

УЧАСТИЕ ПЕПТИДОВ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФУНКЦИЙ ФОТОПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Р.Е. Булык, И.И. Заморский, В.П. Пишак

Резюме. В обзоре литературы представлены современные данные, касающиеся участия пептидов шишковидной железы в обеспечении функций фотопериодической системы головного мозга. Приведены результаты собственных исследований относительно влияния модификаций фотопериода на состояние гена ранней функциональной активности *c-fos* в субъядрах паравентрикулярных ядер гипоталамуса крыс в разные периоды суток. Приведены данные о роли эндокринного посредника хроноритмов – шишковидной железы в регуляции функций почек. Рассмотрена концепция участия фотопериода, опосредованная действием гормонов шишковидной железы, в немедленной адаптации организма к острой гипоксии.

Ключевые слова: шишковидная железа, фотопериодическая система, пептиды, *c-fos*, гипоталамус, острая гипоксия.

PARTICIPATION OF PINEAL GLAND PEPTIDES IN PROVIDING THE FUNCTIONS OF THE PHOTOPERIODIC SYSTEM OF THE BRAIN AND KIDNEYS (REVIEW OF LITERATURE AND OWN RESEARCHES)

R.Ye. Bulyk, I.I. Zamorskii, V.P. Pishak

Abstract. Modern data are presented in the review of literature, pertaining to a participation of pineal gland peptides in providing the functions of the photoperiodic system of the brain. The authors have presented the results of their own studies pertaining to the influence of photoperiodic modifications on the state of the gene of an early functional activity *c-fos* in the subnuclei of the paraventricular nuclei of the rat hypothalamus during different periods of the circadian period. Findings, concerning the role of the endocrine mediator of chronorhythms – the pineal gland in the regulation of the physiological functions of the kidneys, are presented. The conception of a photoperiodic participation mediated by the action of pineal gland hormones is considered, in an immediate adaptation of an organism to acute hypoxia.

Key words: pineal gland, photoperiodic system, peptides, *c-fos*, hypothalamus, acute hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 67-71

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© Р.Е. Булык, И.И. Заморский, В.П. Пишак, 2012

УДК 616.61-099:546.4/.5

Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук

ДО ПИТАННЯ ОЦІНКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК ТА НАНОМАТЕРІАЛІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
Інститут екології та токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ, Україна

Резюме. У роботі наведено приклади нефротоксичної дії наночастинок (НЧ) металів. Зроблено висновок про необхідність розроблення сучасних підходів до оцінки НЧ та накопичення бази експериментальних

даних їх нефротоксичності як важливої складової оцінки ризику нових нанорозмірних матеріалів та речовин.

Ключові слова: нефротоксичність, наночастинки, оцінка ризику.

Вступ. За останні 25 років вплив наночастинок (НЧ) на здоров'я населення невпинно зростає внаслідок швидкого впровадження в народне господарство понад 2000 різновидностей наноматеріалів. На жаль, дуже часто дослідження їх безпечності відстає в часі. Крім того, традиційні підходи до оцінки токсичності хімічних речовин виявилися недостатніми для вивчення токсикантів у нанофазі. Наночастинки й наноматеріали володі-

ють комплексом фізико-хімічних властивостей та біологічною дією, які часто радикально відрізняються від властивостей тієї ж речовини у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій і визначається законами квантової фізики. Розмір частинок та площа їх поверхні можуть мати більше значення, ніж масова концентрація при встановленні залежності «доза-ефект». Показано, що НЧ здатні проникати в клітини, долаючи будь-які ба-

© Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук, 2012

р'ери (гематоенцефалічний, плацентарний) та вибірково накопичуються в різних типах клітин і клітинних структурах. Наночастинкам притаманний трансцитоз через епітеліальні та ендотеліальні клітини, вони розповсюджуються по ходу дендритів і аксонів нервів, циркулюють у кровоносних і лімфатичних судинах, мають тропність до окремих тканин. Особливо токсичними є нерозчинні у воді НЧ розміром до 20 нм.

Оцінка нефротоксичності таких речовин та матеріалів може виявити їх відомі, а також нові біологічні властивості, що дуже важливо для вивчення ризику для здоров'я.

Мета дослідження. Проаналізувати дані про наявність нефротоксичної дії відомих НЧ металів, які впроваджені в народне господарство.

Результати дослідження та їх обговорення. Так, пероральне уведення НЧ міді викликає розвиток метаболічного алкалозу, дегенеративні зміни в нирках (ознаки гломерулонефриту). При експозиції НЧ міді в розчині гідроксиполіметилцелюлози перорально у щурів спостерігали загибель клітин проксимальних канальців, гломерулонефроз, масивний некробіоз, підвищення рівня сечовини та креатиніну крові.

Токсичні ефекти НЧ срібла викликають особливе занепокоєння, оскільки ці НЧ понад 10 років застосовуються в медицині з бактерицидною метою в кісткових імплантатах, перев'язувальних та інших матеріалах. При цьому НЧ срібла володіли здатністю осідати в нирках. При інгаляційному та пероральному надходженні виявлено статевозалежне накопичення наносрібла в нирках (у самок концентрація в 3-4 рази вища).

Пероральне однократне уведення НЧ TiO₂ розміром 25 і 80 нм характеризувалося більш виразною нефротоксичністю та інтенсивним проникненням у нирки порівнянно з дисперсними частинками.

У результаті внутрішньовенного уведення НЧ золота розміром 10, 20 і 50 нм щурам при гістологічному дослідженні нирок спостерігали деформації в кірковій речовині, більш виражені пошкодження проксимальних звивистих канальців порівняно з дистальними, а також цитоплазматичну дегенерацію та нуклеарну деструкцію ренальних клітин. Причому найменші НЧ викликали помітніші токсичні ефекти.

Висновок

Таким чином, розроблення сучасних підходів до оцінки наночастинок та накопичення бази

експериментальних даних їх нефротоксичності є важливою складовою оцінки ризику нових нанорозмірних матеріалів та речовин.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка нефротоксичності відомих наноматеріалів та НЧ, а також удосконалення методичних підходів до оцінки їх токсичної дії.

Література

1. До проблеми регламентації наноматеріалів / О.В. Демецька, О.Б. Леоненко, Т.Ю. Ткаченко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 1. – С. 52-56.
2. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О.О. Савенкова, В.Ф. Шаторна, І.С. Чекман [та ін.] // Вісн. ЛНУ ім. Т. Шевченка. – 2011. – № 18 (229). – С. 151-158.
3. Проданчук Н.Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований / Н.Г. Проданчук, Г.М. Балан // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 3-4. – С. 4-20.
4. Abdelhalim M.A. Renal tissue alterations were size-dependent with smaller ones induced more effects and related with time exposure of gold nanoparticles / M.A. Abdelhalim, B.M. Jarrar // Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 21. – P. 163-170.
5. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo / Zhen Chena, Huan Menga, Gengmei Xing [et al.] // Toxicology Letters. – 2006. – № 163. – P. 109-120.
6. Kim J.S. In vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure / J.S. Kim, J.H. Sung, J.H. Ji // Safety and Health at Work. – 2011. – Vol. 2. – P. 34-38.
7. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment / A.M. Schrand, M.F. Rahman, S.M. Hussain [et al.] // Wires Nanomedicine and Nanobiotechnology. – 2010. – Vol. 2. – P. 544-568.
8. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / J.H. Jung, J.H. Ji, J. D. Park [et al.] // Toxicological Science. – 2009. – Vol. 108 (2). – P. 452-461.
9. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles / Y.S. Kim, M.Y. Song, J.D. Park [et al.] // Particle and Fibre Toxicology. – 2010. – Vol. 7 (20). – P. 1-12.

К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ И НАНОМАТЕРИАЛОВ

Л.И. Власык, Н.Й. Андрийчук

Резюме. В работе приведены примеры нефротоксического действия наночастиц металлов. Сделаны выводы о необходимости разработки современных подходов к оценке наночастиц и накопления базы экспериментальных данных их нефротоксичности как важного компонента оценки риска новых наноразмерных материалов и веществ.

Ключевые слова: нефротоксичность, наночастицы, оценка риска.

TO THE PROBLEM OF AN ASSESSMENT OF NEPHROTOXICITY
OF NANOPARTICLES AND NANOMATERIALS

L.I. Vlasyk, N.Y. Andriychuk

Abstract. Examples of nephrotoxicity of metal nanoparticles (NP) are dealt with in the paper. It has been concluded to the effect of a necessity of elaborating modern approaches to an assessment of NPs and an accumulation of experimental data base of their nephrotoxicity, as an important component of a risk assessment of new nanodimensional materials and substances.

Key words: nephrotoxicity, nanoparticles, risk assessment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine),
L.I. Medved Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kyiv, Ukraine)

Рецензент – проф. Р.Б. Косуба

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 71-73

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук, 2012

УДК 547.466:546.221:612.13:591.5

Н.І. Волощук

СУДИННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ГЕНДЕРНИХ ВІДМІННОСТЕЙ
НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ДИКЛОФЕНАКУ У ЩУРІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Резюме. У дослідженні *in vivo* показано переважання активності ферментів-продуцентів вазодилатуючих молекул (простагландин Н-синтази, NO-синтази, цистатіонін-γ-ліази) у нирках самок щурів. У досліджах *in vitro* встановлено, що ізольовані фрагменти ниркової артерії самок більш виразно реагували на H₂S-індуковану релаксацію, ніж самців. Уведення диклофе-

наку знижувало активність досліджуваних ензимів та зменшувало вазорелаксуючу дію H₂S у тварин обох статей, більшою мірою у самців.

Ключові слова: гендерні відмінності, диклофенак, простагландин-Н-синтаза, NO-синтаза, цистатіонін-γ-ліаза.

Вступ. Порушення функції нирок за умов застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є одним із факторів, які не тільки зменшують ефективність лікування та інколи вимагають відміни цих препаратів, але і можуть призводити до серйозних порушень роботи видільних органів [1, 9]. У механізмах розвитку нефротоксичності НПЗЗ найбільш важливу роль відіграють розлади мікроциркуляції, зокрема, дисбаланс у системі продукції простагландинів (P_gI₂, P_gF_{2α}), вільних радикалів кисню, нітроген монооксиду, а також, як було нещодавно встановлено, гідроген сульфід (H₂S) [8]. У наших попередніх дослідженнях було встановлено існування гендерних відмінностей у порушеннях клубочкового та каналцевого апарату нирок за умов уведення НПЗЗ із переважанням нефротоксичності у тварин чоловічої статі, а також показано, що естрогени підвищують, а тестостерон – навпаки, знижує здатність організмів самців і самок «опиратись» пошкодуючій дії НПЗЗ та інших токсикантів [2].

Мета дослідження. Дослідити судинний компонент у механізмах розвитку гендерних відмінностей нефротоксичності НПЗЗ шляхом дослідження активності ферментів-продуцентів

простагландинів, нітроген монооксиду та гідроген сульфід у нирках щурів обох статей за умов впливу диклофенаку, а також оцінити патерн статевих відмінностей вазорелаксуючої дії H₂S щодо ниркової артерії щурів і модуляцію його під впливом досліджуваного НПЗЗ.

Матеріал і методи. Досліди виконані на 84 самках та самцях щурів обох статей, згідно з біоетичними нормами. У дослідженнях *in vivo* щурів дослідної групи вводили диклофенак натрію («Вольтарен», Novartis), 10 мг/кг внутрішньошлунково 1 раз на добу, 7 днів. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість розчинника за аналогічних режимів уведення. Продукцію простагландинів у гомогенатах нирок щурів нирках оцінювали на основі визначення сумарної активності простагландин-Н-синтази (P_gH-синтази) спектрофотометричним методом за накопиченням окисненої форми донору електронів адреналіну [4]. Дослідження продукції ферменту, який продукує іншу вазоактивну речовину – оксид азоту в нирках щурів різної статі, проводили за методикою [3], яка дозволяє оцінити сумарну активність NO-синтаз (eNOS та iNOS) за кількістю утвореного нітрит-аніона (NO₂⁻). Вміст H₂S у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, заснованим на утво-