

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 577.158.421.024:591.436:613.288+615.217.22

# АКТИВНІСТЬ АРГІНІНСУКЦИНАТСИНТЕТАЗИ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ НАДЛИШКОВОМУ СПОЖИВАННІ ЖИРУ ТА ВВЕДЕННІ АДРЕНАЛІНУ

В.М.Філатова, Л.Ф.Суховерхня

Українська фармацевтична академія

Проведене дослідження по вивченню впливу на активність аргінінсукуцинатсинтетази в печінці щурів лінії Вістар різного віку надлишкового споживання жиру та введення адреналіну. Встановлена відмінність у вікових змінах активності АСС в умовах проведеного експерименту.

Тісний взаємозв'язок різних ланок обміну, опосередований через різноманітні шляхи та механізми — одна з найважливіших рис метаболізму. Така інтеграція метаболізму створює передумови для тонкої регуляції тих чи інших метаболічних шляхів, при якій зміни в одному з них можуть викликати зміни в іншому метаболічному процесі. Такі взаємовідносини вивчені для цілого ряду ланок вуглеводного та жирового обміну, а відносини між азотистим і жировим обміном досліджені недостатньо. Проте, встановлення таких зв'язків може мати суттєве значення як для з'ясування шляхів та механізмів регуляції метаболізму, так і для практичного аналізу причин захворювань, пов'язаних з тим чи іншим порушенням метаболізму.

Ці міркування й зумовили появу даної роботи, в якій вивчався вплив надлишкового надходження жиру до організму та дії адреналіну на ключовий фермент системи синтезу сечовини — аргінінсукуцинатсинтетази (АСС). Основою для вибору саме цього гормону послужили факти, що свідчать про вплив глюкагону на активність ферментів синтезу сечовини, а також схожість механізму дії гормону та адреналіну на активність ферментів вуглеводного обміну (фосфорилази, глікогенсинтетази) в печінці.

**Експериментальна частина**

Об'єктом дослідження були білі щури лінії Вістар різного віку: 1, 3, 12 та 24 місяців. Всі піддослідні тварини були розділені на 4 групи.

1. Тварини різного віку (1, 3, 12 та 24 міс.), що утримувались на контрольному раціоні (раціон №1).

2. Тварини різного віку (1, 3, 12 та 24 міс.), що утримувались на високожировому раціоні (раціон №2).

3. Тварини різного віку (1, 3, 12 та 24 міс.), що утримувались на раціоні №1 з додатковим введенням адреналіну.

4. Тварини різного віку (1, 3 та 24 міс.), що утримувались на раціоні №2 з введенням адреналіну.

Адреналін вводили підшкірно 1 раз в дозі 100 мкг на 100 г маси тіла. Тварини декапітували через 1 годину після ін'єкції.

Таблиця 1

Склад раціонів

№ п/п	Назва компонентів	Раціони (в г)	
		№1	№2
1	Казеїн	15	15
2	Желатин	5	5
3	Свинячий жир	3	40
4	Соняшникова олія	3	-
5	Пшенична крупа	64	64
6	Сольова суміш	3	3
7	Вітаміни	1	1
8	Агар-агар	2	2
9	Суше молоко	3	3
10	Овочі	20	20

Сольова суміш мала такий склад: 10 г  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , 40 г  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 8 г  $\text{MgCO}_3$ , 15 г  $\text{Na}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 5,5\text{H}_2\text{O}$ , 20 г  $\text{NaCl}$ .

Тварини, взяті з віварію, перед переведенням на вказані раціони утримувались на голоді: віком 1 міс. — 12 годин; віком 3, 12, 24 міс. — 24 години. Шури знаходились на високожировому раціоні на протязі 4 днів.

Визначення активності АСС проводили за методом Віксона [2]. Для характеристики активності АСС були використані наступні показники (активність в мікромолях-мкмоль): а) на 1 г сирої маси печінки за 1 годину інкубації; б) на 1 мг білка екстракту; в) на загальну активність ферменту всієї печінки з розрахунку на 100 г маси тіла за 1 годину інкубації. Білок у фракції визначали методом Лоурі [3]. Статистичну обробку одержаних даних проводили за методом Ст'юдента-Фішера [4].

В табл. 2 наведені дані активності АСС в печінці щурів різного віку, з яких видно, що рівень активності ферменту значно зростає до 3-х місяців, потім дещо знижується в другій половині онтогенезу, залишаючись при цьому вищим, ніж у статевонезрілих щурів.

Таблиця 2

Активність АСС в печінці щурів різного віку  
(мкмоль цитруліну за 1 год інкубації)

Форма розрахунку	Вік тварин			
	1 міс.	3 міс.	12 міс.	24 міс.
1 г печінки	$45,6 \pm 3,5$	$68,2 \pm 3,2$	$59,8 \pm 3,2$	$56,4 \pm 1,3$
1 мг білка	$1,71 \pm 0,12$	$1,94 \pm 0,22$	$1,35 \pm 0,16$	$1,41 \pm 0,06$
100 г маси тіла	$267,9 \pm 27,6$	$269,7 \pm 27,0$	$178,8 \pm 23,2$	$185,9 \pm 16,0$

Такий характер змін активності АСС визначає стан деяких ланок білкового обміну тварин різного віку [5].

У статевонезрілих щурів у зв'язку з їх інтенсивним ростом амінокислоти, які утворюються при розпаді харчових білків, використовуються для синтезу власних білків організму. Кількість амінокислот, що підлягають незворотному розпаду та дезамінуванню, менша, ніж у наступні періоди онтогенезу, коли темпи росту сповільнені. Таким чином, рівень аміаку, що спостерігається в метаболічних процесах організму щурів, які інтенсивно ростуть, буде нижчим і потреба в його детоксикації у статевонезрілих тварин буде меншою, ніж у тварин старшого віку.

У молодих статевозрілих щурів (вік 3 міс.) при зменшенні утилізації амінокислот на синтез білків зберігається високий рівень надходження харчових білків [1] і, відповідно, збільшується частка амінокислот, що підлягає незворотному розпаду. Зростає також потреба в детоксикації

збільшеної кількості аміаку, внаслідок чого зростає активність циклу синтезу сечовини шляхом підвищення активності його ключового ферменту — АСС.

У однорічних та старих щурів поряд з подальшим зниженням частки амінокислот, які використовуються в синтезі білків, значно зменшується споживання їжі і, відповідно, білків. У зв'язку з цим скорочується частка амінокислот, яка включається в процеси дезамінування, і зменшується потреба в детоксикації аміаку. За цих обставин інтенсивність роботи циклу сечовиноутворення падає, що досягається шляхом зниження активності АСС.

Результати дослідження впливу раціону з надлишковим вмістом жиру наведені в табл. 3. Одержані дані свідчать про те, що утримання тварин протягом 4-х діб на жировому раціоні не викликає суттєвих змін тканинної активності АСС в печінці статевонезрілих щурів. У тварин інших вікових груп спостерігається зниження активності ферменту за цих умов. До того ж, це явище в більшій мірі виявляється у щурів зрілого віку та старих тварин. Про це ж свідчать дані розрахунку активності на одиницю маси печінки. Таким чином, надлишкове надходження жиру до організму викликає у статевозрілих щурів послаблення роботи системи синтезу сечовини, що досягається зниженням рівня активності АСС в печінці.

Як видно з даних табл. 3, вплив жирового раціону на активність АСС при її розрахунку на одиницю білка в екстрактах в умовах експерименту майже відсутній. Можна припустити, що надмірне споживання жиру викликає в печінці індукцію синтезу ряду ферментів, які беруть участь у нормалізації метаболізму. Це стосується ферментів окислення жирних кислот, синтезу кетонів та енергетичного обміну. Може зростати також новоутворення білків, які беруть участь в транспортуванні ліпідів. Всі ці процеси в сукупності призводять до збільшення утилізації амінокислот в процесах синтезу, а в зв'язку з цим і до зниження рівня аміаку і, відповідно, до зменшення потреби в його детоксикації шляхом утворення сечовини.

Таблиця 3

Активність АСС в печінці щурів різного віку при надлишковому вмісті жиру в раціоні (мкмоль цитруліну за 1 год інкубації)

Вік у місяцях	Умови дослідю		Р
	Норма		
1 г тканини			
1	45,63±3,73	46,08±3,36	
3	68,2±3,2	60,18±0,99	P<0,01

Вік у місяцях	Умови досліджу		P
12	59,77 ± 3,2	44,2 ± 3,7	P < 0,02
24	56,4 ± 1,3	48,6 ± 2,1	P < 0,02
1 мг білка			
1	1,71 ± 0,12	1,92 ± 0,11	P < 0,02
3	1,94 ± 0,22	1,57 ± 0,12	
12	1,35 ± 0,16	1,31 ± 0,13	
24	1,41 ± 0,06	1,45 ± 0,11	
100 г маси тіла			
1	267,93 ± 27,7	274,6 ± 22,2	
3	269,48 ± 15,7	247,3 ± 13,5	
12	178,8 ± 23,2	151,0 ± 26,0	
24	185,9 ± 1,6	181,0 ± 24,4	

Введення адреналіну на фоні контрольного раціону викликає помітні зрушення в тканинній активності АСС в печінці щурів деяких вікових груп. Так у місячних щурів спостерігається значне підвищення активності ферменту (табл. 4). У трьохмісячних тварин активність АСС не зазнає суттєвих змін. Зростання активності ферменту знову спостерігається у старих тварин, але в значно меншій мірі в порівнянні зі статевонезрілими.

Таблиця 4

Активність АСС в печінці щурів різного віку після введення адреналіну на фоні контрольного раціону (мкмоль цитруліну на 1 г маси печінки за 1 год інкубації)

Вік у місяцях	Інтактні тварини	Введення адреналіну	P
1	45,6 ± 3,75	64,98 ± 5,14	P < 0,02
3	68,2 ± 3,3	72,8 ± 3,8	
24	56,4 ± 1,3	63,6 ± 3,7	P < 0,05

Одержані дані вказують на участь адреналіну в регуляції активності АСС, ключового ферменту циклу Кребса-Гензелетта, і на його здатність підвищувати активність даного ферменту.

Аналіз результатів вивчення дії адреналіну на фоні високожирового раціону дозволив встановити аналогічний за направленістю вплив даного гормону на активність АСС в печінці (табл. 5). Активність ферменту зростає у статевонезрілих та старих щурів і залишається практично на тому ж рівні у трьохмісячних тварин.

Таблиця 5

Активність АСС в печінці щурів різного віку при введенні адреналіну на фоні утримання тварин на

жировому раціоні (мкмоль цитруліну на 1 г тканини за 1 год інкубації)

Вік у місяцях	Норма	Жировий раціон	Норма + адреналін	Жировий раціон + адреналін
1	45,6 ± 3,75	46,08 ± 3,36	64,98 ± 5,1	58,8 ± 3,5
3	68,2 ± 3,2	60,18 ± 0,99	72,8 ± 3,8	67,3 ± 5,6
24	56,4 ± 1,63	48,6 ± 2,1	63,58 ± 3,76	61,63 ± 5,7

Факт впливу адреналіну на активність АСС і її помітне зростання вже після одноразового введення гормону встановлений вперше, і тому з приводу того, що стосується шляхів його дії, можна висловити тільки попереднє припущення. Адреналін може підвищувати інтенсивність такої ланки азотистого обміну, як перетворення амінокислот, про що свідчать дані Мандельблатта відносно активації тирозинамінотрансферази при введенні адреналіну. Можна припустити, що дія гормону не обмежується цією ланкою, а поширюється і на систему ферментів, які каталізують вивільнення аміногруп з амінокислот. Імовірність такої дії зумовлена тим, що адреналін в печінці прискорює глюконеогенез, а також стимулює активність його ключового ферменту фосфоголпіруваткарбоксилази.

Оскільки амінокислоти — один з основних субстратів глюконеогенезу, то дане припущення стосовно шляхів впливу адреналіну на активність АСС здається нам імовірним. Аналіз результатів та дані літератури дають змогу припустити, що дія гормону реалізується на рівні зміни активності молекул АСС, присутніх у клітинах організму, а не за рахунок підвищення їх синтезу.

## ВИСНОВКИ

1. Надлишкове надходження жиру до організму викликає у статевозрілих щурів послаблення роботи системи синтезу сечовини, що досягається шляхом зниження рівня активності АСС в печінці.

2. Введення адреналіну на фоні контрольного раціону викликає помітні зрушення в тканинній активності АСС в печінці щурів деяких вікових груп.

3. Вивчення впливу адреналіну на фоні високожирового раціону показало аналогічну за направленістю дію даного гормону на активність АСС в печінці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бойсар А.А. Адаптивные изменения ферментативной системы синтеза мочевины в печени в зависимости от возраста. // В кн.: Проблемы возрастной физиологии, биохимии и биофизики. — Киев: Наук. думка, 1974. — С. 120-124.
2. Филатова В.М., Пустоварова Д.В. — Вестник Харьк. ун-та, №195, Харьков: Вища школа, 1980. — С. 39-41.
3. Aebi H. Coordinated changes in enzymes of the ornithine cycle and response to dietary conditions. — Zn: The Urea cycle. Ed. by S. Cirisolia, B. Vaquena and F. Mayor. — New York: J. Wiley and Sons, 1990, P. 275-296.
4. Dennis Julie A., Healy Peter J., Beauolet Arthur Q. Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86, №20, — P. 7947-7951.
5. Oyanagi K., Nakamura K., Sogawa H. et al. Studies of urea synthesizing enzyme in neonatal and postnatal human. — Pediatr. Res. — 1980. — Vol. 14, №3. — P. 236-241.

УДК 577.158.421.024:591.436:613.288+615.217.22

АКТИВНОСТЬ АРГИНИНСУКЦИНАТСИНТЕТАЗЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ ЖИРА И ВВЕДЕНИИ АДРЕНАЛИНА

В.М.Филатова, Л.Ф.Суховецкая

Исследовано влияние на активность аргининсукцинатсинтетазы в печени крыс линии Вистар разного возраста избыточного потребления жира и введения адреналина. Установлены различия в возрастных изменениях активности АСС в условиях проведенного эксперимента.

UDC 577.158.421.024:591.436:613.288+615.217.22

ACTIVITY OF ARGININSUCCINATSYNTHETASA ON THE LIVER RATS OF DIFFERENT AGE BY UTILISATION EXCESS OF FATS AND INTRODUCTION OF ADRENALINE

W.M.Filatova, Z.V.Sukhovetskaya

Research of influence on the biological activity argininosuccinatsynthetasa on the liver rats of Wistar line different age by utilisation excess of fats and introduction of adrenaline was carry out. The difference of biological activity of ASS at the control condition of experiments has been established.

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків •

## МАЗЬ «ЛЕВОМЕКОЛЬ»

Мазь «Левомеколь» застосовують для лікування гнійних ран, інфікованих змішаною флорою, включаючи стафілококи, кишкову та синьогнійну палички, з метою їх очищення від гнійно-некротичних мас, зменшення набряку, гострого запалення інфільтратів м'яких тканин, для профілактики загноювання постопераційних ран, при мілкому виробничому та побутовому травматизмі.

Левомеколь має виражену антимікробну, протизапальну та дегідратуючу дію, прискорює процеси некролізу, забезпечує вида-

в природні та патологічні порожнини через катетер.

**Застосовують** мазь «Левомеколь» шляхом нецільного заповнення рани просоченими маззю стерильними серветками або шляхом введення мазі в гнійні порожнини через катетер або за допомогою шприца. У цьому випадку мазь попередньо підігрівають до 35-37°C. Перев'язки виконують щоденно до повного очищення рани від гною.

**Виробляють** мазь Харківський хіміко-фармацевтичний завод «Красная звезда» та Українська фармацевтична академія (фірма «Магістр»). Мазь випускається у скляних банках по 40 г, 100 г або в тарі іншого об'єму за домовленістю з споживачами.



лення раневого екссудату та очищення рани від нежиттєздатних тканин в стислі строки. Препарат ефективний у присутності гною, має оптимальні споживчі характеристики: легко наноситься та розподіляється по поверхні, не прилипає до рани, не забруднює білизну. Залишки мазі легко видаляються перекисом водню, водою або водними розчинами.

Особливі якості мазевої основи дозволяють забезпечувати високу концентрацію діючих речовин безпосередньо в осередку ураження, а при необхідності — вводити мазь

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків •