цистатіонін- β -синтази (ЦБС, КФ 4.2.1.22) та цистеїнамінотрансферази (ЦАТ, КФ 2.6.1.3) (табл. 1). Ключовими реакціями, які забезпечують утворення H_2S в тканинах тварин та людини, вважаються

наступні: 1) десульфування L-цистеїну до пірватату за участі ЦГЛ; 2) конденсації L-гомоцистеїну з L-цистеїном та десульфування L-цистеїну до L-серину за участі ЦБС; 3) трансамінування L-цистеїну з α -кетоглутаратом за участі ЦАТ з утворенням 3-меркаптопірватату, з якого далі вивільняється H_2S за участі 3-меркаптопірватсульфотрансферази (3-МСТ, КФ 2.8.1.2) [Shibuya et al., 2009]. В попередніх роботах нами показано, що H_2S відіграє важливу роль у регуляції скоротливості аорти, а саме викликає дозозалежну вазорелаксацію, яка реалізується через активацію K_{ATP} каналів та ендотеліальної NO-синтази [Melnik et al., 2010]. Утворення H_2S в тканинах аорти відбувається переважно в реакції десульфування цистеїну, каталізований ензимом ЦГЛ [Мельник та ін., 2011]. На сьогодні залишається практично не вирішеним питання регуляції утворення H_2S в тканинах аорти, а саме роль статевих гормонів у цьому процесі.

Метою дослідження було оцінити вплив статі та різного рівня насиченості організму щурів статевими гормонами на вміст H_2S , активність ЦГЛ та її кінетичні параметри (K_m , V_{max}) в тканинах аорти щурів.

Матеріали та методи

Досліди проведені на 90 білих нелінійних щурах обох статей (*Rattus norvegicus*). Всі тварини перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum*. Дослідження проведено згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Експериментальну модуляцію вмісту статевих гормонів в організмі щурів виконували за допомогою кастрації тварин (оваріектомія та тестектомія відповідно самкам та самцям щурів) під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) хірургічним методом через середній розтин передньої черевної стінки згідно загальноприйнятих мето-

Таблиця 1. Вплив різної насиченості щурів статевими гормонами на активність ЦГЛ та вміст H_2S в аорті ($M \pm m$, $n=30$).

Групи тварин	ЦГЛ, нмоль H_2S / хв·мг протеїну	H_2S , нмоль / мг протеїну
Самці		
Псевдооперовані	$0,775 \pm 0,026$	$1,25 \pm 0,05$
Кастрація	$1,0 \pm 0,036^*$	$1,56 \pm 0,04^*$
Кастрація + ЗГТ	$0,808 \pm 0,014^*$	$1,33 \pm 0,03^*$
Кореляція з рівнем тестостерону ($n=30$)		
	$-0,51^{\Delta}$	$-0,48^{\Delta}$
Самки		
Псевдооперовані	$1,01 \pm 0,031^*$	$1,51 \pm 0,05^*$
Кастрація	$0,790 \pm 0,033^*$	$1,22 \pm 0,03^*$
Кастрація + ЗГТ	$0,950 \pm 0,029^*$	$1,44 \pm 0,04^*$
Кореляція з рівнем естрадіолу ($n=30$)		
	$+0,58^{\Delta}$	$+0,50^{\Delta}$

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно псевдооперованих тварин певної статі; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно кастрованих тварин певної статі; ° - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками у псевдооперованих самців та самок; Δ - достовірність кореляцій ($p < 0,05$) з рівнем відповідних статевих гормонів.

дик. Дослідження проводились через 21 день після кастрації [Aloisi AM, et al., 2003; Joshi SA, et al., 2003]. Контрольним тваринам виконували розтин передньої черевної стінки з наступним пошаровим зашиванням рани ("псевдооперовані").

Замісну гормонотерапію у самців і самок кастрованих щурів відтворювали введенням тестостерону пропіонату, (завод ООО "Фармадон", м. Ростов-на-Дону) 1 мг/кг підшкірно 1 раз на день; а також естрадіолу гемігідрату ("Естримакс", АО Гедеон Рихтер), 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів [Ali B.H., et al., 2001; Yuzurihara M, et al., 2003]. Ефект замісної терапії у самок оцінювали за рівнем статевих гормонів в сироватці крові, а у самок ще і за допомогою вагінальних мазків.

Вміст естрадіолу та тестостерону в гепариновій плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) та DSLACTIVE Testosterone фірми DSL (USA) згідно інструкцій фірм-виробників.

Вміст H_2S в аорті визначали за методикою [Wilinski B. et al., 2011]. Аорту промивали холодним 1,15% розчином KCl, подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50% ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хв., в супернатанті визначали вміст H_2S спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-парафенілендіаміном в присутності $FeCl_3$. Всі маніпуляції проводили у стерильних герметизованих пластикових пробірках типу Ерпендорф (для попередження втрат H_2S).

Для інших досліджень аорту гомогенізували в середовищі 0,25 M сахарози, 0,01 M Трис (pH 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об/хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хв при 600 g при температурі 4-6°C, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірках Ерпендорф і до проведення досліджень зберігали при -20°C. Активність цистатіонін-γ-ліази (ЦГЛ, КФ 4.4.1.1) визначали за швидкістю утворення сульфід-аніону [Ольховський О. С. та ін., 2011].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки ($M \pm m$). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента, при цьому вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахунки проводили за допомогою пакету статистичних програм "Microsoft Excel".

Результати. Обговорення

Встановлено, що стать та різна насиченість статевими гормонами має значний вплив на обмін H_2S в аорті щурів (табл. 1). Так, у самок щурів активність ЦГЛ та вміст H_2S в аорті відповідно на 30,2 та 20,9% ($p < 0,05$) більше, ніж у самців. Кастрація самок спричиняла дос-

товірне зниження активності ЦГЛ на 27,8% та вмісту H_2S на 23,2% в аорті щурів, порівняно з контрольною групою. Натомість гонадектомія самців супроводжувалась протилежними змінами, а саме, відмічалось вірогідне зростання активності ЦГЛ та вмісту H_2S відповідно на 22,7 та 19,9%, порівняно з контролем. Проведення замісної гормонотерапії кастрованим тваринам практично повністю нормалізує метаболізм H_2S в аорті щурів. Введення естрадіолу оваріектомованим самкам викликає зростання активності ЦГЛ та вмісту H_2S відповідно на 16,8 та 14,9%, тоді як застосування тестостерону кастрованим самцям, навпаки призводить до зменшення активності ЦГЛ та вмісту H_2S відповідно на 24,2 та 17,0%, порівняно з відповідною групою кастрованих тварин. Проведений кореляційний аналіз показав, що між рівнем естрадіолу в плазмі крові та вмістом H_2S й активністю ЦГЛ в аорті існують достовірні та обернені зв'язки, тоді як між рівнем тестостерону в плазмі та показниками обміну H_2S в аорті зв'язки були більш тісними і прямими за направленістю.

В подальшому ми оцінили вплив статі та статевих гормонів на кінетичні параметри реакції десульфування цистеїну за участі ЦГЛ в аорті щурів (рис. 1). Показано, що в аорті самців за низьких концентрацій цистеїну (0,12-0,95 мМ) реєструвалась пряма залежність з швидкістю ензиматичної реакції (вона знаходилась в діапазоні 0,024-0,215 нмоль H_2S / хв-мг протеїну). За умов подальшого збільшення концентрації цистеїну темпи приросту швидкості реакції зменшувались і при вмісті цистеїну 7,5 мМ крива виходила на плато. Зростання кількості цистеїну вище 7,5 мМ супроводжувалось явищем субстратного інгібування, тобто зменшенням активності реакції, каталізованої ЦГЛ. За умов гонадектомії самців відмічалось зміщення кінетичної кривої в прямих координатах ліворуч, а кривої в координатах Лайнуївера-Берка - праворуч. Поряд з цим реєструвалось статистично вірогідне зменшення K_m (на 18,8%) за цистеїном та збільшення V_{max} (на 13,0%) реакції утворення H_2S , каталізованої ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії тестостероном наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі щурів, а кінетичні параметри (K_m та V_{max}) статистично достовірно не відрізнялись від псевдооперованих самців щурів. Кореляційний аналіз показав існування значних за силою зв'язків між рівнем тестостерону в плазмі крові та K_m (прямий за направленістю) й V_{max} реакції утворення H_2S за участі ЦГЛ (обернений за направленістю).

В аорті самок (рис. 2) цистеїн у діапазоні концентрацій 0,12-0,95 мМ викликав пропорційне зростання швидкості ензиматичної реакції (вона становила 0,045-0,281 нмоль H_2S / хв-мг протеїну), однак порівняно з самцями темпи приросту були більшими. Подібно до самців, в аорті самок щурів за концентрації цистеїну більше 7,5 мМ реєструвалось явище субстратного інгібування десульфуразної активності ЦГЛ. Кінетичні параметри ЦГЛ в аорті самок достовірно відрізнялись від

Таблиця 2. Вплив різної насиченості шурів статевими гормонами на кінетичні параметри ЦГЛ в аорті ($M \pm m$, $n=5$).

Групи тварин	K_m , мМ	V_{max} , нмоль H_2S /хв-мг протеїну
Самці		
Псевдооперовані (контрольна група)	$4,52 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,02$
Кастрація	$3,67 \pm 0,04^*$	$1,69 \pm 0,01^*$
Кастрація + ЗГТ	$4,39 \pm 0,07^{\#}$	$1,53 \pm 0,03^{\#}$
Кореляція з рівнем тестостерону ($n=15$)		
	$+0,60^{\delta}$	$-0,57^{\delta}$
Самки		
Псевдооперовані	$3,64 \pm 0,04^*$	$1,74 \pm 0,03^*$
Кастрація	$4,60 \pm 0,06^*$	$1,45 \pm 0,02^*$
Кастрація + ЗГТ	$3,61 \pm 0,05^{\#}$	$1,67 \pm 0,03^{\#}$
Кореляція з рівнем естрадіолу ($n=15$)		
	$-0,70^{\delta}$	$+0,63^{\delta}$

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно псевдооперованих тварин певної статі; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) відносно кастрованих тварин певної статі; ° - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками у псевдооперованих самців та самок; δ - достовірність кореляцій ($p < 0,05$) з рівнем відповідних статевих гормонів.

таких у самців, а саме K_m була на 24,2% вірогідно меншою, тоді як V_{max} достовірно вищою на 14,1%. Кастрація самок викликала зменшення кінетичної кривої в прямих координатах праворуч, а кривої в координатах Лайнувера-Берка - ліворуч. Поряд з цим реєструвалось статистично вірогідне збільшення K_m за цистеїном (на 26,4%) та зменшення V_{max} (на 16,7%) реакції утворення H_2S за участі ЦГЛ (табл. 2). Проведення замісної гормонотерапії естрадіолом наближало кінетичні криві до таких у контрольній групі шурів, а кінетичні параметри (K_m та V_{max}) статистично достовірно не відрізнялись від псевдооперованих самок шурів. Між рівнем естрадіолу в плазмі крові та кінетичними параметрами ЦГЛ виникали тісні взаємозв'язки: з K_m за цистеїном виявлена обернена, а з V_{max} - пряма залежність.

Таким чином стат'я та рівень статевих гормонів є

одним із визначальних чинників регуляції метаболізму H_2S в аорті шурів. Наші дослідження показали, що в аорті самок шурів вміст H_2S та активність ЦГЛ вірогідно вищі, ніж у самців. За умов дефіциту тестостерону (кастрація самців) відмічається зростання рівня H_2S на тлі збільшення активності ЦГЛ, тоді як за умов дефіциту естрадіолу (кастрація самок), навпаки реєструється зниження рівня H_2S та зменшення активності ЦГЛ, порівняно з відповідною групою контролю. Проведення ЗГТ кастрованим тваринам відповідно тестостероном / естрадіолом сприяє відновлення метаболізму H_2S в аорті шурів до рівня контрольних тварин.

Різна насиченість організму шурів статевими гормонами не лише впливає на активність синтезу H_2S в аорті шурів, а й змінює кінетичні параметри ензиматичної реакції, каталізованої ЦГЛ. Показано, що в аорті самок шурів спорідненість ЦГЛ до цистеїну, а також максимальна швидкість ензиматичної реакції утворення H_2S достовірно вищі, ніж у самців. Оваріектомія самок спричиняє вірогідне зниження спорідненості ЦГЛ до цистеїну (достовірно зростає K_m) та V_{max} , тоді як гонадектомія самців супроводжується протилежними змінами, порівняно з тваринами групи контролю. Замість введення статевих гормонів кастрованим тваринам забезпечує відновлення в аорті кінетичних параметрів ензиматичної реакції за участі ЦГЛ до рівня тварин без змін гормонального статусу.

Виникає питання щодо статевих чинників та молекулярних механізмів, які інтегровані у формування гендерного диморфізму обміну H_2S в аорті. Можна думати, що визначальним чинником стать-специфічних особливостей метаболізму H_2S в аорті є статеві гормони. Відомо, що естрогени володіють антиоксидантними властивостями, тоді як тестостерон - навпаки посилює генерацію активних форм кисню [McGuire B.B. et al., 2007]. Ймовірно, накопичення вільних радикалів, за умов дефіциту естрадіолу та надлишку тестостерону створює умови для ковалентної модифікації активного центру ензиму ЦГЛ та зміни його просторової будови. Можливо, за цих умов надлишок активних форм кисню вик-

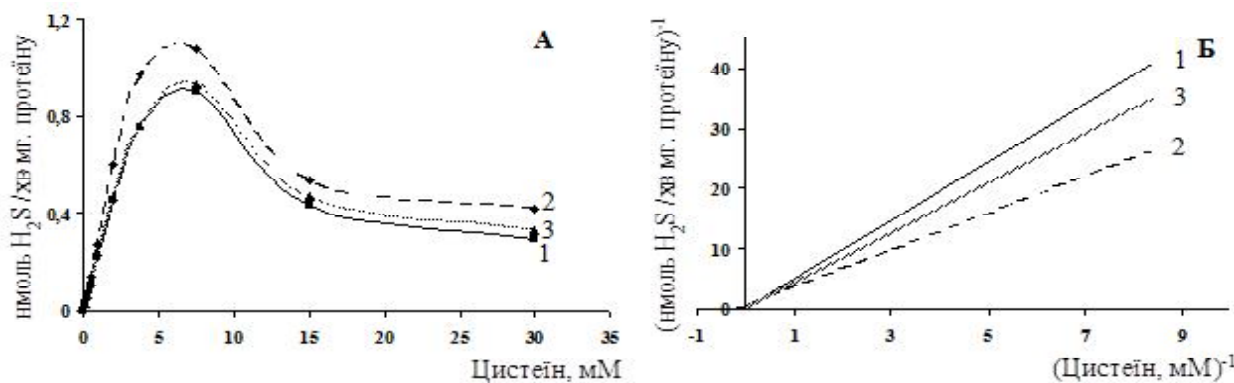


Рис. 1. Кінетика утворення H_2S з цистеїну за участі ЦГЛ в аорті самців шурів у прямих координатах (А) та координатах Лайнувера-Берка (Б). Примітки: 1. - псевдооперовані самці; 2 - кастровані самці; 3 - кастровані тварини, яким проводилась ЗГТ тестостероном.

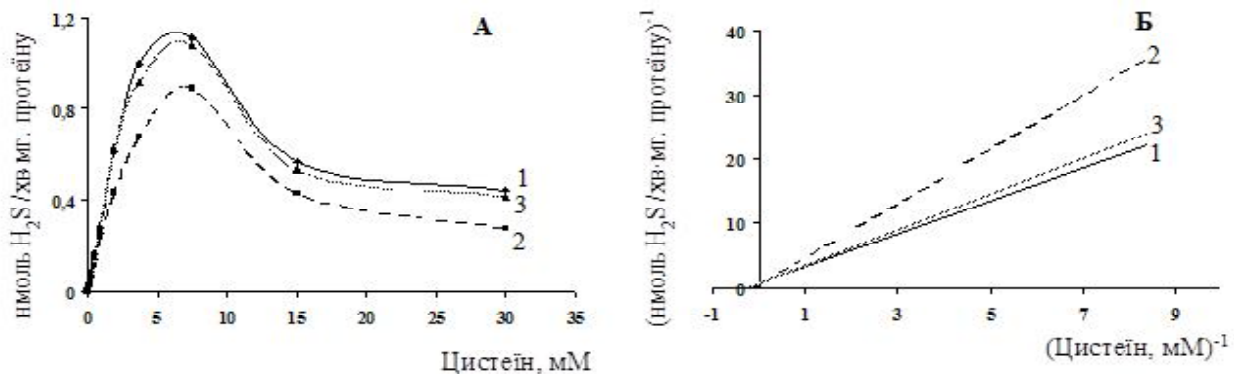


Рис. 2. Кінетика утворення H_2S з цистеїну за участі ЦГЛ в аорті самок щурів у прямих координатах (А) та координатах Лайнуївера-Берка (Б). Примітки: 1. - псевдооперовані самки; 2 - кастровані самки; 3 - кастровані тварини, яким проводилась ЗГТ естрадіолом.

ликає окисну деградацію H_2S до сульфідів та сульфатів [Stein A. et al., 2013]. Останім часом показано, що утворення H_2S активується під впливом нітроген монооксиду (NO), синтез якого потенціюється естрадіолом та інгібується тестостероном [Stein A. et al., 2013, McGuire B.B. et al., 2007]. Тому на тлі дефіциту естрадіолу зменшується продукція NO, що супроводжується зниженням активності ЦГЛ та синтезу H_2S і навпаки, дефіцит тестостерону активує синтез NO та H_2S . Не виключено також, що одним із ймовірних механізмів впливу статевих гормонів на продукцію H_2S є їх здатність модулювати експресію генів, які відповідальні за синтез білка-ензиму ЦГЛ. Однак, остаточні молекулярні механізми регуляторного впливу статевих гормонів на обмін H_2S залишаються нез'ясованими.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. В аорті самок щурів вміст H_2S , активність цистати-

онін- γ -ліази, її спорідненість до цистеїну та максимальна швидкість реакції за участі цього ензиму на 14,0-30,0% більші ($p < 0,05$), ніж у самців без змін гормонального статусу.

2. Гонадектомія самок супроводжується достовірним зниженням активності цистатионін- γ -ліази (на 27,8%, $p < 0,05$), вмісту H_2S (на 23,2%, $p < 0,05$), спорідненості цистатионін- γ -ліази до цистеїну (на 26,4%, $p < 0,05$) та максимальної швидкості утворення H_2S (на 16,7%, $p < 0,05$), тоді як за умов кастрації самців зміни мали протилежну направленість.

4. Замісна гормонотерапія статевими гормонами наближає продукцію H_2S та кінетичні параметри цистатионін- γ -ліази в аорті кастрованих тварин до рівня щурів без змін гормонального статусу.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять розширити уявлення про регуляторний вплив статевих гормонів на продукцію H_2S та молекулярні механізми його реалізації.

Список літератури

- Мельник А.В. Роль статевих чинників у продукції гідроген сульфід у серцево-судинній системі щурів / Мельник А.В., Ольховський О.С., Заїчко Н.В., Колошко О.М. // Медична хімія. - 2011. - Т. 13. - №4. - С. 64 - 68.
- Ольховський О.С. Вікові відмінності продукції гідроген сульфід у серці та аорті щурів / Ольховський О.С., Мельник А.В., Заїчко Н.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2011. - Т. 11. - С. 133 - 137.
- Ali B. H. Sex Difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B. H. Ali, T. H. Ben Ismail, A. A. Basir // Indian Journal of Pharmacology. - 2001. - Vol. 33. - P.369-373.
- Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 1007. - P.232-237.
- Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wilinski, J. Wilinski, E. Somogyi, J. Piotrowska, M. Goralska // Pharmacol Rep. - 2011. - 63, № 5. - P.1243-1247.
- Gadalla M.M. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / M.M. Gadalla, S.H. Snyder // J. Neurochem. - 2010. - 113. - P.14-26.
- Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / B.B.McGuire, R.W.Watson, F.P.rez-Barriocanal [et al.] // Kidney Blood Press Res. - 2007. - Vol.30, №2. - P.67-80.
- Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats / M.Yuzurihara, Y.Ikarashi, M.Noguchi [et al.] // Urology. - 2003. - Vol.62, №5. - P.947-951.
- Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S.A.Joshi, S.Shaikh, S.Ranpura [et al.] // Reproduction. - 2003. - Vol.125, №4. - P.3495-3507.
- Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats / A.V.Melnik, N.I.Voloshchouk, N.O.Pentyuk [et al.] // Neurophysiology. - 2010. - Vol.42, №2. - P.126-131.
- Stein A. Redox biology of hydrogen sulfide: Implications for physiology, pathophysiology, and pharmacology / A.Stein, Sh.M.Bailey // Redox Biology. - 2013. - №1. - P.32-39.
- Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide / N.Shibuya, Y.Mikami, Y.Kimura [et al.] // J. Biochem. - 2009. - Vol.146, №5. - P.623-626.

Мельник А.В.

ОБРАЗОВАНИЯ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В АОРТЕ КРЫС: СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Резюме. В работе показано, что продукция гидроген сульфида в аорте детерминруется полом: в аорте самок крыс содержание H_2S , активность цистатионин- γ -лиазы (ЦГЛ), максимальная скорость образования H_2S из цистеина с участием ЦГЛ (V_{max}) достоверно выше, а константа Михаэлиса (K_m) по цистеину у ЦГЛ - достоверно ниже, чем у самцов. Кастрация самок вызывает достоверное уменьшение в аорте содержания H_2S , активности ЦГЛ, V_{max} , а также повышение K_m этого энзима, по сравнению с контролем, тогда как тастектомия самцов сопровождается противоположными изменениями. Проведение заместительной гормонотерапии кастрированным животным эстрадиолом / тестостероном приближает показатели продукции H_2S и кинетические параметры ЦГЛ до уровня в контрольной группе.

Ключевые слова: гидроген сульфид, цистатионин- γ -лиаза, кинетические параметры, пол, половые гормоны, аорта.

Melnik A. V.

HYDROGEN SULFIDE FORMATION IN RATS' AORTA: CORRELATION WITH THE LEVEL OF SEX HORMONES

Summary. It is shown that the production of hydrogen sulfide in aorta is determined by gender: female rat aortic content of H_2S , cystathionine γ -lyase (CSE) activity, maximum rate of H_2S formation from cysteine with CSE (V_{max}) were significantly higher and the Michaelis constant (K_m) of CSE for cysteine - significantly lower than in males. Castration of females causes a significant decrease in aortic H_2S content, CSE activity, V_{max} , as well as an increase in K_m of this enzyme in comparison with the controls, whereas testectomy goes with opposite changes. Hormone replacement therapy with estradiol / testosterone approximates H_2S production and CSE kinetic parameters to the levels of the control group.

Key words: hydrogen sulfide, cystathionine γ -lyase, kinetic parameters, gender, sex hormones, aorta.

Стаття надійшла до редакції 05.12.2013 р.

Мельник Андрій Володимирович - к. мед. н, доцент кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 66-12-24; anderneting@gmail.com

© Островська С.С.

УДК: 616. 648.4:616.132:661.848:661.852

Островська С.С.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки (вул. Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49027, Україна)

СТАН АОРТИ ПІСЛЯ ДІЇ РАДІАЦІЇ, СОЛЕЙ КАДМІЮ І СВИНЦЮ

Резюме. Після опромінення різними дозами радіації і навантаження солями важких металів (через 3 місяці після опромінення) досліджували стан аорти за показниками судинного індексу, який визначали як співвідношення товщини стінки судини до діаметру її просвіту. Виявлено, що вплив на аорту солей кадмію і/або свинцю без опромінення має оборотний ефект і після припинення дії металів супроводжується нормалізацією величин судинного індексу. Сполучена дія опромінення в дозі 0,5 Гр і солей кадмію прогресивно збільшує судинний індекс в аорті. Сумісний вплив опромінення в тій же дозі і свинцю більш негативно впливає на аорту, що проявляється в вищих, відносно кадмію, показниках судинного індексу, а також утворенням в інтимівогнищ сполучнотканинних утворень, що далеко виступають в просвіт судини, нерівномірно звужуючи її просвіт.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, аорта, кадмій, свинець.

Вступ

Кадмій і свинець є найбільш розповсюдженими і токсичними металами в Україні, негативно впливають на здоров'я населення, є чинниками ризику розвитку судинних захворювань та інших захворювань [Пилинская и др., 2001; Navas-Acien et al., 2004]. Сполучена дія радіації, солей кадмію і свинцю має найбільш несприятливий вплив на організм людини і тварин, що проявляється як потенціюючий ефект [Дмитруха, 2004], механізм якого багато в чому залишається не дослідженим [Александрин, 2008].

Метою дослідження було визначення стану аорти щурів після роздільного і сполученого впливу опромінення, солей кадмію і свинцю.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар. Загальне гамма-опромінення здійснювали з використан-

ням установки "Рокус" (Росія); джерело - ^{60}Co , потужність експозиційної дози 4,3-10-4 А/(кг·с). В експерименті використовували 6 груп тварин. Щурів 1, 2 та 3 груп опромінювали в дозі 0,5 Гр. Через 3 місяці після опромінення щурам 1 і 2 групи і неопроміненим тваринам 4 і 5 групи здійснювали навантаження важкими металами в концентрації 1/10 LD_{50} щодня протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревиного введення хлориду кадмію (1, 4 групи) і ацетату свинцю (2, 5 групи), з наступним 15-денним відновним періодом. Паралельно щурам 3 і 6 групи, також відповідно опроміненим і неопроміненим (остання група служила контролем), внутрішньоочеревино вводили 0,9 % NaCl.

Через 10 днів після початку і через 15 днів після припинення ін'єкцій, тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом, для морфологічних досліджень брали частку аорти, вимірювали товщину її стінок (у