

го дослідження розглядають виявлені зміни вмісту норадреналіну та ДОФА як порушення синтезу цих біологічних амінів. Однак виявлені нами зміни концентрації дофаміну до ІНГТ і після них показують, що підвищення концентрації ДА на фоні підвищення попередника ДА, ДОФА та зниження норадреналіну можуть свідчити про більш швидке накопичення ДОФА як субстрату для синтезу ДА та про гальмування синтезу норадреналіну, який має синтезуватися пізніше, використовуючи ДА як субстрат.

З огляду на залежність активності ферменту тирозингідроксилази від рівня забезпечення нейронів киснем, можна припустити, що зазначена зміна не є порушенням синтезу біологічних амінів, а пристосувальним механізмом, що приводить до збільшення вмісту ДА під впливом ІНГТ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Денисов В. М., Рукавишнікова С. М., Горбач Т. В. Биогенные амины головного мозга при стрессовых состояниях // Тезисы докладов III всесоюз. конф. по нейроэндокринологии. — Харьков, 1988. — С. 21-22.
2. Козак Л. П., Терлецька О. І., Ковальчук С. М. Роль окисного метаболізму у формуванні адаптаційного ефекту за умов впливу етанолу та коригуючої дії імпульсного гіпоксичного тренування // Фізіол. журнал. — 2002. — № 48. — С. 74-79.
3. Болезнь Паркинсона / Г. М. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева и др. — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
4. Модуляція екзогенним L-аргініном мітохондріального та мікросомального окислювання / Н. М. Кургалюк, Т. В. Серебровська, Є. Е. Колеснікова, Л. І. Алексюк // Фізіол. журнал. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 67-73.
5. Олешко Н. Н. Морфофункциональное исследование взаимодействия глутамат-, холин- и дофаминергической систем в неостриатуме // Физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 1997. — № 1-2. — С. 83-101.
6. Gu M., Owen A. D., Toffa S. E. K. Mitochondrial function, GSH and iron in

neurodegeneration and Lewy body disease // J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 158. — P. 24-29.

7. The cause of Parkinson's disease: MPTP, aging and striatal dopamine loss / O. Hornykiewicz, C. Piffl, G. Schingnitz et al. // Neurodegenerative Disorders: the Role Played by Endotoxins and Xenobiotics. — New York: Raven Press, 1988 — P. 73-80.

8. Jacobowitz P. M., Richardson J. S. Method for the rapid determination of norepinephrin, dopamine, serotonin, in the same brain region // Pharmacol. Biochem. Behavior. — 1979. — Vol. 8, N 5. — P. 515-519.

9. Kostrzewa R. M., Jacobowitz D. M. Pharmacological action of 6-hydroxydopamine // Pharmacol. Rev. — 1974. — Vol. 26. — P. 199-288.

10. Marsden C. D. Parkinson's disease // Lancet. — 1990. — Vol. 335 (8695). — P. 948-952.

11. Neurochemical and behavioral features induced by chronic low dose treatment with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common marmoset: implications for Parkinson's disease? / H. Russ, W. Mi-hatsch, M. Gerlach et al. // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 123. — P. 115-118.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

## СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ КЛІТИНИ ПРИ ГАЛАКТОЗАМІНОВОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗАСТОСУВАННІ ПОХІДНИХ ОКСІЕТИЛІДЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ (Повідомлення 2)

Одеський державний медичний університет

Попередніми дослідженнями було доведено, що галактозаміновий гепатит у щурів суттєво стимулював процеси пероксидації ліпідів: на 2-гу добу після затравки гепатотоксином вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду збільшувався більше ніж у 2–2,5 рази [1]. Водночас було встановлено, що при цій експериментальній патології суттєво пригнічувалась ферментативна складова ан-

тирадикального захисту (АРЗ). Наприкінці 2-ї доби після введення токсиканту активність супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах і печінці пригнічувалась у 5 разів, активність каталази — відповідно у 2 і 4,5 рази [1]. Активність як досліджених (СОД, каталаза), так і інших ферментів — регуляторів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), наприклад оксидаз, прямо пропорційно залежить від

структурованості ліпідного бішару біологічних мембран, тобто важливіших їх стабілізаторів [2]. До них належать: природний антиоксидант — інгібітор ПОЛ — вітамін Е, інші природні оксиданти — такі як гормони тироксин і глюкокортикоїди, вітамін К, глутатіон [3]. Біологічно активні речовини (БАР), які гальмують реакції з участю вільних радикалів, локалізуються як у водній, так і у ліпідній фазі клі-



тинних структур, що є дуже важливим для пошуку та створення нових лікарських засобів з антиоксидантною активністю [4]. Таким чином, ушкоджуюча дія ланцюгового окиснення ліпідів на біологічні мембрани виражається в окисненні тіолових груп ферментів, збільшенні іонної проникності мембран і зменшенні електричної міцності ліпідного бішару мембран, що призводить до «самопробою» мембран електричним полем, відповідно до повної морфофункціональної дезадаптації клітини [5].

Враховуючи те, що водорозчинні антиоксиданти проявляють свої ефекти у цитозолі клітин, міжклітинній рідині, плазмі крові та лімфи, а жиророзчинні захищають від вільнорадикальної дезорганізації біологічні мембрани, основну увагу було звернуто на визначення вмісту токоферолу [6; 7].  $\alpha$ -Токоферол у значній кількості міститься на внутрішній мембрані мітохондрій, підтримує цілість мітохондріальних, лізосомальних та цитоплазматичних мембран, захищає їх від подразнюючого впливу продуктів ПОЛ [8].

Таким чином, в ідеалі, внесок усіх компонентів системи ендогенного захисту клітинних мембран від перекисної деградації може визначатися шляхом вимірювання активності окремих складових. Однак на практиці це неможливо зробити через трудомісткість аналізів і синергізм в дії різних інгібіторів системи захисту [9; 10]. Тому в останні роки для вивчення інтегральних показників функціональної активності клітинних мембран застосовуються методики визначення сумарної активності інгібіторів системи АРЗ. Це, перш за все, перекисна резистентність еритроцитів (ПРЕ) та сумарна пероксидазна активність плазми (СПА). Забезпеченість біомембран природними антиоксидантами відображає ПРЕ і характеризує їх стійкість до ушкоджуючих факторів ПОЛ. Зниження ПРЕ зумовлено пору-

шенням фізико-хімічних властивостей мембран еритроцитів, збільшенням їх проникності для гемоглобіну, тобто деструктивні процеси призводять до підвищення гемолізу, що є прямим наслідком зниження ПРЕ [11]. За допомогою визначення СПА можна встановити рівень захисту організму від продуктів ПОЛ [12; 13].

Таким чином, **метою** даної роботи було визначення вмісту  $\alpha$ -токоферолу в мембранах еритроцитів і печінки, рівня ПРЕ та СПА плазми крові при галактозаміновому гепатиті та застосуванні нових похідних оксєтилідендифосфонатогерманатів.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, які знаходились у стандартних умовах віварію. Тварини у кількості 243 особи були розподілені на 6 груп: 1-ша група (9 тварин) — контрольна; 2-га група (63 особи) — з галактозаміновим гепатитом і довільним відновленням вмісту токоферолу, ПРЕ, СПА; 3-тя, 4, 5, 6-та групи (171 особина) — з галактозаміновим гепатитом на фоні профілактично-лікувального введення МІГУ-4, 5, 6 і препарату порівняння гептралу. Кожна група розподілялася на підгрупи по 9 тварин залежно від часу відновлення показників. Галактозаміновий гепатит спричинювали раніше описаним методом [14]. Досліджувані БАР вводили внутрішньоочеревинно у раніше відпрацьованих дозах: МІГУ-4 — 17 мг/кг, МІГУ-5 — 28 мг/кг, МІГУ-6 — 18,5 мг/кг, гептрал — 10 мг/кг маси. Вводили БАР профілактично-лікувальним методом: 7 діб до введення гепатотоксину та 7 діб після його застосування. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у відповідному об'ємі.

З природних антиоксидантів, які належать до неферментативної ланки АРЗ, вивчали

вміст  $\alpha$ -токоферолу в мембранах еритроцитів і печінці за методом Р. Ш. Киселевич, С. И. Скварко [15] у модифікації Н. К. Рудакowej-Шилиной і співавторів [16]. Метод базується на здатності  $\alpha$ -токоферолу давати кольорову реакцію у присутності 2,2'-дипіридилу та іонів тривалентного заліза. Інтенсивність забарвлення, яке розвивається в результаті реакції, реєструється спектрофотометром при довжині хвилі 520 нм. Кількість  $\alpha$ -токоферолу розраховували за побудованим калібрувальним графіком і виражали у мікромолях на літр для еритроцитарної маси та міліграмах на грам для печінки.

Як критерій забезпечення біологічних мембран структурними антиоксидантами визначали ПРЕ за методом В. І. Бенісович, Л. І. Ідельсон [17]. Принцип методу полягає у визначенні відсотка гемоглобіну, що вийшов з еритроцитів при їх ушкодженні екзогенною  $H_2O_2$ , яка входить до складу інкубаційного середовища. Додавання до проби азиду натрію інактивує каталазу еритроцитів, яка перешкоджає реалізації перекисної активності  $H_2O_2$ . Інкубаційне середовище містить: 2 мл 5%-ї суспензії еритроцитів; 0,16 мл 0,2%-го азиду натрію; 2 мл 0,068%-го розчину  $H_2O_2$ , приготованого на забуференому фізіологічному розчині. Для досягнення 100%-го гемолізу паралельно другу пробу інкубували у присутності 0,2 мл 4%-го тритону X-100. Третя, контрольна, проба містила, замість  $H_2O_2$ , забуферений фізіологічний розчин. Час інкубації — 60 хв, температура — 37 °С. Усі проби центрифугували і в надосадовому шарі визначали вміст гемоглобіну ціанметгемоглобіновим методом. Для цього до 0,3 мл надосадового шару додавали 3,7 мл 0,02%-го розчину залізисто-синьородистого калію, який містить 0,5 мл/л ацетонціангідрину, і фотометрували при  $\lambda = 541$  нм проти розчину червоної кров'яної солі. Ступінь ге-



молізу виражали у відсотках за формулою:

$$\% \text{ гемолізу} = \frac{E_2 - E_1}{E_3 - E_1} \cdot 100 \%,$$

де  $E_1$  — значення екстинкції контрольної проби;  $E_2$  — значення екстинкції дослідної проби;  $E_3$  — значення екстинкції проби зі 100%-м гемолізом.

Визначали СПА в плазмі крові [18]. Вона, в основному, зумовлена активністю комплексу гемоглобіну з  $\alpha$ -глікопротеїдом плазми крові (гаптоглобіном). Цей комплекс утворюється у результаті внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів або підвищення проникності їх мембран і виходу гемоглобіну в плазму. Тому підвищення СПА в плазмі крові опосередковано відображає наявність в еритроцитах мембранодеструктивних змін. В основі методу визначення СПА лежить здатність гемопротеїдів у присутності пероксиду каталізувати окиснення бензидину з утворенням забарвлених продуктів. Проба для визначення СПА містила 0,02 мл плазми крові; 2 мл ацетатного буфера (рН=4,6); 1 мл 1%-го бензидин-хлориду, приготованого на ацетатному буфері та 1 мл 0,3%-ї  $H_2O_2$ . Інтенсивність забарвлення, яка з'являлась у результаті реакції, визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 600 нм. Результати виражали в одиницях оптичної щільності на 1 мл плазми крові.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою IBM з використанням програм "Statgraf".

### Результати дослідження та їх обговорення

Останніми дослідженнями показано, що природний антиоксидант  $\alpha$ -токоферол, у широкому діапазоні доз, суттєво впливає на структурні характеристики (мікрров'язкість, параметр упорядкованості) мембран ендоплазматичного ретикулума клітин печінки мишей, що позитивно впливає на структурну характеристику їх ліпідного бі-

шару [19]. Враховуючи те, що фізико-хімічний стан ліпідного бішару є найважливішим параметром регуляторної системи ПОЛ, порушення у функціонуванні якої суттєво впливають на активність мембранно-зв'язаних ферментів і призводять до патологічних змін у них, актуальним етапом нашої роботи було вивчення динаміки змін вмісту токоферолу при галактозаміновому гепатиті. Тим більше, це важливо з тієї причини, що з'явилися роботи, які свідчать, що вплив токоферолу на функціонування клітини є комплексним, тобто він змінює низку регуляторних механізмів, а через зв'язування з ядерною мембраною, хроматином і ядерним матриксом впливає на синтез РНК і ДНК [20].

Проведені дослідження показали, що в умовах токсичного гепатиту розвивається дефіцит токоферолу як у мембранах еритроцитів, так і в гепатоцитах, причому найбільш виражені зміни відбуваються на 3-тю добу після затравки тварин. Так, на цей час вміст токоферолу в мембранах еритроцитів зменшився майже на 40 % ( $40,99 \pm 2,31$ ) порівняно з ( $66,88 \pm 3,75$ ) мкмоль/мл у контролі), а у печінці — майже на 50 % (відповідно ( $0,175 \pm 0,012$ ) і ( $0,332 \pm 0,020$ ) мг/г у контролі). При довільному відновленні вміст токоферолу в подальшому поступово збільшувався, причому паралельно як у мембранах еритроцитів, так і в печінці щурів (рис. 1). На 10-ту добу спостереження вміст токоферолу повертався до показників контролю і дорівнював 88,7 і 92,2 % при  $P > 0,05$ . Таким чином, ця серія дослідів підтвердила, що галактозаміновий гепатит пригнічує й неферментативну ланку АРЗ, про що свідчить суттєве зменшення вмісту токоферолу, який гальмує розвиток ланцюгової реакції в ліпідній фазі [21].

Підтвердженням одержаних результатів стало визначення інтегральних показників функ-

ціональної активності клітинних мембран, таких як ПРЕ та СПА. Проведені дослідження показали, що при галактозаміновому гепатиті виражено зменшується ПРЕ, про що свідчить відсоток збільшення гемолізу еритроцитів, який був найбільшим на 3-тю добу (на 169,8 %) після введення гепатотоксину. В подальшому, при довільному відновленні, гемоліз еритроцитів зменшувався і на 11-ту добу досягав контрольних величин (рис. 2). Дослідження СПА плазми крові свідчать, що вже наприкінці 1-ї доби розвитку гепатиту вона збільшувалася більш ніж у 2 рази, на 2-гу добу — у 3 рази, а на 3-тю — більш ніж у 3,5 рази (на 365,6 %,  $P < 0,001$ ). Цей факт є безперечним доказом мембранодеструкції в еритроцитах [22]. Разом із тим, також відомо, що зростання СПА плазми спричинює й внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів. Збільшення кількості нееритроцитарного гемоглобіну та продуктів його розпаду, рівнозначно як і інших залізовмісних продуктів, є додатковим фактором посилення ліпопероксидації [23]. Підвищується СПА також у результаті деструкції мембран лейкоцитів, за рахунок чого у плазмі крові збільшується кількість мієлопероксидази. Проте особливо важливим для наших досліджень є те, що при ушкодженні паренхіми печінки в кров викидається значна кількість заліза, основні запаси якого там знаходяться. Таким чином, активність СПА плазми крові, у нашому випадку, є об'єктивним критерієм оцінки стану ПОЛ та АРЗ організму [24]. З часом ПРЕ та СПА плазми крові відновлювались: ПРЕ досягала контрольних величин на 11-ту добу, а СПА — на 9-ту добу спостереження.

Курсове профілактично-лікувальне введення БАР, які досліджувалися, показало, що вони достеменно запобігають пригніченню неферментативної складової антиоксидантної системи, тобто запобігають де-





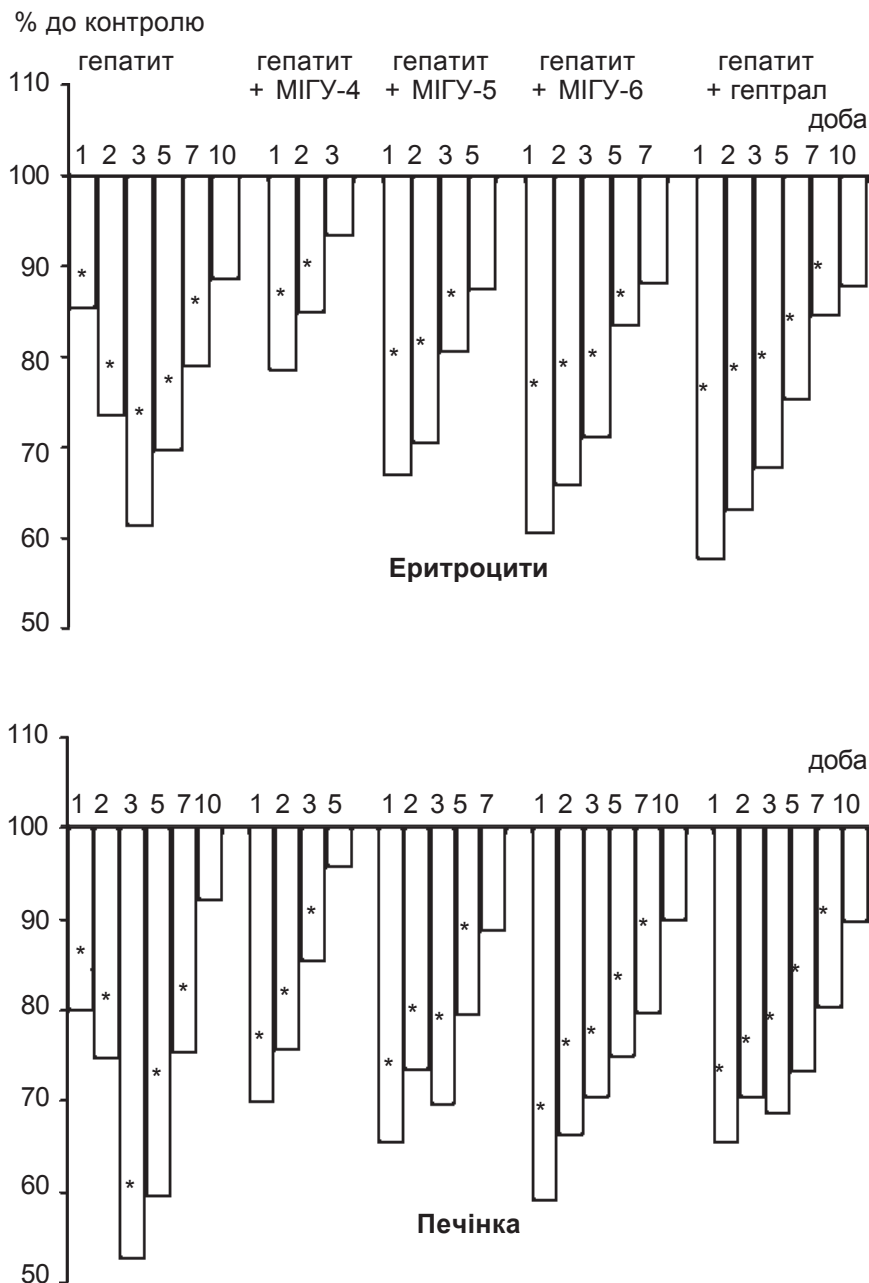


Рис. 1. Динаміка змін вмісту токоферолу в мембранах еритроцитів і печінці щурів в умовах довільного відновлення при галактозаміновому гепатиті та його корекції біологічно активними речовинами, які досліджуються

Примітка. На рис. 1–2: \* — вірогідність до контролю ( $P < 0,05$ ).

структивним змінам клітинних мембран. Введення похідного ніотинової кислоти — МІГУ-4, у досліджуваній дозі, запобігло зменшенню вмісту токоферолу як у мембранах еритроцитів, так і в печінці щурів. Повне відновлення вмісту вітаміну, при незначних його змінах, на фоні введення МІГУ-4, в еритроцитах відбувалося на 3-тю добу, а в печінці — на 5-ту (див. рис. 1). Разом з утриманням

вмісту природного антиоксиданту — токоферолу, МІГУ-4 запобігав змінам ПРЕ та СПА. Ці зміни не були кількісно так виражені, як на моделі нелікованого гепатиту (збільшення в 1,2–1,6 рази при лікуванні та у 1,7–3,6 рази — без лікування). Відмічені невиразні зміни ПРЕ поверталися до контрольних величин на 5-ту добу, а СПА — на 3-тю добу спостереження (див. рис. 2), тобто МІГУ-4 про-

явив виражену фармакологічну дію відносно збереження нормального функціонування неферментативної частини антиоксидантної системи.

Дослідження ефективності похідного нікотинаміді — МІГУ-5 показало, що він теж суттєво запобігав зменшенню вмісту токоферолу в мембранах еритроцитів і в печінці, спричиненого токсичним гепатитом, утримував на високому функціональному рівні ПРЕ та СПА плазми крові. На 5-ту добу дослідження ці показники повністю поверталися до значень величин контролю (див. рис. 1, 2).

Профілактичну дію також проявив МІГУ-6 (магній-оксіетилідендифосфонатогерманат), тобто запобігав різкому зменшенню вмісту токоферолу, збільшенню відсотка гемолізу еритроцитів і підвищенню СПА плазми крові. Однак ефективність МІГУ-6 була менше вираженою, ніж у БАР МІГУ-5 і особливо МІГУ-4. Відновлення цих показників відбувалося на 7-му добу (при довільному відновленні — на 9–11-ту).

Порівняння одержаних результатів з даними при введенні препарату гептралу показало, що зміни вмісту токоферолу, ПРЕ та СПА були менш вираженими, ніж при гепатиті без лікування, проте значно поступалися досліджуванним БАР. Повне відновлення цих показників відбувалося на 9-ту добу.

Таким чином, в організмі існує збалансована система антиоксидантного «нагляду» за станом вільнорадикальних реакцій, яка складається з водотожних та жиророзчинного пулу перехоплювачів первинних і вторинних радикалів, іонів металів змінної валентності. Виходячи з цього, можна припустити, що іони германію як складова досліджуваних БАР відіграють важливу роль у фармакологічній активності МІГУ-4, 5, 6. Збій активності системи ендogenous антиоксидантів, на фоні збільшення продукції вільних радикалів, призводить до виникнен-

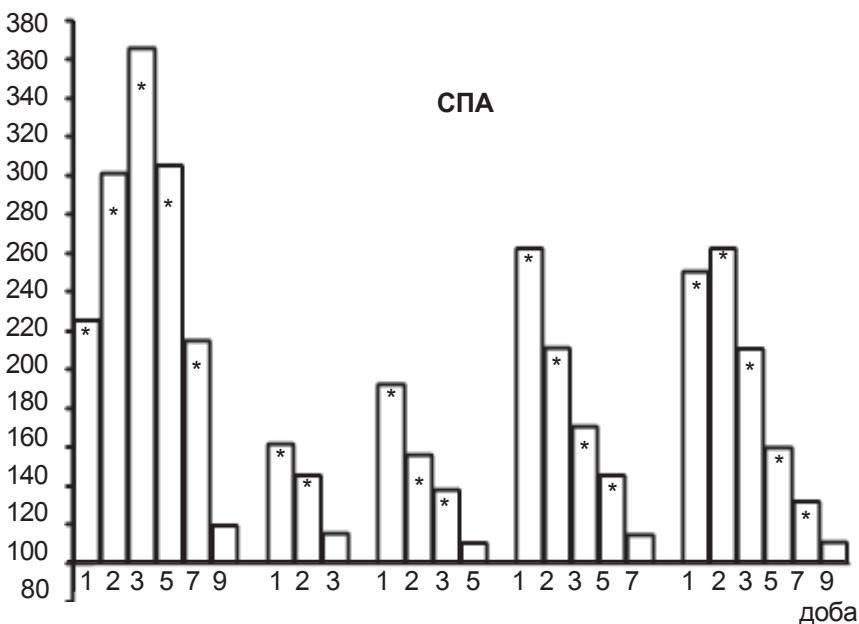
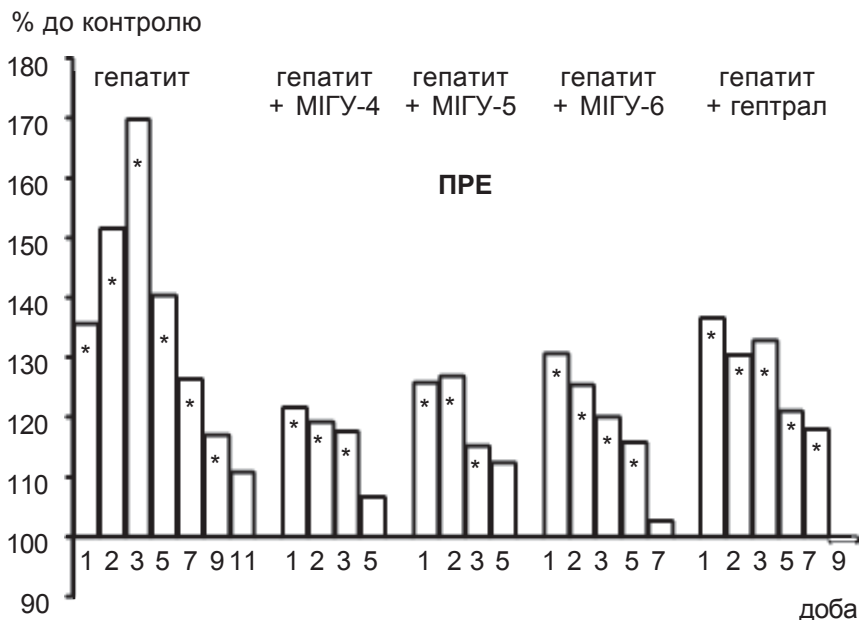


Рис. 2. Динаміка змін перекисної резистентності еритроцитів і сумарної пероксидазної активності плазми крові щурів в умовах галактозамінового гепатиту при його довільному відновленні та на фоні введення біологічно активних речовин, які досліджуються

ня та розвитку «вільнорадикальної патології», до якої, без сумніву, належить галактозаміновий гепатит. Саме тому корекція згаданої патології новими БАР, які містять іони германію, магнію, нікотинову кислоту та нікотинамід, є дуже доцільною.

### Висновки

1. Галактозаміновий гепатит суттєво пригнічує неферментативну складову антирадикального захисту клітини.

2. В цих умовах розвивається дефіцит токоферолу як у мембранах еритроцитів, так і в гепатоцитах, причому найбільш виразні зміни відбуваються на 3-тю добу після затравки тварин, коли вміст токоферолу в мембранах еритроцитів зменшується майже на 40 %, а у печінці — майже на 50 %.

3. Довільне відновлення вмісту токоферолу у мембранах еритроцитів і гепатоцитах печінки щурів відбувається тільки на 10-ту добу дослідження.

4. Визначення таких інтегральних показників функціональної активності клітинних мембран, як ПРЕ і СПА, підтвердили вищенаведені дані.

5. Галактозаміновий гепатит виражено зменшував ПРЕ, про що свідчить відсоток збільшення гемолізу еритроцитів, який був найбільшим на 3-тю добу після введення гепатотоксину.

6. Дослідження СПА плазми крові свідчить, що вже наприкінці 1-ї доби розвитку гепатиту вона збільшувалася більше ніж у 2 рази, на 2-гу добу — у 3 рази, а на 3-тю — більше ніж у 3,5 рази. Цей факт є безперечним доказом деструкції мембран еритроцитів.

7. Довільне відновлення до вихідних даних ПРЕ відбувалося на 11-ту добу, а СПА — на 9-ту.

8. Курсове профілактично-лікувальне введення похідного нікотинової кислоти — МІГУ-4 запобігало зменшенню вмісту токоферолу в мембранах еритроцитів і печінці щурів, суттєво зменшувало відсоток гемолізу еритроцитів (за даними ПРЕ) та СПА плазми крові.

9. Введення МІГУ-5 на фоні галактозамінового гепатиту також запобігало змінам вмісту токоферолу, показників ПРЕ та СПА, причому за силою дії він майже не відрізнявся від МІГУ-4.

10. Для МІГУ-6 — сполуки, яка містить оксіетилідендифосфонову кислоту, германій та магній, також притаманна профілактична дія, проте вона була менш вираженою, ніж у попередніх БАР.

11. Препарат порівняння гептрал майже у 2 рази був менш ефективним, ніж МІГУ-4 і 5 та 6. За силою фармакологічного впливу на неферментативну складову антирадикального захисту клітини БАР можна розмістити таким чином: МІГУ-4 > МІГУ-5 > МІГУ-6 > гептрал.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Годован В. В., Кресюн В. Й. Стан системи антиоксидантного захисту клітини при галактозаміновому гепатиті та застосуванні похідних ок-



сітелідендифосфонатогерманатів (Повідомлення 1) // Одес. мед. журнал. — 2007. — № 4. — С. 36-41.

2. Скворцов В. В. Peroкисація ліпидов и антиоксидантна система в гепатології // Гепатологія. — 2003. — № 3. — С. 7-13.

3. Дубинина Е. Е. Антиоксидантна система плазми крові // Укр. біохім. журнал. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 3-15.

4. Теселкин Ю. О. Антиоксидантна активність плазми крові як критерій оцінки функціонального стану антиоксидантної системи організму и ефективності застосування екзогенних антиоксидантів: Дис. ... д-ра біол. наук. — М., 2003. — 272 с.

5. Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев и др. // Итоги науки и техники. Биофизика. — 1992. — Т. 29. — С. 3-250.

6. Активированные кислородные метаболиты в монооксидных реакциях / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова // Бюл. СО РАМН. — 2005. — № 4 (118). — С. 7-12.

7. Смирнов А. В., Криворучка Б. И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анест. и реаниматол. — 1998. — № 2. — С. 50-57.

8. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // Lancet. — 1984. — Vol. 56, N 6. — P. 1396-1398.

9. Макаренко Е. В., Козловский И. В. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях

печени // Тер. архив. — 1989. — № 9. — С. 115-117.

10. Продукти вільнорадикального перекисного окислення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, С. І. Коваленко та ін. // Суч. проблеми токсикології. — 2002. — № 4. — С. 5-8.

11. Губский Ю. И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1984. — 33 с.

12. Микаэлян Э. М., Шалджян А. Л., Мхитарян В. Г. Peroкисное окисление липидов в эритроцитарных мембранах и крови при стрессе // Журн. эксперим. и клин. медицины. — 1984. — Т. 24, № 2. — С. 123-130.

13. Вашанов Г. А., Артюхов В. Г. Физико-химические и функциональные свойства гибридных молекул гемоглобина человека // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. — 2000. — С. 94-99.

14. Годован В. В., Кресюн Н. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 11-15.

15. Киселевич Р. Ш., Скварко С. И. Об определении витамина Е в крови // Лаб. дело. — 1972. — № 8. — С. 473-475.

16. Рудакова-Шулина Н. К., Матюхова Н. П. Оценка антиоксидантной системы организма // Там же. — 1982. — № 1. — С. 19-22.

17. Бенисович В. И., Идельсон Л. И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиава —

Микели // Вопр. мед. химии. — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 596-599.

18. Пак С. Г., Никитин Е. В. Состояние процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением вирусного гепатита В // Клин. медицина. — 1991. — Т. 69, № 9. — С. 54-57.

19. Белов В. В., Мальцева Е. Л., Пальмина Н. П. Влияние  $\alpha$ -токоферола в широком спектре концентраций на структурные характеристики мембран эндоплазматического ретикулула клеток печени мышей *in vitro* // Радиационная биология, радиоэкология. — 2003. — Т. 43, № 3. — С. 306-309.

20. Сторожок Н. М., Крысин А. П., Гуреева Н. В. Антиоксидантное действие новых аналогов пробуккола и их композиций с альфа-токоферолом // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 517-525.

21. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 13-19.

22. Антиоксидантная активность сыворотки крови / Г. И. Клебанов, Ю. О. Теселкин, И. В. Бабенкова и др. // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1999. — № 2. — С. 15-22.

23. Пентюк А. А., Мороз Л. В., Паламарчук О. В. Поражения печени ксенобиотиками // Совр. пробл. токсикологии. — 2001. — № 2. — С. 4-10.

24. Клебанов Г. И. Антиоксиданты. Антиоксидантная активность. Методы исследования // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — Т. XI, № 4. — С. 109-118.

УДК 612.46:577.152.4:599.323.4

С. И. Доломатов, В. С. Шпак

## ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ БЛОКАДЫ NO-СИНТАЗ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ НАГРУЗКИ СОЛЕВЫМ РАСТВОРОМ

Одесский государственный медицинский университет

### Введение

По данным литературы, внутрипочечная продукция молекулы оксида азота играет важную роль в регуляции параметров скорости клубочковой фильтрации, ренального кровотока и канальцевой реабсорбции осмоти-

чески активных веществ (ОАВ) и жидкости [7]. Доказано, что показатели экспрессии и ферментной активности NO-синтаз, локализованных в почке, существенно повышаются в условиях экспозиции белых крыс к продолжительному гипернатриевому рациону, что сопровождается пони-

жением реабсорбции ОАВ в проксимальном, дистальном отделах канальца и резким приростом ренального клиренса эндогенных нитритов и нитратов [3; 12]. При этом, показатели почечной экскреции химически стабильных окислов азота положительно коррелируют с величинами вы-

