

# КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Багмут И. Ю.

УДК 614. 777:543. 39:547. 42

**Багмут И. Ю.**

## СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ И ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПОДОСТРОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ОЛИГОЭФИРОВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

(г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих поліефірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», №государственной регистрации 0110U001812.

**Вступление.** Исследования по изучению распределения циклических нуклеотидов и простагландинов в различных областях головного мозга и их участия в ответных реакциях нервных структур на вредные раздражители подтвердили особую роль циклических нуклеотидов (циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)) и простагландинов в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) в механизмах нейротрансмиссии [1,2,4]. Литературные данные свидетельствуют, что высокое содержание цАМФ и активности аденилатциклазы, фосфодиэстеразы служат доказательством напряженности обмена циклических нуклеотидов в ЦНС [2]. Наиболее высокая активность системы «цАМФ-аденилатциклаза» обнаруживается в сером веществе коры головного мозга. Отношения между цАМФ и цГМФ в нервной ткани так же, как и в других органах, в ряде случаев носит характер реципрокности. Примером может служить противоположное влияние цАМФ и цГМФ на биоэлектрическую активность нейронов и участка циклических нуклеотидов при действии адреналина и ацетилхолина [3,5]. Важнейшим этапом изучения роли циклических нуклеотидов в регуляции функциональной активности ЦНС было установление факта изменения содержания цАМФ и цГМФ в различных функциональных структурах головного мозга и периферической нервной системы под влиянием адреномиметиков и их антагонистов и, соответственно, холиномиметиков и блокаторов холинореактивных систем [6]. Показано увеличение уровня цАМФ в различных структурах головного мозга под влиянием катехоламинов, причем эффект повышается в присутствии экзогенного адреналина и тирамина [2]. Холинергические медиаторы и их агонисты вызывают значительное увеличение уровня цГМФ в коре головного мозга, мозжечке, в то время как атропин оказывает

противоположный эффект [4,5]. Было убедительно показано ингибирующее влияние цАМФ на нейроны центральной нервной системы и подавление нейрональной активности. В отличие от цАМФ, цГМФ в значительной степени увеличивает скорость возбуждения клеток головного мозга, пирамидальных клеток гиппокампа [2,6]. Данные литературы позволяют судить о тесной органической связи функций цАМФ с адренергическими, а цГМФ – с холинергическими структурами головного мозга. Они контролируют независимые нейрофизиологические процессы, в частности, медленный возбуждающий (цГМФ) и тормозной (цАМФ) потенциалы [2,6]. Увеличение уровня цАМФ в нейронах ЦНС приводит к развитию тормозных процессов, а увеличение уровня цГМФ, как правило, обуславливает возбуждение. В нервной системе, так же как и в других органах, существует тесная взаимосвязь между циклическими нуклеотидами и простагландинами. В целом ряде работ показано, что простагландины оказывают существенное влияние на уровень циклических нуклеотидов в тканях. В частности, отмечено увеличение содержания цАМФ в нервной ткани под влиянием простагландина E [2,7]. По мнению P. Hedgист [7], простагландины выступают в роли посредников, с участием которых осуществляется действие на нервную систему нейрогуморальных стимулов. Они образуются эффекторной клеткой в ответ на нейромедиатор и регулируют синаптический процесс на пре- и постсинаптическом уровне. Особенности участия циклических нуклеотидов и простагландинов в регуляции процессов возбуждения и торможения, по всей вероятности, отражает характер и направленность изменений уровня этих веществ в ЦНС в условиях действия на организм различного рода вредных экстремальных факторов [1,3,4].

**Цель исследования** – изучить влияние новой синтезированной группы олигоэфиров на состояние циклических нуклеотидов и простагландинов в головном мозге белых крыс, подвергавшихся подострому воздействию исследуемых ксенобиотиков дозе 1/10 LD50.

**Объект и методы исследования.** В работе было использовано три новых химических вещества с регламентированными физико-химическими свойствами и относящимся к олигоэфирам следующих марок: Л-501-2 -100 (ацетали монометилового эфира полиоксиэтиленгликоля), Л-1601 -2-50 «Б» (бутилаллиловый эфирполиоксипропиленоксиэтиленгликоля) и Л-1601-2-50 «Р» (ацеталимонобутилового эфира полиоксипропиленоксиэтиленгликоля). Наличие в молекуле олигоэфиров гидрофильных и гидрофобных радикалов обеспечивает им особые поверхностно-активные свойства. Данная группа соединений на основании параметров острой токсичности относится к умеренно- и малотоксичным веществам (3,4 класс опасности), не обладающими кумулятивными свойствами. Среднесмертельные дозы LD50 для белых крыс были установлены на уровнях: 3,46; 3,85 и 5,17 г/кг массы животного, а коэффициенты кумуляции на уровнях: 9,8; 9,17; и 7,13, соответственно для Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601 -2-50 «Р». Выбор исследуемой группы ксенобиотиков был обоснован отсутствием сведений в научной литературе о механизмах повреждающего действия олигоэфиров, большим объемом их производства и широким контактом с населением, а также отсутствием прогностической оценки потенциальной опасности олигоэфиров для человека и окружающей среды. Исследования предусматривали проведение подострого токсикологического эксперимента на половозрелых крысах линии Вистар массой 180-210 г. Животным ежедневно утром натощак на протяжении 45 суток с помощью металлического зонда вводились водные растворы олигоэфиров из расчета 1/10 LD50. Контрольная группа получала соответствующие объемы питьевой воды. В эксперименте использовано 40 крыс (по 10 животных в трех опытных группах и 10 животных в контроле). При проведении опытов соблюдались правила гуманного отношения к животным и требования «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). По окончании подострого эксперимента изучалось содержание в структурах головного мозга циклических нуклеотидов и простагландинов радиоиммунологическим методом [4,5]. При определении в коре головного мозга, продолговатом мозге и стволе головного мозга уровней циклических нуклеотидов использовали набор реактивов фирмы AmershamInternationalplс (Великобритания), а для определения содержания простагландинов – тест-системы фирмы Advancedmagneticsinc. (США). Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием критерия Стьюдента – Фишера.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Изучение влияния олигоэфиров в дозе 1/10 LD50 на обмен

циклических нуклеотидов в головном мозге выявило в целом снижение уровней цАМФ в коре головного мозга, мозжечке, продолговатом мозгу и стволе мозга на фоне повышения содержания цГМФ в этих структурах (табл. 1). Так, обнаружено по сравнению с показателями контрольной группы уменьшение уровня цАМФ в коре головного мозга на – 57,69%, 54,01% и 42,60%, в мозжечке – 31,21%; 26,96% и 40%, в продолговатом мозге – 38,29%; 30,49% и 41,49%, в стволе мозга – 35%; 23,63% и 39,09% соответственно под влиянием Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601 -2-50 «Р». Относительно интактной группы наблюдалось увеличение концентрации цГМФ в коре головного мозга на – 163,7%; 148,6% и 159,6%, мозжечке – 91,87%; 97,56% и 92,69%, продолговатом мозге – 71,03%; 57,95% и 79,4%, стволе мозга – 94,19%; 101,17% и 47,68% соответственно в группах, токсифицированных Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601 -2-50 «Р». Полученные результаты указывают на ингибирование цАМФ и активирование цГМФ путей обмена в структурах головного мозга под влиянием олигоэфиров.

Исследование обмена некоторых простагландинов в различных структурах головного мозга выявило в коре головного мозга, мозжечке, продолговатом мозге и стволе мозга сниженное содержание простагландина Е и значительное увеличение в этих структурах уровня простагландина F<sub>2α</sub> (табл. 2). Уровни простагландина Е у экспериментальных животных, подвергавшихся воздействию олигоэфиров Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601 -2-50 «Р» в 1/10 LD50, снижались в коре головного мозга на – 35,2%; 30,68% и 37,5%, мозжечке – 32,9%; 32,14% и 36,9%, продолговатом мозге – 47,69%; 44,61% и 50,77%, стволе мозга – 41,1%; 34,24% и 44,83%, при этом отмечалось увеличение содержания простагландина F<sub>2α</sub> в коре головного мозга на – 171,02%; 152,18% и 186,96%, мозжечке – 143,3%; 150,75% и 158,2%, продолговатом мозге – 140,6%; 160,9% и 131,25%, стволе мозга – 188,5%; 200% и 177,05% по сравнению с контролем. Следует отметить, что наиболее высокие уровни простагландина

Таблица 1

**Влияние олигоэфиров в дозе 1/10LD50 на обмен циклических нуклеотидов в структурах головного мозга**

Структура мозга	Группа наблюдения, М±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
цАМФ (нмоль/г ткани)				
Кора головного мозга	3,61±0,24	1,53±0,09*	1,66±0,08*	1,35±0,04*
Мозжечок	3,3±0,17	2,27±0,13*	2,43±0,19*	1,98±0,21*
Продолговатый мозг	2,82±0,21	1,74±0,08*	1,96±0,15*	1,65±0,07*
Ствол мозга	2,2±0,14	1,43±0,12*	1,68±0,17*	1,34±0,09*
цГМФ (нмоль/г ткани)				
Кора головного мозга	1,46±0,07	3,85±0,27*	3,63±0,32*	3,79±0,28*
Мозжечок	1,23±0,04	2,76±0,18*	2,43±0,24*	2,57±0,21*
Продолговатый мозг	1,07±0,03	1,83±0,14*	1,69±0,08*	2,92±0,15*
Ствол мозга	0,86±0,05	1,67±0,15*	1,73±0,09*	1,77±0,14*

**Примечание:**\* – различия с контролем достоверные, p < 0,05.

**Влияние олигоэфиров в дозе 1/10LD50 на содержание простагландинов в структурах головного мозга**

Структура мозга	Группа наблюдения, М±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
Простагландин Е (мг/г ткани)				
Кора головного мозга	8,8±0,46	5,7±0,48*	6,1±0,52*	5,5±0,44*
Мозжечок	8,4±0,54	5,3±0,45*	5,7±0,38*	5,3±0,46*
Продолговатый мозг	6,5±0,37	3,4±0,28*	3,6±0,33*	3,2±0,27*
Ствол мозга	7,3±0,44	4,3±0,35*	4,8±0,46*	4,1±0,32*
Простагландин F <sub>2α</sub> (мг/г ткани)				
Кора головного мозга	6,9±0,54	18,7±1,4*	17,4±1,2*	19,8±1,6*
Мозжечок	6,7±0,46	16,3±1,3*	16,8±1,5*	17,3±1,2*
Продолговатый мозг	6,4±0,39	15,4±0,98*	16,7±1,3*	14,8±1,5*
Ствол мозга	6,1±0,42	17,6±1,5*	18,3±1,6*	16,9±1,3*

Примечание:\* – различия с контролем достоверные, p < 0,05.

F<sub>2α</sub> наблюдались в коре головного мозга и стволе мозга, практически более чем в 2 раза, по сравнению с группой контроля.

Исследование в различных структурах головного мозга распределения циклических нуклеотидов и простагландинов выявили их тесную взаимосвязь. В целом ряде работ было показано, что простагландины оказывают существенное влияние на уровень циклических нуклеотидов в тканях [1,2,7]. В частности, отмечено увеличение содержания цАМФ в нервной ткани под влиянием простагландина Е. Точкой приложения действия простагландина Е является, очевидно, аденилатциклаза, активность которой под влиянием этого простагландина увеличивается. Результаты наших исследований свидетельствуют, что олигоэфиры снижают в головном мозге содержание как цАМФ, так и простагландина Е, при этом наблюдается увеличение уровней цГМФ и простагландина F<sub>2α</sub>. В литературе отмечается, что цГМФ вовлекается в быстрые адаптивные изменения активности ЦНС независимо от воздействующего фактора [3]. Очень многие стрессорные воздействия приводят к увеличению уровней цГМФ в мозге и клетках мозжечка, в то время как уровень цАМФ в этих условиях может снижаться или не изменяться [2]. Освязи изменения уровней циклических нуклеотидов с состоянием ЦНС, ее функцией говорят данные исследований с использованием ряда веществ, возбуждающих ЦНС и способствующих ее депрессии [2-4]. Согласно данным этих исследований, все вещества, стимулирующие деятельность ЦНС, повышают уровень цГМФ в мозжечке, коре, гипокампе и других участках головного мозга. В то же время, вещества, вызывающие депрессию, значительно увеличивают уровень цАМФ в ряде структур мозга и снижают уровень цГМФ [1,3]. Рассматривая с этой точки зрения полученные результаты, можно заключить, что олигоэфиры вызывают резкое увеличение содержания цГМФ особенно в коре головного мозга и приводят к развитию возбуждающих процессов, которые, очевидно, еще в большей степени усугубляются снижением в этих условиях концентрации цАМФ как тормозного фактора. Наблюдаемые нами уменьшения уровня цАМФ в головном мозге и повышение – цГМФ свидетельствуют об активации адапционно-приспособительных механизмов,

направленных на обеспечение гомеостатической функции организма в условиях подострой токсификации исследуемыми ксенобиотиками.

В этих условиях олигоэфиры, очевидно, являются фактором, стимулирующим синтез простагландинов F<sub>2α</sub> и ингибирующим симпато-адреналовую систему.

**Выводы.** Олигоэфиры в дозе 1/10 LD50 оказывают активирующее влияние на систему «гуанилатциклаза-цГМФ» и ингибирующее действие на систему «аденилатциклаза-цАМФ», что сопряжено с уменьшением в структурах головного мозга содержания простагландина Е и повышением -простагландина F<sub>2α</sub>. Данная ситуация обусловлена значительным напряжением защитно-компенсаторных механизмов, направленных на усиление восстановительных синтезов в поврежденных структурах головного мозга. Одним из ведущих механизмов в цепи развития структурно-метаболических нарушений может быть ингибирование энергетического обеспечения головного мозга, активация перекисного окисления липидов и развитие тканевой гипоксии, которые связаны с токсификацией ксенобиотиками и изменением в системах регуляции внутриклеточного метаболизма.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективными исследованиями в данном направлении являются исследования влияния химического экофактора на биологические жидкости биосистем.

**Литература**

1. Гелинг Н. Г. Простагландины, циклические нуклеотиды и адаптация сердца к острой и хронической перегрузке давлением / Н. Г. Гелинг, В. Д. Помойнецкий, В. М. Санфирова // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 11. – С. 525-528.
2. Денисов В. М. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином / В. М. Денисов, С. М. Рукавишникова, В. И. Жуков. – Харьков : «Оригинал», 1999. – 183 с.
3. Дорофеев Г. И. Циклические нуклеотиды и адаптация организма / Г. И. Дорофеев, Л. А. Кожемякин, В. Т. Ивашкин. – Л. : Наука, 1978. – 189 с.

4. Жуков В. И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень [и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2006. – 220 с.
5. Жуков В. И. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 435 с.
6. Мишишен І. Ф. Простагландини / І. Ф. Мишишен, В. П. Пішак, Н. П. Григор'єва. – Чернівці, 1997. – 69 с.
7. Hedgист P. Activites of prostaglandin sand prostaglandin-endoperoxides at adrenergic neuroeffector function / P. Hedgист // Acta biol. et med. Germanica. – 1993. – V. 33, № 8 (9). – P. 1135-1139.

УДК 614. 777:543. 39:547. 42

### СТАН ОБМІНУ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ І ПРОСТАГЛАНДИНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ БІЛИХ ЩУРИВ, ЯКІ БУЛИ ПІДВЕРНЕНІ ПІДІДГОСТРІЙ ДІЇ ОЛІГОЕФІРІВ

Багмут І. Ю.

**Резюме.** Олігоєфіри дозою 1/10 LD50 активують систему «гуанілатциклаза-цГМФ» та інгібують систему «аденілатциклаза-цАМФ», що пов'язано зі зменшенням у структурах головного мозку вмісту простагландину Е та збільшенням – простагландину F<sub>2α</sub>. Така ситуація обумовлена значною напругою захисно-компенсаторних механізмів і спрямована на посилення відновних синтезів в ушкоджених структурах головного мозку.

**Ключові слова:** циклічні нуклеотиди, простагландини, головний мозок, ксенобіотики, білі щури.

УДК 614. 777:543. 39:547. 42

### СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ И ПРОСТАГЛАНДИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПОДОСТРОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ОЛИГОЭФИРОВ

Багмут И. Ю.

**Резюме.** Олигоэфиры в дозе 1/10 LD50 оказывают активирующее влияние на систему «гуанилатциклаза-цГМФ» и ингибирующее действие на систему «аденилатциклаза-цАМФ», что сопряжено с уменьшением в структурах головного мозга содержания простагландина Е и повышением – простагландина F<sub>22</sub>. Данная ситуация обусловлена значительным напряжением защитно-компенсаторных механизмов, направленных на усиление восстановительных синтезов в поврежденных структурах головного мозга.

**Ключевые слова:** циклические нуклеотиды, простагландины, головной мозг, ксенобіотики, белые крысы.

UDC 614. 777:543. 39:547. 42

### State of Exchange Cyclic Nucleotides and Prostaglandins in the Brain White Rats Exposed to Subacute Oligoether

Bagmut I. Yu.

**Abstract.** This work is a piece of research KhNMU “Studding mechanisms biological action polyether simple have problems health circumflex media”, state registration number 0110U001812.

**Introduction.** Studies of the distribution of cyclic nucleotides and prostaglandins in different brain areas and their involvement in the response of the neural structures to noxious stimuli confirmed special role of cyclic nucleotides (cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (c GMP)) and prostaglandins in the functioning of the central nervous system (CNS) in the neurotransmission mechanisms. Features involvement of cyclic nucleotides and prostaglandins in the regulation of excitation and inhibition, is likely to reflect the nature and direction of changes in the level of these substances in the central nervous system under the action of the body of various kinds of harmful extreme factors.

**The purpose of research.** Examine the impact of the new synthetic group oligoethers the state of cyclic nucleotides and prostaglandins in the brain of white rats exposed to subacute effects of xenobiotic in the investigated dose 1/10 LD<sub>50</sub>.

**Materials and methods.** In this work were used three new chemicals with regulated physico-chemical properties and related oligoethers following grades: L -501-2-100 (polyoxyethylene glycol monomethyl ether acetals), L-1601-2-50 “B” (polyoxypropyleneoxyethylene glycol butylalilovy ether) and L-1601-2-50 “P” (acetals monobutyl ether polyoxypropylene oxyethylene glycol). This group of compounds based on the parameters of acute toxicity refers to moderate and low-toxic substance (3, 4 class of danger), the non-cumulative properties. The choice of the study group of xenobiotics was justified the lack of information in the scientific literature about the mechanisms of the damaging effect oligoether, a large amount of their production and wide-ranging contacts with the public, as well as the lack of prognostic assessment of potential risks oligoether for humans and the environment. Studies included the conducting subacute toxicological experiment 40 (N=40) of mature Wistar rats weighing 180-210 g Animals (N=30) daily in the morning on an empty stomach for 45 days with a metal gavage aqueous solutions oligoethers based 1/10 LD<sub>50</sub>. The control group (N=10) received the appropriate volume of drinking water. At the end of the experiment studied subacute content in brain structures of cyclic nucleotides and prostaglandins by radioimmunoassay. Statistical analysis was performed using the t – Student’s test – Fisher.

*Results and discussion.* Study of the effect in a dose oligoether 1/10 LD<sub>50</sub> for the exchange of cyclic nucleotides in the brain as a whole showed a decrease in cAMP levels in the cerebral cortex, cerebellum, medulla oblongata and the brain stem on the back of higher content of cGMP in these structures (results indicate the inhibition of cAMP and activation of cGMP ways to share in the structures of the brain under the influence of oligoether. Study of metabolism of some prostaglandins in various brain structures found in the cerebral cortex, cerebellum, medulla oblongata and brainstem reduction of prostaglandin E and a significant increase in these structures the level of prostaglandin F<sub>2α</sub>. should be noted that the highest levels of prostaglandin F<sub>2α</sub> were observed in the cerebral cortex and brainstem substantially more than two times compared with the control group. Investigated oligoether cause a sharp increase in cGMP especially in the cerebral cortex and lead to the development of excitatory processes that are obviously even more compounded by the decline in these conditions, the concentration of cAMP as a braking factor. We observed decrease in cAMP levels in the brain and increase – cGMP indicate that activation of adaptive mechanisms aimed at ensuring the homeostatic functions of the body in a subacute toxification investigated xenobiotic. Under these conditions, oligoether are obviously a factor stimulating the synthesis of prostaglandins F<sub>2α</sub> and inhibit the sympathetic-adrenal system.

*Conclusions.* At a dose of oligoether 1/10 LD<sub>50</sub> have an activating effect on the system “guanylate cyclase-cGMP” and an inhibitory effect on the system of “adenylyl cyclase-cAMP,” which is associated with a decrease in brain structures the content of prostaglandin E and an increase in -prostaglandin F<sub>2α</sub>. Oligoether 1/10 LD<sub>50</sub> dose cause stress protective and compensatory mechanisms aimed at strengthening the recovery synthesis in damaged brain structures. Oligoether 1/10 LD<sub>50</sub> dose change the system of regulation of intracellular metabolism by activation of lipid peroxidation and the development of tissue hypoxia, the order to inhibition energy supply of the brain – the drive gear in the chain of development of structural and metabolic disorders.

**Keywords:** cyclic nucleotides, prostaglandins, brain, xenobiotic, white rats.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 19. 08. 2014 р.*