

DOI 10.12737/article_59f2ef130f5421.00591025

Э.Р. Нагиев, С.Э. Нагиева, Ф.Э. Исмаилова
ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ УРИДИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ И АКТИВНОСТИ
АСПАРТАТКАРБАМОИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ТКАНЯХ ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС
ПРИ ВВЕДЕНИИ ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ И ПЕРФТОРАНА

Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Махачкала. E-mail: nagiev53@mail.ru

Э.Р. Нагиев – академик РАЕН, Заслуженный работник высшей школы РФ, проф., д.м.н., зав. кафедрой общей и биологической химии ДГМУ; С.Э. Нагиева – доцент, к.м.н.; Ф.Э. Исмаилова – ассистент, к.м.н.

Реферат

Цель: Исследование удельного содержания (на 1 г ткани) уридилловых нуклеотидов и активности ключевого фермента синтеза *de novo* пиримидиновых нуклеотидов аспартаткарбамоилтрансферазы (АКТ) в печени и слизистой оболочке тонкой кишки облученных животных при введении оротовой кислоты (предшественника основного пути синтеза пиримидиновых нуклеотидов) и перфторана – плазмозаменителя с газотранспортной функцией.

Материал и методы: Исследования проведены на белых беспородных крысах, подвергшихся однократному общему воздействию γ -излучения в среднетальной дозе 6 Гр. Оротовую кислоту вводили внутривенно в виде калиевой соли на физиологическом растворе в дозе 60 мг/кг, водную эмульсию перфторана вводили в хвостовую вену в дозе 1 мл/100 г.

Результаты: По содержанию уридилловых нуклеотидов печени и слизистой оболочки тонкой кишки у контрольных крыс распределяются следующим образом: уридинмонофосфат (УМФ) > уридинтрифосфат (УТФ) > уридиндифосфат (УДФ). Суммарный уровень исследуемых нуклеотидов печени заметно выше в сравнении со слизистой оболочкой тонкой кишки. Установлено закономерное снижение содержания УТФ и УДФ, а также повышение уровня УМФ после радиационного воздействия, особенно выраженное на 7-е сут после облучения. Более существенные изменения содержания уридилловых нуклеотидов и активности АКТ имели место в целом в более радиочувствительной ткани – слизистой оболочке тонкой кишки по сравнению с тканью печени. Введение облученным животным оротовой кислоты и перфторана способствовало коррекции, как содержания отдельных нуклеотидов, так и активности АКТ.

Выводы: Воздействие ионизирующей радиации приводит к снижению содержания уридилловых макроэргических полифосфатов, особенно УТФ. Изменения содержания нуклеотидов и активности АКТ в слизистой оболочке тонкой кишки несколько более выражены в сравнении с тканью печени. Сочетанное введение оротовой кислоты и перфторана способствует относительной нормализации содержания уридилловых нуклеотидов и активности АКТ в тканях печени и слизистой оболочки тонкой кишки облученных животных.

Ключевые слова: уридилловые нуклеотиды, аспартаткарбамоилтрансфераза, облучение, оротовая кислота, перфторан, печень, тонкая кишка, слизистая оболочка

Поступила: 13.11.2015. Принята к публикации: 21.09.2017

Введение

В связи с возрастающим использованием различных видов ионизирующих излучений и радиоактивных изотопов в народном хозяйстве, медицинской науке и практике здравоохранения, изучение биохимических механизмов их действия на организм представляется одной из наиболее актуальных задач современной медицинской радиологии и радиационной биохимии.

Группа уридилловых нуклеозидфосфатов играют важную роль в клеточном метаболизме. В частности, эти нуклеотиды являются компонентами различных видов рибонуклеиновых кислот (РНК), из них синтезируются все другие нуклеотиды пиримидиновой группы – цитидиловые и тимидиловые, являющиеся структурными компонентами ДНК клетки. Уридилловые нуклеотиды также участвуют в синтезе гликогена, взаимопревращениях различных сахаров, выполняют роль коферментов, оказывая регуляторное влияние на различные физиологические процессы в организме [1, 2].

Данные литературы свидетельствуют о том, что наряду со снижением количества АТФ и ГТФ, в различных тканях облученного организма происходят также существенные изменения содержания отдельных форм уридилловых нуклеозидфосфатов [3, 4]. Вместе с тем, пострадиационные изменения содержания и метаболизма уридилловых нуклеотидов могут быть уязвимым звеном биосинтеза и расщепления нуклеиновых кислот, и, опосредованно, сложных белков, а также углеводов в тканях облученного организма.

Важнейшей задачей радиационно-биохимических исследований является разработка способов направленной регуляции обмена с целью ослабления патологического процесса и улучшения исхода облучения [5, 6]. В этом плане интерес представляет применение оротовой кислоты (витамин В₁₃), промежуточного продукта основного пути биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов, а также перспективного отечественного препарата перфторана для коррекции метаболизма уридилловых нуклеотидов в тканях облученных животных.

Перфторан – кровезамещающее средство с газотранспортной функцией. Препарат обладает реологическим, гемодинамическим, диуретическим, мембраностабилизирующим, кардиопротекторным и сорбционными свойствами. Перфторан представляет собой субмикронную водную эмульсию на основе перфторорганических соединений. Препарат был разработан группами советских и российских учёных под руководством Ф.Ф. Белоярцева и Г.Р. Иваницкого и позднее под руководством С.И. Воробьёва. В средствах массовой информации перфторан также известен как «голубая кровь». Следует отметить, что в последние годы существенно усилились исследования перфторуглеродов, в частности перфторана, как в экспериментальном, так и в клиническом плане, поскольку механизм защитного действия перфторана связан не только с газотранспортными и реологическими свойствами, но и с непосредственным взаимодействием перфторана с мембранами клеток, что стабилизирует последние [7, 8].

Как известно, оротовая кислота – эндогенный метаболит, утилизируемый для синтеза пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав ДНК и РНК. Поэтому оротовая кислота способствует синтезу белков, делению клеток, регенерации тканей, кроветворению, что особенно важно при лучевых поражениях. Оротовая кислота – единственное циклическое соединение, включающееся в пиримидиновые нуклеотиды после введения извне. Это соединение и ее соли рассматриваются как вещества анаболического действия и применяются при нарушении нуклеинового и белкового обмена, а также как общие стимуляторы обменных процессов [1, 9].

Целью настоящей работы являлось исследование применения оротовой кислоты и перфторана для коррекции содержания уридилловых нуклеотидов в печени и слизистой оболочке облученных животных.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на 110 половозрелых беспородных белых крысах-самцах, массой 170–190 г. Животных подвергали однократному общему гамма-облучению ^{60}Co в дозе 6 Гр, мощность дозы 0,48 Гр/мин, утром, на гамма-терапевтической установке «Агат-С»; расстояние источник-поверхность 50 см; поле 9×13 см. С целью иммобилизации при облучении животных помещали в специально изготовленные нами клетки из тонкого органического стекла с отверстиями для доступа воздуха.

Животных до и после облучения взвешивали, а после воздействия радиации проводили следующие наблюдения: оценивали общее состояние, подвижность, потребление пищи, состояние кожных покровов и видимых слизистых, наличие диареи и других патологических проявлений.

Опыты проводились через 1 ч, 1, 3 и 7 сут после радиационного воздействия. Такая постановка экспериментов позволяла изучить наиболее ранние постлучевые биохимические изменения нуклеотидного обмена в динамике развития лучевого поражения.

Таблица 1

Содержание уридилловых нуклеотидов в печени крыс (мкмоль на 1 г ткани) после облучения и введения перфторана и оротовой кислоты ($M \pm m$)

Серии опытов	УТФ	УДФ	УМФ
Контроль	0,217 ± 0,011 <i>n</i> = 10	0,125 ± 0,009 <i>n</i> = 10	0,515 ± 0,023 <i>n</i> = 10
Время после облучения			
1 ч	0,176 ± 0,014 <i>n</i> = 6	0,118 ± 0,012 <i>n</i> = 6	0,536 ± 0,034 <i>n</i> = 6
1 сут	0,135 ± 0,009 ^x <i>n</i> = 7	0,110 ± 0,008 <i>n</i> = 6	0,375 ± 0,012 ^x <i>n</i> = 7
3 сут	0,144 ± 0,015 ^x <i>n</i> = 8	0,093 ± 0,007 <i>n</i> = 6	0,813 ± 0,093 ^x <i>n</i> = 8
7 сут	0,112 ± 0,008 ^x <i>n</i> = 8	0,081 ± 0,007 ^x <i>n</i> = 8	1,014 ± 0,059 <i>n</i> = 7
Облучение 7 сут + перфторан и оротовая кислота	0,169 ± 0,012 ^{xx} <i>n</i> = 8	0,142 ± 0,02 ^{xx} <i>n</i> = 8	0,757 ± 0,034 ^{xx} <i>n</i> = 8

Примечание: Здесь и далее ^x*p* < 0,05 – значимость различий по отношению к контролю; ^{xx}*p* < 0,05 – значимость различий по отношению к группе крыс, которым не вводили препараты

Исследования показателей проводились для тканей с различной радиочувствительностью – для печени и слизистой оболочки тонкой кишки.

Для коррекции постлучевых нарушений использовали оротовую кислоту и перфторан. Оротовую кислоту вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг на физрастворе (0,15 моль/л NaCl). Перфторан животным вводили в хвостовую вену в дозе 1 мл/100 г [8, 10]. Препараты вводились через 30 мин после облучения и повторно через 24 и 48 ч после радиационного воздействия. Контрольной группе крыс вводили физиологический раствор в дозировках используемых препаратов.

Забой облученных животных после сочетанного введения оротовой кислоты и перфторана осуществляли на 7-е сут после облучения.

Содержание уридилловых нуклеотидов определяли методом ионообменной хроматографии на колонках с Dowex размером 1×8 см, 200–400 меш [11] и выражали в микромолях на 1 г сырой массы ткани.

Активность АКТ определяли по количеству неорганического фосфата, который в результате реакции отщеплялся от карбамоилфосфата [12].

Полученные экспериментальные данные подвергали статистической обработке [13], с использованием компьютерной программы Statistika V.5.5A. Численные данные представлены через среднее значение и стандартную ошибку (форма представления $M \pm m$). Для межгруппового сравнения использован *t*-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости различий принят равным 95 %.

Результаты и обсуждение

Наглядное сравнение данных, представленных в табл. 1 и 2, свидетельствует, что показатели содержания всех форм уридилловых нуклеотидов в печени (табл. 1), по всей видимости, существенно выше, чем в слизистой оболочке тонкой кишки (табл. 2). По величине содержания в расчете на 1 г ткани, изученные нуклеотиды печени и слизистой оболочки тонкой кишки

Таблица 2

Содержание уридилловых нуклеотидов в слизистой оболочке тонкой кишки (мкмоль на 1 г ткани) после облучения и введения перфторана и оротовой кислоты ($M \pm m$)

Серии опытов	УТФ	УДФ	УМФ
Контроль	0,044 ± 0,002 <i>n</i> = 10	0,037 ± 0,002 <i>n</i> = 10	0,052 ± 0,003 <i>n</i> = 10
Время после облучения			
1 ч	0,027 ± 0,002 ^x <i>n</i> = 8	0,028 ± 0,002 ^x <i>n</i> = 8	0,097 ± 0,007 <i>n</i> = 8
1 сут	0,015 ± 0,002 ^x <i>n</i> = 7	0,027 ± 0,002 ^x <i>n</i> = 7	0,116 ± 0,015 ^x <i>n</i> = 7
3 сут	0,018 ± 0,001 <i>n</i> = 6	0,024 ± 0,002 <i>n</i> = 6	0,105 ± 0,010 ^x <i>n</i> = 7
7 сут	0,024 ± 0,002 ^x <i>n</i> = 7	0,030 ± 0,003 <i>n</i> = 7	0,125 ± 0,021 ^x <i>n</i> = 7
Облучение 7 сут + перфторан и оротовая кислота	0,032 ± 0,003 <i>n</i> = 7	0,034 ± 0,003 <i>n</i> = 7	0,071 ± 0,005 ^{xx} <i>n</i> = 8

распределяются следующим образом: УМФ > УТФ > УДФ. Так, в частности, удельное содержание УТФ составляет в печени примерно 50 % от того же показателя для УМФ; в слизистой тонкой кишки – 54 %.

В результате радиационного воздействия наблюдались существенные изменения в содержании всех форм уридилонуклеотидов в исследуемых тканях. Как следует из полученных данных, через 1 ч после облучения отмечается некоторая, хотя и статистически незначимая, тенденция к снижению уровня УТФ в печени, который составил 81 % от контроля (табл. 1). Изменения других нуклеотидов в этот период не существенны – наблюдались лишь недостоверные тенденции к снижению количества УДФ и повышению УМФ.

Через 1 сут после облучения в печени животных наблюдается значимое снижение содержания УДФ до 88 % и УМФ до 73 % соответственно по отношению к показателям контроля. Спустя 3 сут после воздействия радиации на фоне дальнейшего снижения УТФ и продолжающейся монотонной тенденции к снижению уровня УДФ, наблюдается резкое повышение содержания УМФ, которое составило в этот период около 158 % по сравнению с контролем. На 7-е сут после облучения содержание УМФ еще больше нарастает, составляя примерно 197 % от контроля. Указанные изменения для УМФ отличались статистической значимостью и отражали очевидную тенденцию к повышению в зависимости от срока после радиационного воздействия. В отличие от этого, уровень УДФ и особенно УТФ в условиях радиационного воздействия существенно снижается. В частности, содержание УТФ в печени спустя 7 сут после облучения значимо уменьшается и составляет лишь 52 % от контрольных значений.

Вероятно, снижение показателей УДФ и особенно, УТФ в тканях облученного организма может заметно отразиться на биосинтезе гликогена, на взаимопревращениях различных сахаров, где эти нуклеотиды принимают непосредственное участие [2].

В группе животных, получавших лечение, отмечается заметная тенденция к стабилизации содержания уридилонуклеотидов, что приближает их к данным контрольной группы крыс. После введения оротовой кислоты и перфторана в печени облученных крыс существенно уменьшается содержание УМФ, приближаясь к показателям контроля. Уровень УТФ в печени облученных животных, получавших лечение, повышается примерно на 27 % по сравнению с группой крыс, не получавших указанные препараты (табл. 1).

Как уже указывалось, радиочувствительная ткань слизистой оболочки тонкой кишки отличается, судя по всему, сравнительно меньшим содержанием отдельных форм уридилонуклеотидов в сравнении с печенью (табл. 1 и 2). Воздействие радиации приводит к существенным и закономерным изменениям содержания нуклеотидов в слизистой оболочке тонкой кишки подопытных животных (табл. 2), причем, по всей видимости, более выраженным, чем в печени.

Так, в частности, через 1 ч после облучения в слизистой оболочке тонкой кишки происходит значимое снижение уровня УДФ и УТФ, составляя около 76 % и

61 % соответственно от контроля. Удельное содержание УМФ в этот период характеризуется резкой тенденцией к повышению и составляет около 187 % от контроля (табл. 2). В последующие сроки после радиационного воздействия содержание УМФ продолжает увеличиваться (причем все изменения статистически значимы), и спустя 7 сут превышает показатели контрольной группы животных более чем в два раза.

Закономерными в отношении показателей УТФ и УДФ слизистой оболочки тонкой кишки и в последующие сроки наблюдений является отчетливая тенденция к снижению их содержания после радиационного воздействия, а для УМФ, как было видно выше, напротив, – значимое повышение уровня для большинства сроков исследования. Причем эти изменения содержания нуклеотидов наиболее ярко проявляются спустя 7 сут после радиационного воздействия, а сами нарушения в некоторых случаях отчетливее выражены, если сравнить данные в табл. 1 и 2, в более радиочувствительной ткани слизистой оболочки тонкой кишки, чем в печени.

Анализ результатов исследования применения оротовой кислоты и перфторана показал, что в группе животных, получавших лечение, отмечается тенденция к стабилизации содержания УТФ и УДФ в слизистой оболочке тонкой кишки, приближая их к данным контроля, в то время как для уровня УМФ нормализация показателя отличалась статистической значимостью (табл. 2). Все это свидетельствует, по-видимому, о благоприятном эффекте применения данных препаратов.

При сравнительной оценке уридилонуклеотидного фонда печени и слизистой оболочки тонкой кишки облученных животных, наблюдаются как разнонаправленные, так и однотипные изменения. Общей закономерностью для обоих органов является прогрессирующее снижение содержания макроэргических полифосфатов УДФ и особенно УТФ, а также одновременное увеличение содержания УМФ, наиболее резко выраженное к исходу 7-х сут после воздействия радиации. Следовательно, преимущественная тенденция при этом состоит в том, что исследуемые ткани находятся в условиях острого дефицита макроэргических нуклеозидполифосфатов, особенно УТФ.

Изменения в содержании уридилонуклеотидов слизистой оболочки тонкой кишки облученных животных, на наш взгляд, несколько более выражены, по сравнению с печенью. Следовательно, по критерию уровня уридилонуклеотидов, судя по всему, подтверждается факт большей радиочувствительности, а также, по-видимому, ранимости и уязвимости метаболических процессов в ткани слизистой оболочки тонкой кишки крыс в результате радиационного воздействия.

Для выяснения некоторых молекулярных механизмов изменений содержания уридилонуклеотидов была исследована активность ключевого фермента основного пути их синтеза (синтеза *de novo*) – АКТ. Этот фермент является основным регуляторным ферментом не только основного пути синтеза УМФ и других уридилонуклеотидов, но и биосинтеза всех

нуклеотидов пиримидиновой группы, в том числе цитидиловых и тимидиловых нуклеотидов. Фермент находится под метаболическим контролем, основанном на принципе отрицательной обратной связи. Так, УТФ и ЦТФ являются аллостерическими ингибиторами АКТ, а АТФ существенно повышает ферментативную активность [1]. Результаты исследований активности АКТ в тканях облученных крыс представлены в табл. 3.

Из приведенных результатов следует, что уже в ранние сроки после воздействия радиации (через 1 ч и 1 сут) в исследуемых тканях наблюдается, по крайней мере, монотонная тенденция к снижению активности АКТ, причем эти изменения более выражены в радиочувствительной ткани – слизистой оболочке тонкой кишки. Так, активность фермента через 1 ч после радиационного воздействия в слизистой оболочке тонкой кишки составляет около 36 % от контрольного показателя, хотя изменения и статистически незначимы. К концу первых сут отмечается тенденция к некоторому повышению активности фермента по сравнению с предыдущим сроком исследования, составляя примерно 60 % от уровня контроля (табл. 3).

Спустя 3 сут после облучения отмечается вторая волна снижения активности АКТ в исследуемых тканях. В слизистой оболочке тонкой кишки в этот период активность фермента составила около 43 % от показателей контроля. Это изменение не было статистически значимым, но соответствующая тенденция выражена весьма отчетливо (табл. 3).

Следовательно, характерными для ферментативной активности печени и слизистой оболочки тонкой кишки облученных животных в первые часы являются, по-видимому, фазовые изменения, выражающиеся в некотором подавлении активности АКТ, сменяющиеся фазой относительного повышения к исходу 1 сут; далее наблюдается вторая волна снижения ферментативной активности. Так, через 7 сут после радиационного воздействия активность АКТ претерпевает наиболее резкие изменения и значительно снижается в печени до 55 % от контроля, а в слизистой оболочке тонкой кишки составляет только лишь 27 % от контрольных значений (см. табл. 3). Последнее изменение незначимо, но его величина также позволяет говорить о весьма выраженной тенденции к подавлению активности фермента.

Таким образом, угнетение активности АКТ после облучения обуславливает, вероятно, снижение синтеза пиримидиновых нуклеотидов, а, следовательно, и количества УТФ, являющегося предшественником ЦТФ и других цитидиловых нуклеотидов.

В то же время, высокое содержание УМФ, наиболее выраженное через 7 сут после облучения, т.е. в тот период, когда количество нуклеозидполифосфатов и, особенно, УТФ, минимальное, свидетельствует в пользу усиления реакций катаболизма уридилловых нуклеозидполифосфатов в тканях облученных животных.

Ранее проведенные исследования системы ферментов нуклеозидфосфатаз, катализирующих распад УТФ, УДФ и УМФ, показали, что характерной особенностью динамики пострадиационных изменений их актив-

Таблица 3

Активность аспартаткарбамоилтрансферазы в печени и слизистой оболочке тонкой кишки крыс (мкмоль P_i на 1 г ткани)* после облучения и введения перфторана и оротовой кислоты ($M \pm t$)

Серии опытов	Печень	Слизистая оболочка тонкой кишки
Контроль	11,24 ± 1,07 n = 10	3,92 ± 0,14 n = 10
Время после облучения		
1 ч	10,18 ± 0,62 n = 8	1,41 ± 0,09 n = 7
1 сут	12,33 ± 1,47 n = 7	2,35 ± 0,12 ^x n = 7
3 сут	8,06 ± 1,02 ^x n = 7	1,68 ± 0,05 n = 8
7 сут	6,19 ± 0,43 ^x n = 7	1,04 ± 0,02 n = 8
Облучение 7 сут + перфторан и оротовая кислота	9,81 ± 1,06 ^{xx} n = 7	2,86 ± 0,17 ^{xx} n = 7

Примечание: * P_i – неорганический фосфат

ности являются разное время появления и различная направленность в зависимости от сроков, прошедших после радиационного воздействия, биокатализатора и исследуемой ткани. В частности, было установлено, что в субклеточных фракциях слизистой оболочки тонкой кишки и печени под влиянием облучения происходят фазные изменения активности ферментов, катализирующих дефосфорилирование УМФ, УДФ и УТФ (пиримидин-5¹-нуклеотидазы, нуклеозиддифосфатазы и нуклеозидтрифосфатазы). Преимущественная тенденция наблюдающихся изменений заключалась в прогрессирующем усилении процессов ферментативного дефосфорилирования уридилловых нуклеотидов, особенно УТФ [10, 14].

Обнаруженный пострадиационный дефицит УТФ, являющегося в реакциях непосредственным предшественником ЦТФ и других цитидиловых нуклеотидов, на наш взгляд, занимает одно из ведущих мест при оценке изменений содержания всей группы пиримидиновых нуклеотидов.

Как показали результаты проведенных исследований, сочетанное введение оротовой кислоты и перфторана способствует ослаблению действия ионизирующей радиации на процессы обмена уридилловых нуклеотидов в исследуемых тканях. По всей видимости, это связано с усилением синтеза уридилловых нуклеотидов под действием оротовой кислоты в первую очередь. Так, в частности, в тканях облученных крыс (7-е сут), которым вводили перфторан и оротовую кислоту (табл. 3), отмечается повышение активности АКТ по сравнению с животными, которым препараты не вводились, составляя от уровня контроля около 87 % (печень) и 73 % (слизистая оболочка тонкой кишки).

Таким образом, подводя итоги проведенных исследований, можно констатировать, что введение оротовой кислоты и перфторана снижает тяжесть течения раннего периода лучевого поражения, способствует относительной нормализации содержания уридилловых нуклеотидов и активности АКТ в печени и сли-

зистой оболочке тонкой кишки экспериментальных животных.

Корректирующее влияние оротовой кислоты и перфторана на метаболизм уридилловых нуклеотидов и нивелирование ими ряда негативных эффектов радиации дает предпосылки для разработки на основе оротовой кислоты и перфторана возможного препарата, способного войти в комплекс лечебных мероприятий в клинике острой лучевой болезни средней тяжести.

Выводы

1. Воздействие ионизирующей радиации приводит к снижению удельного содержания уридилловых макроэргических полифосфатов, особенно УТФ.

2. Изменения активности АКТ в исследуемых тканях облученных животных в целом реципрокны вариациям нуклеотидов в аналогичных условиях.

3. Изменения содержания нуклеотидов и активности АКТ в слизистой оболочке тонкой кишки несколько более выражены по сравнению с тканью печени.

4. Сочетанное введение оротовой кислоты и перфторана способствует относительной нормализации содержания уридилловых нуклеотидов и активности ключевого фермента их синтеза – АКТ в тканях печени и слизистой оболочки тонкой кишки облученных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3-х т. Т. 2. – М.: Мир. 1985. 655 с.
2. Anderson M., Levan L., Stenram U. Compartmentation of purine and pyrimidine nucleotides in animal cells // *Int. J. Biochem.* 1988. Vol. 20. № 10. P. 1039–1050.
3. Кашеенко Н.Н. О биохимическом механизме противолучевого действия адениловых соединений // *Научные доклады высшей школы. Биологические науки.* 1982. № 2. С. 5–18.
4. Нагиев Э.Р., Литовченко И.Н., Савицкий И.В. Изменения содержания пиримидиновых нуклеозидфосфатов в печени облученных крыс // *Укр. биохим. журн.* 1989. Т. 61. № 1. С. 89–91.
5. Нагиев Э.Р. Пиримидиновый нуклеотидный фонд при действии облучения и физической нагрузки и пути его коррекции // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 1996. Т. 41. № 3. С. 39–41.
6. Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н. Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений // *Воен.-мед. журн.* 2011. Т. 332. № 2. С. 13–17.
7. Иваницкий Г.Р. Биофизика на пороге нового тысячелетия: перфторуглеродные среды и газотранспортные кровезамениители // *Биофизика.* 2001. Т. 46. № 1. С. 5–33.
8. Исмаилова Ф.Э. Содержание нуклеотидов аденина и урацила в печени крыс и его коррекция перфтораном при сочетанном воздействии γ -излучения и газового конденсата // *Дис. канд. мед. наук.* – Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет, 2011. 145 с.
9. Нагиев Э.Р. Роль критических систем в определении устойчивости организма к воздействию экстремальных факторов внешней среды. – Махачкала: ИПЦ Дагестанской государственной медицинской академии, 2006. 184 с.
10. Нагиев Э.Р. Фармакологическая коррекция метаболизма пиримидиновых нуклеотидов при лучевой болезни. Автореф. дис. докт. мед. наук. – Одесса: Одесский государственный медицинский университет. 1996. 41 с.
11. Киреев М.М., Конвай В.Д. Полумикрометод определения кислотоэкстрагируемых нуклеотидов в органах мелких лабораторных животных // *Вопр. мед. химии.* 1979. Т. 25. № 3. С. 352–354.
12. Кусень С.И., Пашковская И.С., Свистун Ю.Д. Активность аспартаткарбамоилтрансферазы, аланин- и аспартатамино-трансфераз в зародышах вьюна при инкубации в растворах биоорганических соединений // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 3. С. 347–351.
13. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790.
14. Нагиев Э.Р., Литовченко И.Н. Исследование катаболизма пиримидиновых нуклеотидов в печени облученных животных // *Радиобиология.* 1988. Т. 28. № 2. С. 209–213.

DOI 10.12737/article_59f2ef130f5421.00591025

Study of Uridylic Nucleotides Contents and the Investigation Aspartate Carbamoyltransferase in Liver and Small Intestine Mucosa Exposed when Administered to Rats Orotic Acid and Perftoran

E.R. Nagiev, S.E. Nagieva, F.E. Ismailova

Dagestan State Medical University, Makhachka, Russia. E-mail: nagiev53@mail.ru

E.R. Nagiev – Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Honored Worker of the Higher School of Russian Federation, Prof., Dr. Sc. Med., Head the Department of General and Biological Chemistry, Dagestan State Medical University;
S.E. Nagieva – PhD Med., Assoc. Prof.; F.E. Ismailova – PhD Med., Assistant

Abstract

Purpose: Study of uridylic nucleotides content and aspartate carbamoyltransferase which was a key enzyme on the pathway for the synthesis of pyrimidine nucleotides in tissues of irradiated animals upon administration of orotic acid and perftorane was conducted.

Material and methods: Studies were performed on random-bred albino rats subjected to a single γ -ray exposure at a total dose of 6 Gy. Orotic acid was injected as potassium salt in a dose of 60 mg / kg, perftoran salt in a dose of 1 ml / 100 g water.

Results: A decrease in the content of UTP and UDP, as well as an increase in UMP after irradiation, especially on the 7th day, was established. The most pronounced changes in the studied biochemical parameters take place in the mucosa of the small intestine. The administration of orotic acid and perftorane to irradiated animals contributes to a significant correction of both the nucleotide content and the activity of aspartate carbamoyltransferase.

Conclusion: The radiation leads to some decrease in the content of UDP and UTP. Changes in the content of nucleotides and activity of aspartate carbamoyltransferase in the mucosa of the small intestine are more pronounced in comparison with liver tissue. The combined administration of orotic acid and perftorane promotes the normalization of the content of nucleotides, and the activity of aspartate carbamoyltransferase in the liver and mucous membrane of the small intestine of irradiated animals.

Key words: uridylic nucleotides, aspartate carbamoyltransferase, irradiation, orotic acid, perftoran, liver, small intestine, mucosa

REFERENCES

1. Lenindzher A. Osnovy biokhimii: V 3-kh t. Vol. 2. – M.: Mir. 1985. 655 pp.
2. Anderson M., Levan L., Stenram U. Compartmentation of purine and pyrimidine nucleotides in animal cells // Int. J. Biochem. 1988. Vol. 20. № 10. P. 1039–1050.
3. Kashcheyenko N.N. O biokhimicheskom mekhanizme protivoluchevogo deystviya adenilovykh soyedineniy // Nauchnyye doklady vysshey shkoly. Biologicheskkiye nauki. 1982. № 2. P. 5–18.
4. Nagiyev E.R., Litovchenko I.N., Savitskiy I.V. Izmeneniya sodержaniya pirimidinovykh nukleozidfosfatov v pecheni obluchennykh krysh // Ukr. biokhim. zhurn. 1989. Vol. 61. № 1. P. 89–91.
5. Nagiyev E.R. Pirimidinovy nуклеотидный фонд при deystvii oblucheniya i fizicheskoy nagruzki. i puti ego korrektsii // Med. radiol. i radiats. bezopasnost. 1996. Vol. 41. № 3. P. 39–41.
6. Grebenyuk A.N., Zatselin V.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N. Sovremennyye vozmozhnosti medikamentoznoy profilaktiki i ranney terapii radiatsionnykh porazheniy // Voen.-med. zhurn. 2011. Vol. 332. № 2. P. 13–17.
7. Ivanitskiy G.R. Biofizika na poroge novogo tysyacheletiya: perftoruglerodnyye sredi i gazotransportnyye krovезameniteli // Biofizika. 2001. Vol. 46. № 1. P. 5–33.
8. Ismailova F.E. Soderzhaniye nukleotidov adenina i uratsila v pecheni krysh i ego korrektsiya perftoranom pri sochetannom vozdeystvii γ -izlucheniya i gazovogo kondensata // Dis. kand. med. nauk. – Krasnodar: Kubanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 2011. 145 pp.
9. Nagiyev E.R. Rol kriticheskikh sistem v opredelenii ustoychivosti organizma k vozdeystviyu ekstremalnykh faktorov vneshney sredi. – Makhachkala: IPTs Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2006. 184 pp.
10. Nagiyev E.R. Farmakologicheskaya korrektsiya metabolizma pirimidinovykh nukleotidov pri luchevoj bolezni. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. – Odessa: Odesskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 1996. 41 pp.
11. Kireyev M.M., Konvay V.D. Polumikrometod opredeleniya kislotoekstragiruyemykh nukleotidov v organakh melkikh laboratornykh zhivotnykh // Vopr. med. khimii. 1979. Vol. 25. № 3. P. 352–354.
12. Kusen S.I., Pashkovskaya I.S., Svistun Yu.D. Aktivnost aspartatkarbamoiltransferazy. alanin- i aspartataminottransferaz v zarodyshakh vyuna pri inkubatsii v rastvorakh bioorganicheskikh soyedineniy // Ukr. biokhim. zhurn. 1975. Vol. 47. № 3. P. 347–351.
13. Kokunin V.A. Statisticheskaya obrabotka dannykh pri malom chisle opytov // Ukr. biokhim. zhurn. 1975. Vol. 47. № 6. P. 776–790.
14. Nagiyev E.R., Litovchenko I.N. Issledovaniye katabolizma pirimidinovykh nukleotidov v pecheni obluchennykh zhivotnykh // Radiobiologiya. 1988. Vol. 28. № 2. P. 209–213.