

В.П. Филімоненко, І.В. Нікітченко, П.А. Каліман

Вплив L-аргініну на про- та антиоксидантний статус судин і легень щурів в умовах експериментального рабдоміолізу

Встановлено, що внутрішньом'язове введення гліцеролу спричинює накопичення загального гемму в сироватці крові, судинах і легенях щурів, що супроводжується підвищенням вмісту ТБК-реагуючих (ТБК – тіобарбітурова кислота) продуктів та білкових карбонільних похідних у тканинах, що досліджувались. У легенях спостерігається також зниження супероксиддисмутазної активності та зростання вмісту відновленого глутатіону. Надходження гемму до судин і легень супроводжується підвищенням гемоксигеназної активності. Попереднє введення L-аргініну (за 0,5 год до ін'єкції гліцеролу) практично не впливає на зміни, що спричинені дією гліцеролу, в сироватці крові та судинах. Проте в легенях L-аргінін запобігає накопиченню ТБК-реагуючих продуктів і білкових карбонільних похідних, нормалізує супероксиддисмутазну активність, а також викликає індукцію гемоксигенази вже в перші години рабдоміолізу. Обговорюються прооксидантні ефекти гемму в досліджених тканинах та можливі механізми захисної дії L-аргініну в легенях щурів в умовах експериментального рабдоміолізу.

Ключові слова: гем, оксид азоту, гемоксигеназа, гліцерол, L-аргінін.

ВСТУП

Значні м'язові травми, надходження до організму токсичних речовин, застосування деяких лікарських препаратів тощо призводять до розвитку рабдоміолізу [24]. Рабдоміоліз характеризується руйнуванням міоцитів та виходом їх вмісту у кровотік, що супроводжується гемолізом еритроцитів і накопиченням великої кількості гемопротеїнів і вільного гемму в крові, а також його надходженням до різних органів і тканин. Надлишок вільного гемму спричинює активацію вільнорадикальних процесів та окисне пошкодження макромолекул клітин [25]. Велике значення в обмеженні прооксидантних ефектів гемму в клітинах має індукція гемоксигенази – ключового ферменту його деградації [13]. Важливу роль у зниженні вмісту вільного гемму відіграє також оксид азоту, здатний нітрозилувати

молекули гемму, обмежуючи їх вплив на окисно-відновні реакції [3]. Крім того, NO та його метаболіти беруть участь у регуляції гемоксигеназної активності [8, 9].

Домінуючим наслідком рабдоміолізу є гостре пошкодження нирок, проте інші органи та системи організму також можуть зазнавати негативного впливу. Показано, що експериментальний рабдоміоліз супроводжується системною гіпертензією [16], а також морфологічними та біохімічними порушеннями у легенях щурів [20]. Механізми, що лежать в основі цих змін, до кінця не розкриті, тому потребують подальших досліджень. Дані літератури про вплив попереднього введення донорів NO на зміни, спричинені рабдоміолізом, суперечні [26, 27]. Крім того, система гем–гемоксигеназа у судинах і легенях в умовах рабдоміолізу та модуляції вмісту NO-радикалів недостатньо вивчена.

© В.П. Филімоненко, І.В. Нікітченко, П.А. Каліман

Мета нашої роботи – дослідити деякі показники анти- та прооксидантного статусу сироватки крові, судин і легень щурів при гліцерольній моделі рабдоміолізу та на тлі попереднього введення донора оксиду азоту L-аргініну.

МЕТОДИКА

Досліджували сироватку крові, гомогенат судин і постмітохондріальну фракцію легень щурів-самців лінії Вістар масою 180–250 г. Гліцерольну модель рабдоміолізу відтворювали, як описано в праці Nath і співавт. [16] – гліцерол вводили внутрішньом'язово в дозі 1 мл 50%-го водного розчину на 100 г маси тіла по 1/2 дози в кожний стегновий м'яз. L-аргінін вводили внутрішньоочеревинно в дозі 60 мг/100 г маси тіла за 0,5 год до ін'єкції гліцеролу. Контрольній групі тварин вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом через 2 та 24 год після введення гліцеролу.

Вміст загального гем у вивчали піридингемохромним методом [19], гемоксигеназну активність – методом двопрменевої спектрофотометрії та розраховували за кількістю утвореного білірубіну [22]. Визначали вміст ТБК-реагуючих продуктів (ТБК – тіобарбітурова кислота) [18] і білкових карбонільних похідних – з 2,4-динітрофенілгідразином [12], а також вміст відновленого глутатіону – спектрофотометрично за кількістю утвореного комплексу з алоксаном [5]. Для визначення активності супероксиддисмутази (СОД) використовували спектрофотометричний метод, заснований на інгібуванні реакції відновлення тетранітротетразолієвого синього до формагану супероксидними радикалами, що утворювались в ксантиноксидазній реакції [2]. Каталазну активність визначали спектрофотометрично за зменшенням кількості пероксиду водню [14], вміст білка – за методом Лоурі в модифікації Міллера.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів комп'ютерних програм Excel та Statistica 6.0. Порівняння двох груп з нормальним розподілом ознаки здійснювали із застосуванням параметричного класичного або модифікованого критерію t Стьюдента. Розходження вважали статистично значущими при $P < 0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 2 год після введення гліцеролу спостерігається 18-кратне підвищення вмісту загального гем у сироватці (табл. 1). Таке значне накопичення гемовмісних продуктів є результатом вивільнення гем у і гемопротейнів із пошкоджених м'язів і зруйнованих еритроцитів [24]. За добу вміст гем у достовірно знижується порівняно з першими годинами, але перевищує контроль у 2,3 раза.

Спостерігається накопичення гем у судинах і легнях (див. табл. 1). У судинах його вміст підвищується вже в перші години після введення гліцеролу у 1,8 раза та зберігається збільшеним і через добу. У легнях вміст гем у перевищує контрольні значення у 2,6 раза через 2 год, а через добу не відрізняється від контролю. Коефіцієнт кореляції між вмістом гем у сироватці та у легнях становить 0,92 ($P = 0,004$).

Відомо, що гем і гемопротейни, що накопичуються в крові, зв'язуються білками плазми крові та переносяться в основному до печінки за рецепторопосередкованим механізмом [25]. Але за умов інтенсивного гемолізу або порушення специфічних механізмів транспорту гем, як ліпофільна молекула, може безпосередньо проникати через плазматичні мембрани клітин різних тканин [6], що супроводжується підсиленням вільнорадикальних процесів [25].

Нами встановлено, що у сироватці крові змінюється вміст білкових і ліпідних про-

дуктів вільнорадикального окиснення (див. табл. 1), котрі корелюють з динамікою накопичення гемму у цій тканині ($r \leq 0,79$, $P \leq 0,03$). Так, вміст ТБК-реагуючих продуктів у сироватці підвищується вже в перші години та зберігається і через добу після впливу гліцеролу (в 2 та 1,8 раза відповідно). Через 2 год після ін'єкції гліцеролу вміст білкових карбонільних похідних у сироватці також збільшується (в 1,6 раза), а через добу не відрізняється від контрольних значень.

ТБК-реагуючі продукти накопичуються також у судинах і легенях через 2 год після введення гліцеролу, а через 24 год їх вміст не відрізняється від контролю (див. табл. 1). За добу в легенях підвищуються білкові карбонільні похідні (на 43 % більше від контролю). Отримані результати узгоджуються з літературними даними [20]: збільшення значень вищенаведених показників у легенях щурів при застосуванні гліцеролу у такій самій дозі спостерігалось через 6 год.

Компоненти антиоксидантного захисту легенів також зазнають впливу за гліцероліндукованого рабдоміолізу. Активність СОД не змінюється у перші години після введення гліцеролу, а через 24 год знижується і становить 83 % від контролю (табл. 2). Останнє може бути пов'язане зі структурними змінами ферменту, які викликані накопиченням продуктів вільнорадикального окиснення [3], що спостерігається у нашому експерименті. Зниження активності СОД корелює з накопиченням білкових карбонільних похідних у легенях ($r = 0,85$; $P = 0,02$). Каталазна активність не змінюється у легенях у жоден із досліджених термінів. У літературі [20] також є дані про відсутність змін супероксиддисмутазної і каталазної активності легенів щурів через 6 год після введення гліцеролу.

Введення гліцеролу не впливає на вміст відновленого глутатіону у легенях через 2

год і викликає підвищення на 91 % через добу (див. табл. 2). В умовах оксидативного стресу вміст відновленого глутатіону може істотно коливатися: як зменшуватися, так і збільшуватися. Відомо, що SH-вмісні сполуки, 90–95 % яких складає глутатіон, підлягають окисненню в першу чергу, захищаючи інші молекули від пошкоджень [3]. При цьому, звичайно, вміст відновленого глутатіону знижується, а окисненого – підвищується. Зменшення концентрації відновленого глутатіону встановлено [20] через 6 год після введення гліцеролу у дозі, що використана й нами. Це як припускають автори, не пов'язане з його витрачанням в окисно-відновних реакціях, оскільки за цей період не підвищується вміст окисненого глутатіону, а зумовлено пригніченням синтезу відновленого глутатіону. Як адаптивна відповідь на зниження вмісту глутатіону, а також на розвиток оксидативного стресу може відбуватися посилення експресії гена γ -глутаміл-цистеїнілсинтази, ключового ферменту синтезу трипептиду, та відповідне збільшення його вмісту [3]. Отже, встановлене нами підвищення вмісту глутатіону є, ймовірно, результатом активації синтезу де novo цієї сполуки.

Один з головних шляхів захисту клітин від прооксидантних ефектів гемму – його руйнування ізоферментами гемоксигеназної системи [13]. Нині добре охарактеризовані дві ізоформи гемоксигенази: конститутивна (ГО-2) та індукцйбельна (ГО-1). В умовах норми у судинах і легенях домінує конститутивний ізофермент. Проте за дії на організм стресових факторів різного походження велике значення в обмеженні пошкоджувальної дії гемму має індукція ГО-1.

Підвищення гемоксигеназної активності після введення гліцеролу спостерігається в обох досліджених тканинах: через 2 і 24 год у судинах і через 24 год у легенях щурів (див. табл. 2). Відомо, що надлишок вільного гемму індукує експресію гена ГО-1.

Таблиця 1. Вміст загального гемму, ТБК-реагуючих продуктів і білкових карбонільних похідних у сироватці крові, судинах і легенях щурів після введення гліцеролу та L-аргініну (M±s)

Показник	Контроль	Гліцерол		L-аргінін і гліцерол		L-аргінін	
		2 год	24 год	2 год	24 год	2 год	24 год
Сироватка крові							
Гем, нмоль/л	17±4 (n=6)	316±114* (n=6)	40±9* (n=8)	342±133* (n=8)	40±13* (n=7)	20±5 (n=7)	20±6 (n=6)
ТБК-реагуючі продукти, нмоль/мг білка	0,92±0,18 (n=8)	1,86±0,33* (n=8)	1,68±0,27* (n=7)	1,78±0,31* (n=8)	1,32±0,24* (n=8)	0,90±0,12 (n=6)	0,99±0,13 (n=6)
Білкові карбонільні похідні, нмоль/мг білка	85±14 (n=7)	134±14* (n=5)	90±11 (n=7)	133±11* (n=5)	86±18 (n=6)	79±14 (n=7)	85±10 (n=5)
Судини							
Гем, нмоль/мг	0,24±0,06 (n=4)	0,42±0,08* (n=3)	0,52±0,08* (n=3)	0,50±0,09* (n=5)	0,46±0,09* (n=3)	0,30±0,05 (n=3)	0,29±0,08 (n=3)
ТБК-реагуючі продукти, нмоль/мг білка	0,30±0,03 (n=4)	0,48±0,08* (n=4)	0,33±0,06 (n=4)	0,46±0,08* (n=4)	0,30±0,05 (n=4)	0,30±0,05 (n=4)	0,31±0,08 (n=3)
Легені							
Гем, нмоль/мл	0,85±0,23 (n=5)	2,20±0,63* (n=5)	1,10±0,26 (n=3)	2,09±0,55* (n=4)	0,43±0,27* (n=4)	0,96±0,24 (n=3)	0,24±0,03* (n=3)
ТБК-реагуючі продукти, нмоль/мг білка	0,13±0,02 (n=7)	0,21±0,03* (n=8)	0,11±0,02 (n=7)	0,13±0,02 (n=9)	0,13±0,03 (n=10)	0,14±0,02 (n=6)	0,14±0,03 (n=7)
Білкові карбонільні похідні, нмоль/мг білка	1,51±0,14 (n=5)	1,53±0,21 (n=7)	2,16±0,57* (n=8)	1,29±0,30 (n=6)	1,66±0,26 (n=8)	1,67±0,44 (n=7)	1,46±0,38 (n=6)

Примітка. Тут і в табл. 2 *P≤0,05 відносно контролю.

Таблиця 2. Активність гемоксигенази в судинах і легенях щурів, супероксиддисмутази, каталази та вміст глутатіону в легенях після введення гліцеролу та L-аргініну (M±s)

Показник	Контроль	Гліцерол		L-аргінін і гліцерол		L-аргінін	
		2 год	24 год	2 год	24 год	2 год	24 год
Судини							
Гемоксигеназа, пмоль білірубину · хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	23±4 (n=4)	41±6* (n=4)	38±8* (n=4)	40±3* (n=3)	42±5* (n=4)	28±5 (n=4)	25±4 (n=3)
Легені							
Гемоксигеназа, пмоль білірубину · хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	27±2 (n=9)	29±3 (n=6)	37±4* (n=8)	35±8* (n=10)	37±4* (n=9)	38±9* (n=8)	27±4 (n=8)
Супероксиддисмутаза, ум. од. хв ⁻¹ · мг ⁻¹ білка	201±23 (n=8)	193±17 (n=9)	166±2* (n=9)	191±24 (n=8)	193±15 (n=10)	188±31 (n=7)	206±22 (n=8)
Каталаза, мкмоль Н ₂ О ₂ · хв ⁻¹ · мг білка	23±3 (n=9)	25±3 (n=7)	23±2 (n=9)	24±3 (n=7)	26±2 (n=10)	24±2 (n=8)	23±4 (n=8)
Відновлений глутатіон, мкмоль/г тканини	1,5±0,6 (n=7)	2,1±0,8 (n=6)	2,9±0,8* (n=6)	1,6±0,4 (n=6)	2,6±0,6* (n=6)	1,3±0,4 (n=6)	1,5±0,1 (n=3)

Balla та співавт. [6] продемонстрували, що захоплення гему ендотеліальними клітинами судин супроводжується індукцією ГО-1. А деякі автори [23] встановили, що внутрішньотрахеальне введення гемоглобіну викликає специфічну легеневу індукцію ГО-1. Отже, підвищення гемоксигеназної активності у судинах і легнях, очевидно, опосередковане накопиченням гему та зумовлено синтезом *de novo* ГО-1.

Індукція ГО-1 відіграє значну роль у формуванні захисних реакцій та адаптації метаболізму при різних тканинних пошкодженнях. Цитопротекторний вплив індукції ГО-1 встановлено як при судинних захворюваннях [10], так і при деяких легневих пошкодженнях [21]. Необхідність індукції цього ізоферменту у нирках для виживання тварин при гліцероліндукованому рабдоміолізі доведено Nath і співавт. [17].

Попереднє введення L-аргініну не впливає на динаміку накопичення загального гему та білкових карбонільних похідних у сироватці після ін'єкції гліцеролу (див. табл. 1), а також на підвищення вмісту ТБК-реагуючих продуктів у сироватці через 2 год – цей показник залишається збільшеним удвічі, проте за добу перевищує контрольний рівень лише на 43 %.

Введення L-аргініну не впливає на динаміку накопичення гему та ТБК-реагуючих продуктів у судинах після ін'єкції гліцеролу (див. табл. 1).

Показано [27] також відсутність впливу попереднього введення донорів NO, в тому числі L-аргініну, на пригнічену при рабдоміолізі вазодилаторну функцію судин. Автори вважають, що за цих умов оксид азоту, що утворюється, перехоплюється гемоглобіном лізованих еритроцитів, молекули якого в димерній формі здатні проникати до субендотеліального та міжклітинного простору судинної стінки. Крім того, встановлено інгібування здатності гладеньком'язових клітин судин відповідати на введення ефектора NO-залежної вазодилатації – цГМФ [27]. Останнє, як припус-

кають автори, пов'язане з пошкодженням клітин активними формами кисню.

У легнях при сумісному введенні донора NO та гліцеролу високий вміст гему зберігається в перші години, а через добу значення цього показника знижується вдвічі порівняно з контролем (див. табл. 1). На базальний рівень загального гему в легнях введення L-аргініну не впливає через 2 год, а через 24 год викликає його зниження.

Вміст гему у клітинах залежить від співвідношення швидкості процесів його синтезу та деградації. Показано, що підвищення вмісту NO при введенні L-аргініну інгібує активність ферменту циклу Кребса аконітази через нітрозилування залізосірчаних груп в активному центрі ферменту [3]. Останнє призводить до зменшення концентрації одного з субстратів шляху біосинтезу гему – сукциніл-КоА, і, як наслідок, – зниження вмісту гему та гемопротейнів у клітинах.

Попереднє введення L-аргініну повністю запобігає підвищенню вмісту ТБК-активних продуктів і білкових карбонільних похідних у легнях (див. табл. 1), а також нормалізує активність СОД (див. табл. 2).

Встановлена захисна дія L-аргініну у легнях може бути зумовлена як антиоксидантними та антирадикальними властивостями самої амінокислоти [4], так і пов'язана з підвищенням утворенням оксиду азоту в NO-синтазних реакціях. Відомо, що NO, котрий здатний взаємодіяти з молекулами гему, а також з продуктами перекисного окиснення ліпідів, виявляє антиоксидантні властивості [3].

Введення L-аргініну не впливає на підвищення гемоксигеназної активності у судинах. Цей показник залишається збільшеним в обидва досліджені терміни (див. табл. 2).

Водночас у легнях при сумісному введенні L-аргініну та гліцеролу спостерігається підвищення гемоксигеназної активності вже через 2 год, яке зберігається й за добу (див. табл. 2). Сам L-аргінін також викликає збільшення базальної активності

ферменту в досліджені терміни.

Підвищення гемоксигеназної активності через 2 год після введення лише L-аргініну та після сумісного введення L-аргініну та гліцеролу, очевидно, зумовлено індукцією ГО-1 оксидом азоту. Деякі автори показують [28], що NO та його метаболіти підсилюють синтез ГО-1 внаслідок активації експресії гена ГО-1 та стабілізації мРНК ізоферменту. Крім того, відомо, що оксид азоту може підсилювати індукуючий ефект гему на експресію гена ГО-1 [9].

Як видно з отриманих результатів, попереднє введення L-аргініну практично не впливає на зміни у сироватці та судинах, що спричинені введенням гліцеролу, в той час як у тканинах легень виявляє захисну дію. Останнє, очевидно, опосередковано індукцією гемоксигенази вже у перші години рабдоміолізу, що забезпечує більш швидке зменшення концентрації вільного гему у тканинах легень.

Захисна дія індукції ГО-1 показана за багатьох ушкоджень і захворювань, у тому числі при оксидативних і запальних пошкодженнях легень, пошкодженнях після ішемії-реперфузії, а також під час судинних порушень [21]. Антиоксидантний вплив ГО-1 пов'язують з видаленням гему, що забезпечує зменшення окисного пошкодження клітин. Більше того, всі три продукти реакції, що утворюються внаслідок деградації гему, роблять свій внесок у цитопротекцію. За останні роки значно зросла кількість досліджень щодо захисної дії монооксиду вуглецю, що виявляє антизапальні, антиапоптозні, антипроліферативні та вазодилаторні властивості [21].

Білівердин, який утворюється у гемоксигеназній реакції швидко перетворюється білівердинредуктазою у білірубін. Ці пігменти вважаються ефективними пастками вільних радикалів у клітинах і плазмі крові [11]. Крім того, останні дослідження виявили, що білівердин і білірубін мають, подібно до СО, антизапальні та антипроліферативні властивості [21].

Іони заліза, що вивільнюються у результаті гемоксигеназної реакції, індують синтез феритину, потужного цитопротектора, який обмежує внутрішньоклітинний вміст вільного заліза [28]. За умови індукції ГО-1 також активується специфічний переносник заліза (Fe-АТФази), що задіяний у експорті цих іонів [7].

Літературні джерела містять багато прикладів протекторної дії екзогенно введених СО, білірубину або білівердину, та є докази, що для максимального клітинного захисту необхідна саме індукція ГО-1, тобто скоординована відповідь усіх елементів гемоксигеназної системи [15].

Таким чином, отримані результати свідчать, що за гліцерольної моделі рабдоміолізу спостерігається підвищення вмісту загального гему у сироватці крові та його надходження до тканин судин і легень. Накопичення гему супроводжується активацією вільнорадикальних процесів у досліджених тканинах і підвищенням гемоксигеназної активності у судинах і легнях. Попереднє введення L-аргініну не впливає на зміни у сироватці та судинах, проте запобігає порушенню про- та антиоксидантного балансу в легнях щурів, що, очевидно, пов'язано з більш ранньою індукцією гемоксигенази в цьому органі.

**В.П. Филимоненко, И.В. Никитченко,
П.А. Калиман**

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС СОСУДОВ И ЛЁГКИХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАБДОМИОЛИЗЕ

Установлено, что внутримышечное введение глицерола вызывает накопление общего гема в сыворотке крови, сосудах и легких крыс, которое сопровождается повышением содержания ТБК-реагирующих (ТБК – тиобарбитуровая кислота) продуктов и белковых карбонильных производных в исследованных тканях. В легких наблюдается также снижение супероксиддисмутазной активности и увеличение содержания восстановленного глутатиона. Поступление гема в сосуды и легкие сопровождается повышением гемоксигеназной активности. Предварительное введение L-аргинина (за 0,5 ч до введения

глицерола) практически не влияет на изменения, вызванные инъекцией глицерола, в сыворотке крови и сосудах. Однако в легких L-аргинин предотвращает накопление ТБК-реагирующих продуктов и белковых карбонильных производных, нормализует супероксиддисмутазную активность, а также вызывает более раннюю индукцию гемоксигеназы. Обсуждаются прооксидантные эффекты гема в исследованных тканях и возможные механизмы защитного действия L-аргинина в легких крыс в условиях экспериментального рабдомиолиза.

Ключевые слова: гем, оксид азота, гемоксигеназа, глицерол, L-аргинин.

**V.P. Fylymonenko, I.V. Nikitchenko,
P.A. Kaliman**

**THE ACTION OF L-ARGININE
ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS
OF RAT VESSELS AND LUNGS UNDER
EXPERIMENTAL RHABDOMYOLYSIS**

The glycerol administration was found to cause accumulation of the total heme in rat blood serum, vessels and lungs that are accompanied by increase of TBA-reactive products and protein carbonyl derivatives contents. A decrease of superoxide dismutase activity and an increase of reduced glutathione in lung were observed. Heme entering the vessels and lungs is accompanied by elevation in heme oxygenase activity. Pre-treatment by L-arginine (0.5 h before glycerol administration) didn't affect blood serum and vessels changes caused by glycerol injection. However, in lungs, L-arginine prevents TBA-reactive products and protein carbonyl derivatives accumulation, the decrease of superoxide dismutase activity and causes the earlier heme oxygenase induction. Prooxidant effects of heme in tissues studied and possible mechanisms of L-arginine protective action in lung under experimental rhabdomyolysis are discussed.

Key words: heme, nitric oxide, heme oxygenase, glycerol, L-arginine

Karazin Kharkov National University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментными системами (супероксиддисмутазой, глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой) при экспериментальном злокачественном росте// Докл. АН СССР. – 1976. – **226**, №3. – С. 705–708.
3. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма “Слово”, 2006. – 556 с.
4. Милютин Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С.

Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – **110**, № 9. – С. 263–265.

5. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях/ Методы биохим. Исследований / Под ред. Прохоровой М.И. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 183–185.
6. Balla J., Jacob H.S., Balla G. et al. Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – **90**, №20 – P. 9285–9289.
7. Baranano D.E, Wolosker H., Bae B. et al. A mammalian iron ATPase induced by iron// Biol. Chem. – 2000. – **275**, № 20. – P. 15166–15173.
8. Bouton C., Dimple B. Nitric oxide-inducible expression of heme oxygenase-1 in human cells// J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, №42. – P. 32688–32693.
9. Foresti R., Hoque M., Bains S., Green C.J., Motterlini R. Haem and nitric oxide: synergism in the modulation of the endothelial haem oxygenase-1 pathway// Biochem. J. – 2003. – **372**, №2. – P. 381–390.
10. Hill-Kapturczak N., Agarwal A. Haem oxygenase-1 a culprit in vascular and renal damage? // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2007. – **22**, №6. – P. 1495–1499.
11. Kirkby K.A., Adin C.A. Products of heme oxygenase and their potential therapeutic applications// Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2006. – **290**, №3 – P. 563–571.
12. Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins// Methods Enzymol. – 1994. – **233**. – P. 346–357.
13. Maines M.D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases// Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1997. – **37**, №1. – P. 517–554.
14. Murelund S., Nordensson J., Back J. Normal Cu, Zn-superoxide dismutase, Mn-Sod, catalase and glutathione peroxidase in Werner's syndrome// J. Gerontol. – 1981. – **36**, №4. – P. 405–409.
15. Nakao A., Otterbein L.E., Overhause M. et al. Biliverdin protects the functional integrity of a transplanted syngeneic small bowel// Gastroenterology. – 2004. – **127**, №2. – P. 595–606.
16. Nath K.A., Balla G., Vercellotti G.M. et al. Induction of heme oxygenase is a rapid protective response in rhabdomyolysis in the rat// J. Clin. Invest. – 1992. – **90**, №1. – P. 267–270.
17. Nath K.A., Haggard J.J, Croatt A.J. et al. The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein-induced toxicity in vivo// Amer. J. Pathol. – 2000. – **156**, №5. – P. 1527–1535.
18. Ohkawa H., Ohani N., Jadi K. Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction// Anal. Biochem. – 1979. – **95**, №2. – P. 351–358.
19. Paul K.G., Theorell H., Akeson A. The molar light absorption of pyridine ferroprotoporphyrin (pyridine

- haemochromogen)// *Jacta Chem. Scand.* – 1953. – 7, №9. – P. 1284–1287.
20. Rodrigo R., Trujillo S., Bosco C. Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in rat// *Exp. Biol. and Med.* – 2006. – 231, №8. – P. 1430–1438.
21. Ryter W.S., Morse D., Choi A.M.K. Heme oxygenase-1: a multifaceted triple-threat molecule. Carbon monoxide and bilirubin potential therapies for pulmonary/vascular injury and disease// *Amer. J. Resp. Cell. Mol. Biol.* – 2007. – 36, №2. – P. 175–182.
22. Sardana M.K., Sassa S., Kappas A. Hormonal regulation of heme oxygenase induction in avian hepatocyte culture// *Biochem. Pharmacol.* – 1985. – 34, №16. – P. 2937–2944.
23. Taylor J.L., Carraway M.S., Piantadosi C.A. Lung-specific induction of heme oxygenase-1 and hyperoxic lung injury// *Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 1998. – 274, №4. – P. 582–590.
24. Vanholder R., Sever H., Erecek E., Lamerle N. Rhabdomyolysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2000. – 11, №8. – P. 1553–1561.
25. Wagener F.A.D.T.G., Volk H.D., Willis D. et al. Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation// *Pharmacol. Rev.* – 2003. – 55, №3. – P. 551–571.
26. Wakabayashi Y., Kikawada R. Effect of L-arginine on myoglobin-induced acute renal failure in the rabbit// *Amer. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 1996. – 270, №5. – P. 784–789.
27. Warden D.H., Croatt A.J., Katusic Z.S., Nath K.A. Characterization of acute reversible systemic hypertension in a model of heme protein-induced renal injury// *Ibid.* – 1999. – 277, №1. – P. 5865.
28. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications// *Pharmacol. Rev.* – 2005. – 57, №4. – P. 585–630.

Харків. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна М-ва освіти та науки України
E-mail: Pavel.A.Kaliman@univer.kharkov.ua

Матеріал надійшов до редакції 30.12.2008