

чень и регуляция межклеточного обмена (млекопитающие и рыбы). — К., "Наук. думка", 1978. — 184 с. 3. Ганиткевич Я.В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма. — К.: Наукова думка, 1980 г. — 179с. 4. Способ определения желчных кислот в биологической жидкости: А.с. 4411066/14 СССР, МБ И Г 01 N 33/50 / С.П.Весельский, П.С. Лященко, И.А. Лукьяненко (СССР). — №1624322; Заявлено 25.01.1988; Опубл. 30.01.1991, Бюл. №4. 5. Рипатти П.О., Сидоров В.С.

Эколого-физиологическая роль желчных кислот у рыб. // Сравнительная биохимия водных животных. — 1983. — С. 17-28. 6. Мехед О.Б., Яковенко Б.В., Жиденко А.О. Вплив зенкору на вміст глюкози та активність ферментів глюконеогенезу в тканинах коропа лускатого (*Cyprinus carpio* L.) при різних температурах // Укр. біохім. журн. — 2004. — 76, №3. — С. 99-103.

Надійшла до редколегії 02.09.09

УДК 577.112.7

А. Кундієва, асп., Д. Мінченко, пров. інж.,
О. Яворовський, проф., О. Мінченко, проф.

ВПЛИВ МЕТИЛ-ТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФИРУ НА ЕКСПРЕСІЮ МРНК ПРОТЕЇНКІАЗИ SNARK, КАЗЕЇНКІАЗИ-1, CLOCK, BMAL1 ТА PER2 У ЩУРІВ

Протікання як фізіологічних, так і біохімічних процесів у організмі має циркадальний характер і контролюється генами Per2, Bmal1 та Clock, а також казеїнкінази-1, що контролює їх функціональну активність та приймає участь у регуляції ряду інших надзвичайно важливих процесів, причому порушення механізмів їх регуляції може спричинювати розлади у функціонуванні сигнальних каскадів у клітинах і приводити до виникнення багатьох патологічних процесів. Встановлено, що під впливом метил-третбутилового ефіру, екологічно небезпечної токсичної хімічної сполуки, значно порушується експресія мРНК казеїнкінази-1, Per2, Bmal1, Clock та протеїнкінази SNARK у печінці, легенях та міокарді щурів і що може бути причиною розвитку різних патологічних станів, у тому числі і виникнення злоякісних новоутворень. Результати даної роботи переконливо свідчать про виражену дію метил-третбутилового ефіру на важливі ключові механізми регуляції метаболічних процесів у клітинах на рівні експресії циркадальних генів Per2, Bmal1, Clock, SNARK та казеїнкінази-1, що може слугувати важливим чутливим показником шкідливої дії на організм хімічних забруднювачів довкілля. У зв'язку з цим, дослідження експресії циркадальних генів та генів ряду протеїнкіназ, що контролюють основні метаболічні процеси в організмі, можуть бути чутливими маркерами біонебезпеки.

Both physiological and biochemical processes of an organism proceed in a circadian manner and are controlled by the Per2, Bmal1, and Clock genes, also casein kinase 1 ϵ , which controls their functional activity and takes part in the regulation of several other very important processes. In addition, changes in the mechanisms of their regulation could cause signal cascades in cells to function improperly and could lead to appearance of many pathological processes. It has been shown that exposure to MTBE, an ecologically dangerous and toxic chemical compound, significantly affects the expression of mRNA of casein kinase 1 ϵ , Per1, Bmal1, Clock and the protein kinase SNARK in the liver, lungs and myocardium of rats, which could be the cause of the development of different pathologies, including the appearance of malignant tumors. The results of this work convincingly show the effect of methyl tertbutyl ether on important mechanisms of regulation of metabolic processes in the cell by the level of expression of the circadian genes Per2, Bmal1, Clock, SNARK and casein kinase 1 ϵ , which can serve as a sensible measurement of the toxic effects biohazard contaminants have on the organism. Accordingly, studies of the expression of circadian genes and the genes of several protein kinases, which control the main metabolic processes of the organism, can be used as sensible markers of effects of biohazard materials.

Вступ. Життєдіяльність організмів, як і протікання фізіологічних та біохімічних процесів у них, має циркадальний характер і порушення механізмів їх регуляції може спричинювати розлади у функціонуванні сигнальних каскадів у клітинах, що є однією із причин виникнення багатьох патологічних процесів, у тому числі і злоякісного росту. Найбільш важливими генами, що регулюють протікання циркадальних процесів у нормі та при патологічних станах є гени групи Per та Cry, Bmal1 та Clock, а також протеїнкінази та фосфатази, що контролюють їх функціональну активність [1, 2]. Найбільш важливою протеїнкіназою, що контролює експресію та функціональну активність циркадальних генів є казеїнкіназа-1, причому вона приймає участь у регуляції і ряду інших надзвичайно важливих процесів. Так, було встановлено, що казеїнкіназа-1 зв'язується з Per1, Per2 та Per3 і фосфорилує їх, що істотним чином змінює функціонування генів, які контролюють цикл поділу клітин (Cyclin D1, Cyclin A, Mdm-2, c-myc і Gadd45alpha) та онкогенів, приймає участь у дестабілізації-катенін-деградуючого комплексу, у функціонуванні TGF-сигнального каскаду, в інактивації білка bcl2 через його розщеплення каспазою 8, фосфорилує p53, білок, що пригнічує ріст пухлин, негативно регулює фосфо-Akt через PTEN [3]. Ряд інших протеїнкіназ та фосфатаз, зокрема SNARK, є не менш важливими регуляторами цих процесів як у нормі, так і при різних патологічних станах [4]. Відомо, що активність протеїнкінази SNARK, що є представником серин/треонінових AMPK кіназ, змінюється клітинно-специфічно при різноманітних стресових станах клітин, приймає участь в індукованій CD95 рухливості та інвазивності, а нокаутні по SNARK миші характеризуються ожирінням, відповідними порушен-

ням метаболізму вуглеводів та ліпідів і мають схильність до виникнення злоякісних пухлин подібно до тварин, нокаутних по циркадальним генам [5]. Відомо, що циркадальний характер регуляції процесів життєдіяльності обумовлений відповідним коливанням експресії генів циркадального годинника і є дані про існування популяцій людей з різним типом протікання циркадальних процесів [1]. Більше того, роботами багатьох дослідників виявлено, що при ряді захворювань мають місце порушення в регуляції експресії циркадальних генів, які можуть бути причетні також і до виникнення та прогресії злоякісних пухлин [2, 6, 7]. Останнім часом виявлена залежність експресії ряду циркадальних генів від гіпоксії, що також значною мірою може приводити до змін у функції цих генів та сприяти прогресії пухлин. Крім того, для циркадальних факторів у ссавців характерне явище зворотного зв'язку в механізмах регуляції, що надзвичайно важливо для точної і чіткої роботи циркадального годинника [8].

Таким чином, циркадальні гени та протеїнкінази і фосфатази, зокрема казеїнкіназа-1 та SNARK, які контролюють експресію та функціональну активність циркадальних генів та цілий ряд інших надзвичайно важливих процесів є компонентами молекулярного годинника, який контролює циклічний характер протікання як фізіологічних та біохімічних процесів, так і життєдіяльність організму [9]. Ці надзвичайно важливі регуляторні процеси можуть бути досить чутливими до впливу різних токсичних сполук, зокрема до дії метил-третбутилового ефіру, екологічно небезпечної хімічної сполуки, яка широко використовується для збільшення октанового числа бензину [10].

Метою даного дослідження було вивчення можливих молекулярних механізмів впливу метил-третбути-

лового ефіру, екологічно небезпечної хімічної сполуки, на живі організми на рівні експресії протеїнінази та циркадіальних генів, які є важливими регуляторами циркадіальних ритмів, в тому числі і більшості основних метаболічних процесів в організмі, і порушення яких приводить до розвитку різноманітних патологій, зокрема, до виникнення злоякісних пухлин.

Матеріали і методи досліджень. Досліди проводили на щурах-самцях лінії Wistar, вагою 220 – 240 грамів. Метил-третбутиловий ефір вводили тваринам внутрішньошлунково у кількості 0,5; 5; та 50 мг/кг маси тіла один раз на день, п'ять разів на тиждень протягом двох місяців. Тотальні РНК виділяли із печінки, легень та серця щурів з допомогою реагенту Трізол (Trizol; Invitrogen, США) згідно протоколу виробника, як описано раніше [11]. Осаджували РНК рівним об'ємом 2-пропанолу. Осади РНК промивали двічі 75 % етанолом і розчиняли у воді, що не містить домішок рибонуклеаз. Експресію мРНК казеїнінази-1 та SNARK досліджували методом зворотної транскрипції та кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, використовуючи "Stratagene Mx 3000P cyclo". Тотальну РНК із різних органів щурів використовували як матрицю для синтезу кДНК з допомогою олиго(dT) праймера та набору SuperScript II Reverse Transcriptase (Invitrogen, США) згідно протоколу виробника. Для ампліфікації кДНК Per2, Bmal1, Clock, казеїнінази-1 та SNARK використовували SYBR Green Mix (США) та специфічні для цих генів щура пари праймерів. Для ампліфікації кДНК казеїнінази-1 використовували такі праймери: прямий – 5'- GACATCTACCTGGGTGCCAAC –3' та зворотний 5'- TGATCATCTGGTCGGCCAGC –3', нуклеотидні послідовності яких відповідають залишкам нуклеотидів 64 – 84 та 340 – 321, відповідно, у мРНК казеїнінази-1 щура (GenBank номер NM_031617). Для ампліфікації кДНК SNARK були використані прямий (5'- AAGTCTCGGCAGCGTGAATC –3') та зворотний (5'- CAGGATGCTGTCTCACTCA –3') праймери. Нуклеотидні залишки цих праймерів відповідають залишкам нуклеотидів 1544 – 1564 та 1737 – 1718 у послідовності мРНК SNARK щура (GenBank номер NM_001007617). Для ампліфікації кДНК Per2 використовували такі праймери: прямий – 5'- CTGGGAAGATCCTGTACATC –3' та

зворотний 5'- GCTGGTAGCGAATCTCATTC –3', нуклеотидні послідовності яких відповідають залишкам нуклеотидів 700 – 719 та 960 – 941, відповідно, у мРНК Per2 щура (GenBank номер NM_031678). Для ампліфікації кДНК Bmal1 були використані прямий (5'- TGACCCTCATGGAAGGTTAG –3') та зворотний (5'- AATCCATCTGCTGCCCTGAG –3') праймери, нуклеотидні залишки яких відповідають залишкам нуклеотидів 753 – 772 та 1042 – 1061 у послідовності мРНК Bmal1 щура (GenBank номер NM_024362). Для ампліфікації кДНК Clock були використані такі праймери: прямий (5'- TGCACAGTCAGATGCTAGTG –3') та зворотний (5'- TGATCCACAAGATCAGATGG –3'). Нуклеотидні залишки цих праймерів відповідають залишкам нуклеотидів 264 – 283 та 455 – 436 в послідовності мРНК Clock щура (GenBank номер NM_021856). Ці пари праймерів були використані для ампліфікації казеїнінази-1 та SNARK як у ЗТ-ПЛР, так і в ПЛР у реальному часі. Для контролю кількості аналізованої РНК досліджували експресію мРНК -актину. Експресія кожної смуги кДНК Per2, Bmal1, Clock, казеїнінази-1 та SNARK порівнювалася з експресією мРНК -актину. Продукти ампліфікації аналізували електрофорезом в 2% агарозному гелі, забарвлюючи кДНК бромистим етидієм. Гелі аналізували в системі Quantity One BioRad System (США).

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідженнями, проведеними з допомогою метода полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, встановлено, що тривала, протягом двох місяців, дія на організм метил-третбутилового ефіру, при внутрішньо шлунковому його введенні тваринам, приводить до дозозалежних змін в експресії мРНК казеїнінази-1 у таких життєво важливих органах як печінка, легені та серце: у печінці та серці експресія мРНК казеїнінази-1 виражено збільшується, причому максимальні зміни у печінці виявляються при введенні щурам метил-третбутилового ефіру в дозі 50 мг/кг маси тіла, а у серці – при значно меншій дозі, 5 мг/кг маси тіла (рис. 1). У той же час, під впливом тривалої дії цієї екологічно токсичної хімічної сполуки інтенсивність експресії мРНК казеїнінази-1 у легенях значно знижувалась, причому і в легенях максимальний ефект МТБЕ спостерігався при його введенні тваринам уже при дозі 5 мг/кг маси тіла.

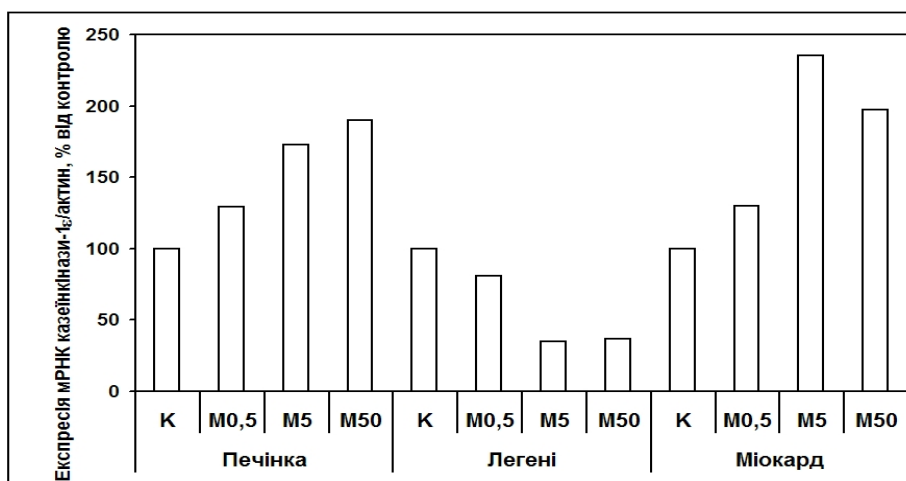


Рис.1. Вплив різних доз метил-третбутилового ефіру (М; 0,5; 5 та 50 мг/кг маси тіла) на експресію мРНК казеїнінази-1 (СК-1) у печінці, легенях та міокарді щурів методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. К – контрольні тварини. Експресію мРНК казеїнінази-1 нормалізували по -актину і виражали у процентах від контролю (100 %)

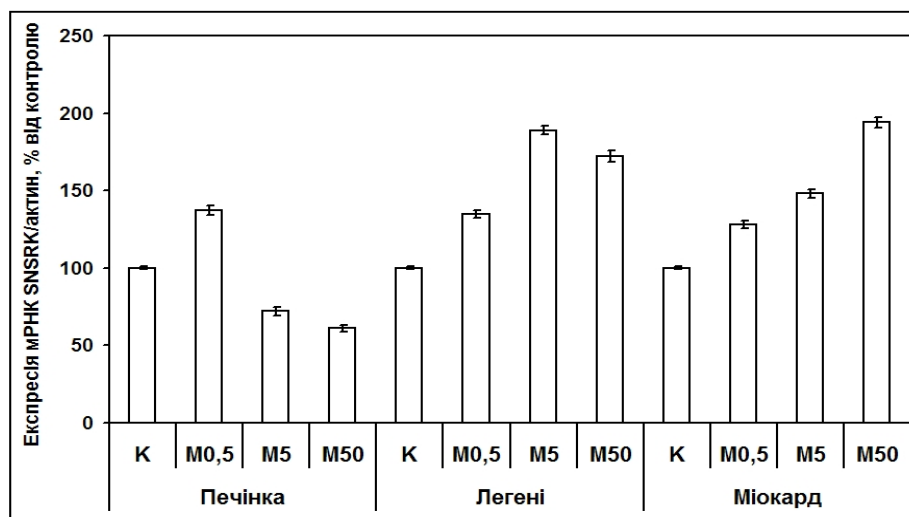


Рис. 2. Вплив різних доз метил-третбутилового ефіру (М; 0,5; 5 та 50 мг/кг маси тіла) на експресію мРНК SNARK у печінці, легенях та міокарді щурів.

К – контрольні тварини. Експресія мРНК -актину досліджувалась як контроль кількості аналізуємої РНК

Як видно із даних, приведених на рис. 2, у печінці, легенях та міокарді щурів, що отримували протягом двох місяців метил-третбутиловий ефір, виявлені значні зміни також і у експресії мРНК іншої надзвичайно важливої у регуляції метаболічних процесів в організмі протеїнкінази, протеїнкінази SNARK. Так, при введенні щурам цієї токсичної хімічної сполуки спостерігається дозо-залежне збільшення експресії мРНК протеїнкінази SNARK у легенях та серці, причому максимальні величини експресії виявляються при введенні тваринам метил-третбутилового ефіру у дозі 5 та 50 мг/кг маси тіла, відповідно. У той же час, у печінці спостерігається збільшення експресії мРНК протеїнкінази SNARK, але лише при введенні щурам мінімальної дози метил-третбутилового ефіру (0,5 мг/кг), а його більші дози, навпаки, знижують експресію мРНК цієї протеїнкінази у клітинах цього органу, причому максимальні зміни виявляються при введенні щурам метил-третбутилового ефіру у дозі 50 мг/кг маси тіла (рис. 2). Було також встановлено, що під впливом навіть мінімальної дози метил-третбутилового ефіру (0,5 мг/кг маси тіла) значно порушується експресія генів *Per2*, *Bmal1* та *Clock* у всіх досліджуваних органах, але більш виражено у печінці та легенях щурів. Так, експресія мРНК *Per2* збільшується у печінці, легенях і міокарді при введенні щурам метил-третбутилового ефіру у дозі 0,5 мг/кг маси тіла, але при збільшенні дози до 5 мг/кг маси тіла у легенях спостерігається суттєве зниження експресії мРНК *Per2* (рис. 3.1). Збільшення дози метил-третбутилового ефіру до 50 мг/кг маси тіла приводить до різкого збільшення (майже втричі) експресії мРНК *Per2* у печінці, різкого зниження (майже у 4 рази) експресії мРНК *Per2* у легенях та суттєвого зниження (у 2,5 рази) – у міокарді (рис. 3.1). Як видно із даних, приведених на рис. 3.2, під впливом мінімальної дози метил-третбутилового ефіру (0,5 мг/кг маси тіла) також значно порушується експресія мРНК *Bmal1* у всіх досліджуваних нами органах щурів. Так, експресія мРНК *Bmal1* під впливом метил-третбутилового ефіру у міокарді щурів знижується, у печінці – ще більше знижується, а у легенях, навпаки, – збільшується. Збільшення дози метил-третбутилового ефіру до 5 мг/кг маси тіла приводить до ще більш вираженого збільшення (майже вдвічі) експресії мРНК *Bmal1* у легенях і подальшого зниження (майже вдвічі) експресії цієї мРНК у міокарді, при відсутності подальших суттєвих змін у печінці (Рис. 3.2). У той же час, при збільшенні дози метил-третбутилового ефіру до

50 мг/кг маси тіла спостерігається ще більше пригнічення (майже у 6 разів) експресії мРНК *Bmal1* у печінці та збільшення – у міокарді. Відомо, що експресія гена *Bmal1* тісно пов'язана з експресією іншого циркадального гена – *Clock*. У зв'язку з цим, ми провели дослідження по впливу метил-третбутилового ефіру також і на експресію мРНК *Clock*.

Було встановлено, що під впливом навіть мінімальної дози метил-третбутилового ефіру (0,5 мг/кг маси тіла) значно порушується експресія гену *Clock* у всіх досліджуваних органах, але більш виражено у міокарді та легенях щурів (рис. 3.3). Так, експресія мРНК *Clock* при введенні щурам метил-третбутилового ефіру у дозі 0,5 мг/кг маси тіла збільшується у печінці на 27%, а у легенях та міокарді ефект був вдвічі більшим. Разом з тим, при збільшенні дози до 5 мг/кг маси тіла спостерігається ще більш виражене посилення експресії мРНК *Clock* у міокарді (у 2,5 рази), а у легенях – різке зниження (майже у 2,5 рази) експресії цієї мРНК (рис. 3.3). Збільшення дози метил-третбутилового ефіру до 50 мг/кг маси тіла приводить до різкого збільшення (майже вдвічі) експресії мРНК *Clock* у печінці та зниження (майже до норми) експресії мРНК *Clock* – у міокарді (Рис. 3.3).

Крім того, встановлено, що у контрольних тварин рівень експресії мРНК казеїнкінази-1 та SNARK є різним у різних органах: причому в легенях виявлено значно більший рівень обох цих транскриптів порівняно з печінкою та міокардом (дані не приведені). В той же час, рівень експресії мРНК казеїнкінази-1 переважає у міокарді порівняно з печінкою, а експресія мРНК SNARK, навпаки, переважає у печінці. Таким чином, результати даної роботи свідчать про виражену дію екологічно небезпечної токсичної хімічної сполуки метил-третбутилового ефіру на експресію надзвичайно важливих регуляторних протеїнкіназ, казеїнкінази-1 та SNARK, а також ряду циркадальних генів, у таких життєво важливих органах як печінка, легені та серце, що може порушувати інтенсивність протікання більшості циркадальних процесів у організмі внаслідок дисрегуляції сигнальних каскадів у клітинах, основних метаболічних циклів і приводити до розвитку різноманітних патологічних станів, у тому числі і до виникнення злоякісних новоутворень.

У зв'язку з цим, дослідження експресії циркадальних генів та генів ряду протеїнкіназ, що контролюють основні метаболічні процеси в організмі, можуть бути чутливими маркерами біонебезпеки, в тому числі і показником шкідливої дії на організм хімічних забруднювачів довкілля.

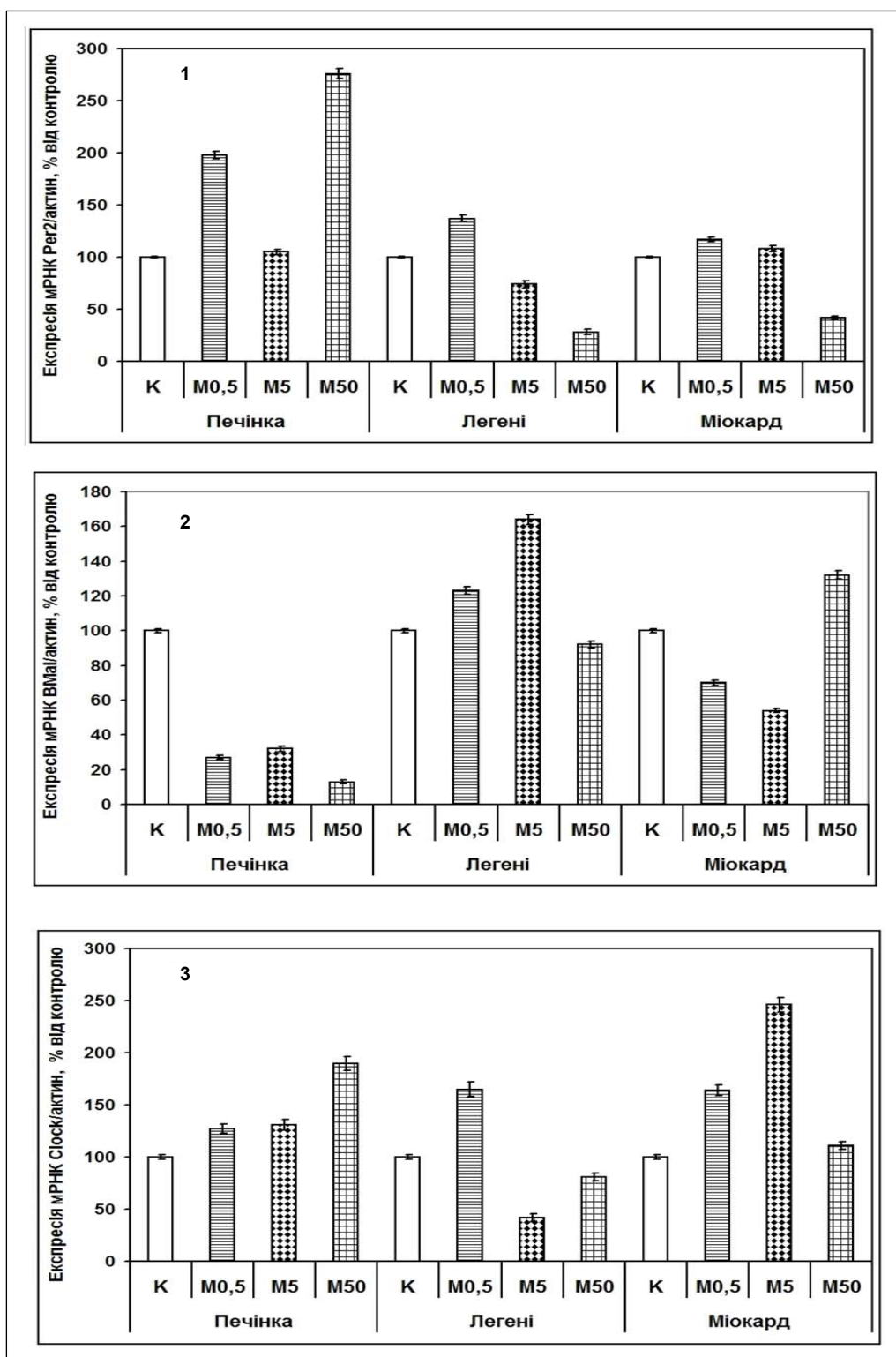


Рис.3. Вплив різних доз метил-третбутилового ефіру (М; 0,5; 5 та 50 мг/кг маси тіла) на експресію мРНК Per2 **1**, Bmal1 **2** та Clock **3** у печінці, легенях та міокарді щурів.

К – контрольні тварини. Експресія мРНК β -актину досліджувалась як контроль кількості аналізуємої РНК

Висновки. Результати даної роботи переконливо свідчать про виражену дію метил-третбутилового ефіру, хімічного забруднювача довкілля, на експресію генів надзвичайно важливих протеїніназ та ряду циркадіальних генів у таких життєво важливих органах як печінка, легені та серце. Отримані результати вказують на те, що метил-третбутиловий ефір може порушувати метаболізм у клітинах організму, впливаючи на центра-

льні ланцюги системи регуляції обміну речовин, змінюючи експресію ряду протеїніназ та циркадіальних генів, які контролюють більшість процесів у організмі. Ці принципово нові дані щодо впливу метил-третбутилового ефіру є фундаментом подальших наукових досліджень молекулярних механізмів токсичної та канцерогенної дії цієї хімічної сполуки і ряду інших екологічно небезпечних сполук та пошуку шляхів нейт-

ралізації їх негативних впливів на організм. Проведені нами дослідження є важливим внеском в молекулярну медицину, оскільки вони розкривають молекулярні основи дії на організм екологічно небезпечних сполук на рівні регуляції обмінних процесів і будуть сприяти розробці принципово нових молекулярних підходів до їх діагностики, профілактики та лікування.

1. Gonze D., Goldbeter A. // *Chaos*. – 2006. – Vol. 16, N 2. – P. 026110 (1 – 11). 2. Tsinkalovsky O., Smaaland R., Rosenlund B. et al. // *J. Biol. Rhythms*. – 2007. – Vol. 22, N 2. – P. 140 – 150. 3. Eide E.J., Woolf M.F., Kang H. // *Mol. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 25, N 7. – P. 2795 – 2807.

4. Virshup D.M., Eide E.J., Forger D.B. et al. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2007. – Vol. 72. – P. 413 – 420. 5. Tsuchihara K., Ogura T., Fujioka R. et al. // *Cancer Sci.* – 2008. – 99, N 4. – P. 677 – 682. 6. Gréchez-Cassiau A., Rayet B., Guillaumond F. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 8. – P. 4535 – 4542. 7. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L., Pinnaduwa D., Andrusis I.L. // *Neoplasia*. – 2007. – Vol. 9, N 10. – P. 797 – 800. 8. Motzkus D., Loumi S., Cadenas C. et al. // *Chronobiol. Int.* – 2007. – Vol. 24, N 5. – P. 783 – 792. 9. Laposky A.D., Bass J., Kohsaka A., Turek F.W. // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582, N 1. – P. 142 – 151. 10. Яворовський О.П., Зенкіна Б.І. // Довкілля та здоров'я. – 2006. – № 4 (35). – С. 75 – 80. 11. Minchenko O.H., Opentanova I.L., Minchenko D.O. et al. // *FEBS Lett.* – 2004. – Vol. 576, N 1. – P. 14 – 20.

Надійшла до редколегії 17.06.09

УДК 57.031+591.18.599.23:612.232+661.155

Є. Тукаленко, канд. біол. наук, І. Тубальцева, інж. І-ї кат.,
М. Макачук, д-р біол. наук, О. Ракочі, пров. наук. співроб.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ВВЕДЕННЯ КВЕРЦЕТИНУ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗМІН НАБУТОЇ ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

Вивчено можливість попередження кверцетином, який вводився за різними схемами, негативних наслідків впливу іонізуючої радіації на інструментальну діяльність щурів за результатами щотижневого тестування тварин у човниковій камері впродовж двох місяців після γ-опромінення у дозах 2,5 та 6 Гр. Кверцетин, який застосовувався впродовж 14 діб перед опроміненням, ефективно попереджував постпроменеві зміни показників умовнорефлекторної діяльності.

The possibility of the ionizing radiation negative consequences on the rats' instrumental activity quercetine-induced prevention measured by weekly testing in shuttle box during two months after γ-exposure (2,5 and 6 Gy) was examined. Quercetin administrated for 14 days before the exposure, effectively prevented postexposure changes of conditioned activity indices.

Вступ. Концепція стресу, що розробляється з часів піонерських робіт Г. Сельє, передбачає його розгляд передусім як загальнобіологічного феномену, адаптивної реакції, спрямованої на успішне виживання в умовах мінливості зовнішнього середовища. Стресові реакції організму генетично детерміновані та сформувалися в результаті еволюції як механізм активного пристосування. Адаптивна відповідь є неспецифічною, тобто має відносну незалежність реакцій від характеру впливу зовнішніх або внутрішніх чинників. В той же час стрес складає нерозривну єдність зі специфічними реакціями, що відбуваються на усіх рівнях організації – від молекулярного до рівня організму. Стресорна відповідь значною мірою залежить від індивідуальної реактивності людини та тварин та визначається станом їх нейрогуморальних регуляторних механізмів та їх індивідуальних властивостей, зокрема, від таких як тип вищої нервової діяльності (ВНД), сила нервової системи, вихідний рівень активації, емоційна лабільність та тривожність, індивідуальної реактивності систем неспецифічної активації мозку [2, 6]. Проте, актуальним залишається дослідження поведінкового компоненту стрес-відповіді, як чутливого інтегративного показника стану організму. У розвитку адаптивної реакції стрес-асоційовані когнітивні процеси та поведінкові реакції, набувають вирішального значення, оскільки вони спрямовані на оцінку ризику та можливості успішного пристосування, а також на розробку відповідних адаптивних стратегій.

Вважається, що стрес є неспецифічним компонентом основних неінфекційних захворювань, у тому числі патологій центральної нервової системи (ЦНС). Активна вільнорадикальна окиснення (ВРО) є загальною ланкою патогенезу та одним з найважливіших проявів відповіді організму на стрес. Значні стресові навантаження призводять до збільшення інтенсивності утворення вільних радикалів та порушенню функціонування антиоксидантних систем організму. Внаслідок цього змінюються такі фізико-хімічні властивості мембран як їх склад, структура, проникність, що відбивається на фун-

кціональному стані організму в цілому. Біохімічні та фізіологічні особливості тканини головного мозку (наявність ненасичених жирних кислот у мембранах, інтенсивний метаболізм) обумовлюють її особливу вразливість до активації вільнорадикальних процесів [1, 3].

З огляду на загально визнані положення теорії стресу важливе значення у профілактиці та лікуванні різноманітних стрес-обумовлених порушень відводиться пошуку терапевтичних стратегій, які б дозволяли контролювати процеси ВРО шляхом введення екзогенних антиоксидантів. Оскільки активація ВРО розглядається як "первинний медіатор" в механізмі реалізації будь-яких видів стресу, є підстави для включення антиоксидантів у антистресову терапію будь-якої етіології. Підтвердженням цього є повідомлення про зменшення вираженості ефектів стресових впливів та сприяння адекватній реакції на стрес *in vivo* при застосуванні засобів з антиоксидантними властивостями [4, 5, 7]. Разом з тим, ефективна фармакотерапія вимагає всебічного вивчення та теоретичного обґрунтування дії препаратів, зокрема особливостей їх впливу на стан функціональної активності центральної нервової системи. Уявлялося цікавим вивчити не тільки ефекти дії кверцетину на поведінку в умовах стресу опромінення у помірній дозі (2,5 Гр), але й також визначити можливість корекції цим засобом поведінкових змін, що супроводжують специфічні наслідки впливу радіації – розвиток кісткомозкового синдрому променевої хвороби за дози 6 Гр.

Метою роботи було визначити ефективність різних схем застосування кверцетину для модифікації поведінкових наслідків впливу іонізуючого опромінення у дозах 2,5 та 6 Гр. Об'єкт та методи досліджень. Дослідження проведені на 208 білих нелінійних щурах самцях віком 2 місяці з початковою масою тіла 170 ± 10 г у трьох експериментах. Тварини утримувалися у віварії за природного режиму освітлення та отримували *ad libitum* стандартний харчовий раціон. Експерименти проводилися у відповідності з існуючими міжнародними та національними вимогами до використання експериментальних