

British Journal of Pharmacology. — 2007. — Vol. 150. — P. 552-558.

34. Lovric J., Bazzi H.S., Cuie Y. et al. Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots // Journal of Molecular Medicine. — 2005. — Vol. 83, № 5. — P. 377-385.

35. Medintz I.L. Quantum dot bioconjugates for imaging, labeling and sensing // Natural Materials. — 2005. — Vol. 4. — P. 435-446.

36. Nemmar A., Hoet P.M., Vanquickenborne B. et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 411-414.

37. Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C₆₀) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass // Environmental and Health Perspectives. — 2004. — Vol. 112. — P. 1058-1062.

38. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain // Inhalation Toxicology. — 2004. — Vol. 16. — P. 437-445.

39. Salvi S.S., Nordenhall C., Blomberg A. et al. Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO-alpha production in healthy human airways // American Journal of Respiratory Care Medicine. — 2000. — Vol. 161. — P. 550-557.

40. Sarker D.K. Engineering of nanoemulsions for drug delivery // Current Drug Delivery. — 2005. — Vol. 2. — P. 297-310.

41. Service R.F. Nanotechnology grows up // Science. — 2004. — Vol. 304. — P. 1732-1734.

42. Schins R.F., McAlinden A., MacNee W. et al. Persistent depletion of I kappa B alpha and interleukin-8 expression in human pulmonary epithelial cells exposed to quartz particles // Toxicological Application of Pharmacology. — 2000. — Vol. 167. — P. 107-117.

43. Steerenberg P.A., Zonnenberg J.A., Dormans J.A. et al. Diesel exhaust particles induced release of interleukin 6 and 8 by (primed) human bronchial epithelial cells (BEAS 2B) in vitro // Lung Research. — 1998. — Vol. 24. — P. 85-100.

Надійшло до редакції 12.12.08.

INFLUENCE OF POLYETHERS ON GLUTATHIONE SYSTEM ACTIVITY IN RAT'S ORGANISM

Nakonechna O.A.

ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ



НАКОНЕЧНА О.А.

Харківський національний медичний університет

УДК : 678.744.5: 616 - 092.9

ВЛИЯНИЕ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ОРГАНИЗМЕ КРЫС
Наконечная О.А.

Изучено состояние активности глутатионзависимых ферментов под влиянием простых полиэфиров в организме крыс. Показано, что под влиянием 1/10 ДЛ₅₀ снижаются содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов. В результате влияния 1/100 ДЛ₅₀ повышаются содержание ВГ и активность глутатионзависимых ферментов — ГП и ГР.

Ключевые слова: простые полиэферы, глутатион, глутатионзависимые ферменты, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза.

акі ксенобіотики, як прості поліефіри (ППЕ) широко використовуються у різних галузях промисловості (хімічній, радіотехнічній, авіаційній, машинобудівній) та у практичній і експериментальній медицині в якості протекторів, пролонгаторів лікарських препаратів, при низькотемпературному консервуванні крові, ембріон-плацентарних тканин та інших біологічних об'єктів [1, 2]. Усе це зумовлює актуальність досліджень, спрямованих на вивчення дії ППЕ в організмі людини та тварин. Проведеними раніше експериментами виявлено значне посилення процесів вільнорадикального окислення, перекисного окислення ліпідів та білків за умов тривалого впливу ППЕ на організм щурів, що супроводжувалося накопиченням продуктів цих процесів, а саме: дієнів, малонового діальдегіду, карбонільних груп окисно-модифікованих білків [3]. Це, у свою чергу, може бути причиною зниження активності антирадикальних та антиперекисних систем організму. Відомо, що найбільш ефективною в організмі людини та тварин є система глутатіону, компоненти якої наявні в усіх органах і тканинах. Ця система має три глутатіонзалежні ферменти: глутатіонпероксидазу (ГП) (КФ 1.11.1.9), глутатіон-S-трансферазу (GST) (КФ 2.5.1.18), глутатіонредуктазу (ГР) (КФ 1.6.4.2). Центральним метаболітом системи є трипептид глутатіон, який, крім власної антиоксидантної активності, функціонує як кофактор, донор водню, метаболіт та субстрат ферментів. Слід зазначити, що система глутатіону має виражену не лише антиоксидантну і мембраностабілізуючу дію, а також бере безпосередню

INFLUENCE OF POLYETHERS ON GLUTATHIONE SYSTEM ACTIVITY IN RAT'S ORGANISM

Nakonechna O.A.

The article shows the experimental data of state of glutathione dependent enzymes activities in rat's organism. The results report decrease in contents glutathione and activities of glutathione dependent enzymes due to 1/10 DL₅₀ action. The activities of glutathioneperoxidase, glutathionereductase and glutathione level were increased due to 1/100 DL₅₀ action.

Key words: polyethers, glutathione, glutathione S-transferase, glutathioneperoxidase, glutathionereductase.

участь у кон'югації ксенобіотиків у печінці, інактивації токсичних сполук, продуктів перекисного окислення ліпідів та білків [4-6].

Мета роботи: вивчення активності системи глутатіону у печінці щурів за умов тривалої дії ППЕ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження ви-

токсичності речовин. Встановлено, що найоптимальнішими дозами для вивчення біохімічних показників в організмі щурів є 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, які відповідно становили для ПГ-1120 — 0,48; 0,048; ПГ-2106 — 0,145; 0,0145; ПГ-192 — 0,304; 0,0304; ПГ-540 — 0,18; 0,018; ГлПГ-498 — 2,1; 0,21; ГлПГ-1136 — 0,15; 0,015; ПнПГ-700 — 1,5; 0,15; ПнПГ-790 — 1,7;

Таблиця 1

Показники стану системи глутатіону у печінці щурів за умов дії простих полієфірів у дозі 1/10 ДЛ₅₀ (M±m, n=10)

Речовина	ВГа	ГПб	ГРб	GSTб
Контроль	7,6±0,4	124,6±10,7	7,8±0,3	31,7±3,2
ПГ-192	4,9±0,4*	89,4±6,2*	4,5±0,3*	22,5±1,3*
ПГ-540	4,6±0,3*	87,6±5,7*	4,4±0,3*	21,2±1,9*
ПГ-1120	5,1±0,4*	91,5±7,2*	5,1±0,4*	23,7±2,4*
ПГ-2106	4,3±0,3*	84,3±4,7*	4,2±0,3*	20,4±1,8*
ГлПГ-498	6,3±0,4*	94,6±6,3*	6,2±0,4*	24,4±1,3*
ГлПГ-1136	4,4±0,3*	84,5±5,2*	4,3±0,3*	21,5±1,9*
ПнПГ-700	6,1±0,4*	93,2±6,7*	6,1±0,4*	26,9±1,3
ПнПГ-790	6,4±0,5*	95,1±6,2*	6,7±0,5*	27,4±1,5

Примітка до таблиць 1 і 2: а — мкмоль/г тканини; б — нмоль/хв · мг білка; * — p<0,05 відносно контролю.

конані на 170 статевозрілих щурах-самцях популяції Вістар масою 200-220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам дослідних груп перорально за допомогою зонду щодня протягом 30 днів вводили водні розчини: ППЕ на основі пропіленгліколів (ПГ) з молекулярною масою 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі гліцеролу (Гл) та ПГ з молекулярною масою 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі пентанолу (Пн) та ПГ з молекулярною масою 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розраховували дози, необхідні для введення, виходячи з даних про параметри

0,17 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження активності системи глутатіону провадили за вмістом відновленого глутатіону (ВГ), активністю ГП, GST та ГР у гомогенатах печінки на 30-ту добу експерименту. Тварин декапітували гільйотинним ножем, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси тварин. У дослідних і контрольних групах налічувалося по 10 тварин. Печінку виділяли блоком та зберігали у морозильній камері. У 5% гомогенатах печінки (на трис-НСІ буфері, рН=7,4) вміст відновленого глутатіону визначали спектрофотометричним методом [7], активність ГР — за методом С.М. Власової [8], ГП — за методом Геруш І.В. [9], GST — за методом Мецшишена І.Ф. [10]. При утриманні і використанні тварин дотримувалися "Загальних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000). Отримані дані оброблено методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження. При вивченні впливу ППЕ у дозі 1/10 ДЛ₅₀ на активність системи глутатіону у печінці щурів встановлено зниження вмісту ВГ та активності глутатіон-залежних ферментів (табл. 1). Дія ППЕ у дозі 1/100 ДЛ₅₀ супроводжувалася протилежною динамікою (табл. 2). Так, вміст ВГ на 30-ту добу спостереження знижувався у середньому на 31% за дії ППЕ у дозі 1/10

Таблиця 2

Показники стану системи глутатіону у печінці щурів за умов дії простих полієфірів у дозі 1/100 ДЛ₅₀ (M±m, n=10)

Речовина	ВГа	ГПб	ГРб	GSTб
Контроль	7,6±0,4	124,6±10,7	7,8±0,3	31,7±3,2
ПГ-192	9,9±0,2*	154,4±11,4*	11,9±0,9*	33,7±4,8
ПГ-540	10,1±0,4*	156,8±10,9*	12,1±0,8*	38,3±4,3
ПГ-1120	9,6±0,3*	152,3±10,8*	10,4±0,9*	32,6±4,9
ПГ-2106	10,3±0,3*	157,3±11,3*	12,3±0,7*	31,4±5,3
ГлПГ-498	9,7±0,4*	149,8±8,6*	9,8±0,6*	37,2±3,5
ГлПГ-1136	9,4±0,2*	155,4±11,8*	12,2±1,0*	32,7±5,8
ПнПГ-700	8,7±0,4*	149,8±9,4*	9,3±0,8*	38,4±4,8
ПнПГ-790	8,9±0,4*	150,3±9,7*	9,1±0,7*	38,3±3,9

ДЛ₅₀ та підвищувався на 26% у дозі 1/100 ДЛ₅₀, порівняно з контролем. Найбільш виражений вплив на рівень ВГ чинили ПГ-2106 (на 43% — 1/10 ДЛ₅₀; на 35% — 1/100 ДЛ₅₀), ГлПГ-1136 (на 42% та 24% відповідно); найменш виражений вплив — ПнПГ-790 та ГлПГ-790: у середньому на 17% для обох доз.

Відомо, що вміст ВГ залежить від швидкості синтезу, катаболізму, а також стану систем, які регулюють співвідношення його окислених та відновлених форм. Зниження вмісту ВГ під впливом 1/10 ДЛ₅₀, ймовірно, пов'язано з порушенням синтезу у зв'язку з гепатотоксичною дією цієї дози ксенобіотиків та з посиленням використання відновленої форми для знешкодження продуктів вільнорадикального окиснення, які утворюються у великій кількості за тривалого надходження ППЕ. Підвищення вмісту ВГ за дії 1/100 ДЛ₅₀, можливо, пов'язано з активацією адаптаційних механізмів в організмі щурів у відповідь на тривалий вплив ксенобіотиків.

Виявленим змінам рівня ВГ відповідали зміни активності глутатіонзалежних ферментів. Так, активність ГП у щурів під впливом 1/10 ДЛ₅₀ на 30-ту добу була у середньому на 28% нижчою від активності цього ферменту у тварин контрольної групи. ГП, певно, відіграє основну роль у процесах інактивації гідроксипероксидів ліпідів. Зниження активності ГП може бути пов'язано з виснаженням компенсаторних реакцій, направлених на нормалізацію процесів перекисного окислення ліпідів та білків. За умов дії ППЕ у 1/100 ДЛ₅₀ активність ГП підвищувалася у середньому на 23%, що може бути наслідком посилення адаптаційних реакцій в організмі експериментальних тварин.

При дослідженні активності GST було виявлено, що доза 1/10 ДЛ₅₀ призводила до її зниження на 26%, порівняно з контролем, а 1/100 ДЛ₅₀ — до підвищення, але воно було статистично недостовірним. Відомо, що основною функцією GST в організмі є захист

клітин від ксенобіотиків та продуктів вільнорадикального окислення. Тому зниження активності пов'язане, з одного боку, з виснаженням антиоксидантної системи організму тварин, а з іншого — з його інгібуванням токсичною дозою речовин. Щодо активності ГР, то під впливом 1/100 ДЛ₅₀ вона підвищувалася у середньому на 37%, що також можна трактувати як адаптаційну реакцію, направлену на підтримку необхідного рівня глутатіону, який постійно витрачається для підтримки антиоксидантного захисту.

У цілому результати проведених досліджень свідчать про порушення активності системи глутатіону у печінці експериментальних тварин і дозволяють зробити такі **ВИСНОВКИ**:

1. Тривалий вплив досліджуваної групи простих поліефірів у дозі 1/10 ДЛ₅₀ призводить до зниження у печінці вмісту відновленого глутатіону, що пов'язано з порушенням його синтезу та посиленням використання відновленої форми для знешкодження продуктів вільнорадикального окислення. Доза 1/100 ДЛ₅₀, навпаки, призводила до підвищення вмісту цього показника, що пов'язано з посиленням адаптаційних механізмів в організмі експериментальних тварин.

2. Тривала дія простих поліефірів супроводжується суттєвою зміною активності глутатіонзалежних ферментів: доза 1/10 ДЛ₅₀ призводить до зниження, а 1/100 ДЛ₅₀ — до підвищення. У першому випадку це свідчить про виснаження компенсаторних реакцій, направлених на детоксикацію продуктів вільнорадикального окислення, та пригнічення детоксикуючої функції печінки; у другому — про активацію системи антиоксидантного захисту та компенсаторних реакцій організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Torchilin V.P. Immunoliposomes and PEGylated immunoliposomes: possible use for targeted delivery of imaging agents // *Immunomethods*. — 1994. — V. 4, № 3. — P. 244-258.
2. Torchilin V.P., Omelyanenko V.G., Papisov M.I. Poly(ethyleneglycol) on the liposome sur-

face: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity // *Biochem. Biophys. Acta*. — 1994. — V. 1195, № 1. — P. 11-20.

3. Наконечна О.А. Стан оксидантної системи в організмі щурів за умов дії простих поліефірів // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2008. — № 3. — С. 85-89.

4. Химические катастрофы и экология / Губский Ю.И., Долго-Сабуров В.Б., Храпак В.В. — К.: Здоров'я, 1993. — 224 с.

5. Мешишен І.Ф. Глутатіонова система організму за умов норми та патології: Актова промова. — Чернівці: Медакадемія, 1999. — 26 с.

6. Мешишен І.Ф., Ленга Е.Л. Залежність показників стану про- та антиоксидантної глутатіонової системи печінки щурів від функціональної активності шишкоподібної залози // *Буковинський медичний вісник*. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 111-114.

7. Кочетов Т.А. Практическое руководство по энзимологии. — М., 1980. — 217 с.

8. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // *Лаб. дело*. — 1990. — № 8. — С. 19-21.

9. Геруш І.В., Мешишен І.В. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // *Вісн. проблем біології та медицини*. — 1998. — № 7. — С. 10-15.

10. Мешишен І.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови. — В кн.: *Применение ферментов в медицине*. — Симферополь, 1987. — 35 с.

Надійшло до редакції 08.12.08.