

В. Г. МХИТАРЯН, Э. М. МИКАЕЛЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА УРОВЕНЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ

Изучалось влияние внутрибрюшинного введения непероксидированной и пероксидированной олеиновой и линолевой кислот на содержание ДНК и РНК в мозге и печени белых крыс. Исследования выявили фазовые сдвиги в количестве нуклеиновых кислот, интенсивность и направленность которых зависит от типа и структуры ненасыщенной жирной кислоты, длительности ее воздействия на организм и органы (печень или мозг).

В настоящее время считается общепризнанным, что липидные перекиси обладают высокой биологической активностью. Значение этих метаболитов связано с особым положением липидов в живой клетке.

Во всех нормально метаболизирующих тканях обнаружен вполне определенный стационарный уровень липидных перекисей, что отражает пока неизвестные механизмы функционирования мембран. Липидные перекиси участвуют в сложной сети метаболических реакций в качестве интермедиатов либо переводятся в стабильные молекулярные продукты, которые без потерь усваиваются клеткой.

Исследованиями последних лет установлено, что перекиси липидов играют определенную роль в клеточном делении. Компоненты генетического аппарата (ДНК, нуклеотиды, тиоловые белки, липопротейды) способны легко подвергаться воздействию перекисей.

В опытах *in vitro* на регенерирующей печени крыс была установлена строгая корреляция между содержанием перекисей липидов и интенсивностью митоза [13].

В ряде других экспериментов было показано подавление митоза при радиоактивном воздействии, УФ-облучении, старении, сопровождающееся одновременным накоплением продуктов пероксидации в тканях [2, 6, 11].

Интересно также отметить, что ткани, находящиеся в состоянии постоянного деления—костный мозг, слизистая оболочка кишечника и раковые клетки—не образуют перекисей [1].

Установлен также факт торможения роста раковых клеток гидроперекисью линолевой кислоты [9].

Определенный интерес представляет изучение в опытах *in vivo* изменений в содержании нуклеиновых кислот в тканях под влиянием пероксидированных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот.

Материал и методика. Работа выполнена на 150 белых крысах линии Вистер весом 150 ± 10 г.

Опыты с ненасыщенными жирными кислотами (олеиновой и линолевой) были поставлены в двух сериях. В одной серии использовались предварительно пероксидированные кислоты, полученные путем их нагревания на водяной бане (60°) и продувания воздуха.

Перекисный кислород составлял для обеих кислот по 300 мкмоль. В другой серии опытов использовались непероксидированные кислоты, причем перекисное число олеиновой и линолевой кислот равнялось нулю. Поскольку липидные перекиси разрушаются в желудочно-кишечном тракте [12], ненасыщенные жирные кислоты (НЖК) вводились животному внутрибрюшинно в количестве 0,1 мл на 150 г веса. Количество ДНК и РНК в мозге и печени крыс определялось по методу Мунро и Флек [7] в сочетании с методом Церриота [3] через сутки и после 7- и 14-дневных затравок.

Результаты и обсуждение. Опыты показали, что сдвиги в содержании нуклеиновых кислот в мозге и печени белых крыс под влиянием ненасыщенных жирных кислот зависят как от структуры жирных кислот и степени пероксидации, так и органа воздействия.

Опыты с непероксидированной и пероксидированной олеиновой кислотой показали, что после первых семи суток затравок содержание РНК в мозге крыс почти не меняется и лишь на 14-ый день отмечается некоторое повышение его (по сравнению с контролем) в пределах 8,1% и 23,4% соответственно (рис. 1). Аналогичные изменения в содержании

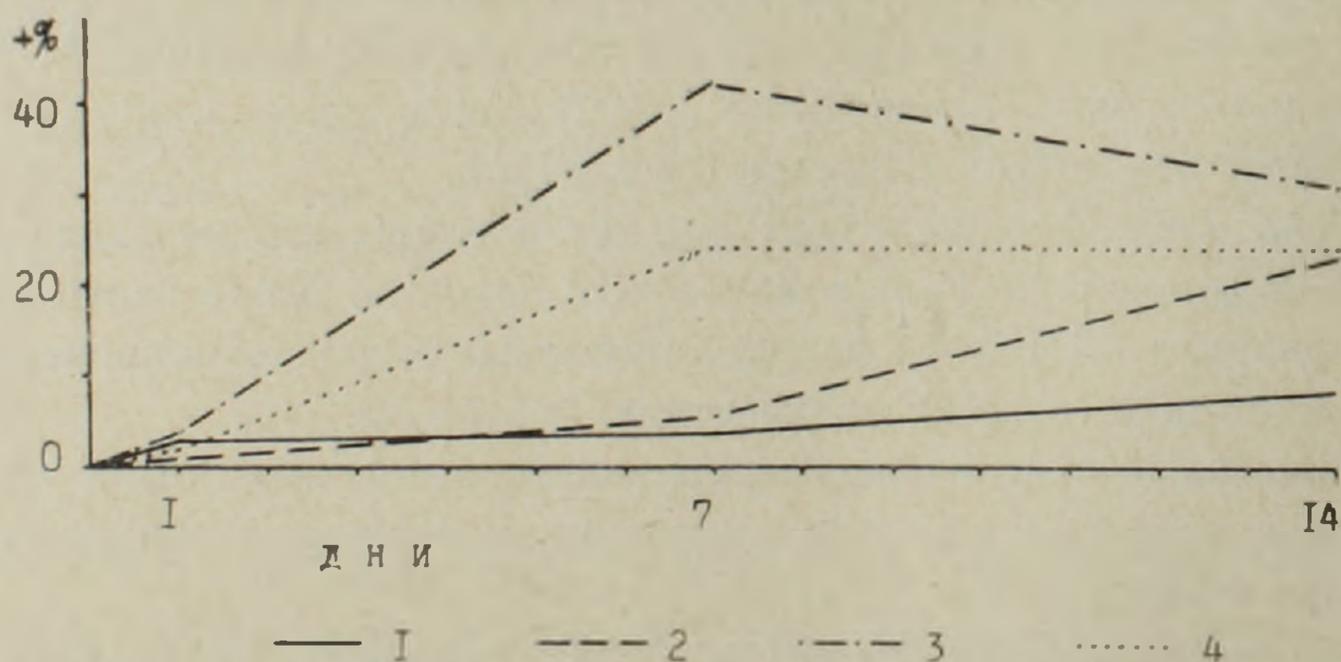


Рис. 1. Сдвиги в содержании РНК в мозге белых крыс под влиянием НЖК. 1 — непероксидированная олеиновая кислота; 2 — пероксидированная олеиновая кислота; 3 — непероксидированная линолевая кислота; 4 — пероксидированная линолевая кислота.

РНК были обнаружены и в печени. Введение непероксидированной олеиновой кислоты в течение первых семи суток не вызывает заметных изменений в количестве РНК в печени, в то время как на 14-ый день оно повышается на 42,7% (рис. 2).

Пероксидированная олеиновая кислота в тех же условиях опыта вызывает увеличение уровня РНК в печени на 6% в первый день; на 64,6% — на 7-ой день; на 23% — на 14-ый день (рис. 2).

Таким образом, пероксидированная олеиновая кислота вызывает более выраженные сдвиги в содержании РНК в мозге и печени, чем непероксидированная.

В опытах с линолевой кислотой было установлено увеличение количества РНК в мозге и печени, однако интенсивность сдвигов в целом более выражена в случае с непероксидированной кислотой. В первый день эксперимента непероксидированная и пероксидированная линолевая кислота не вызывает заметных сдвигов в содержании РНК в мозге, тогда как на 7-ой день оно увеличивается на 42,3 и на 24,3%; на 14-ый день—на 30,6 и 24,3% соответственно (рис. 1).

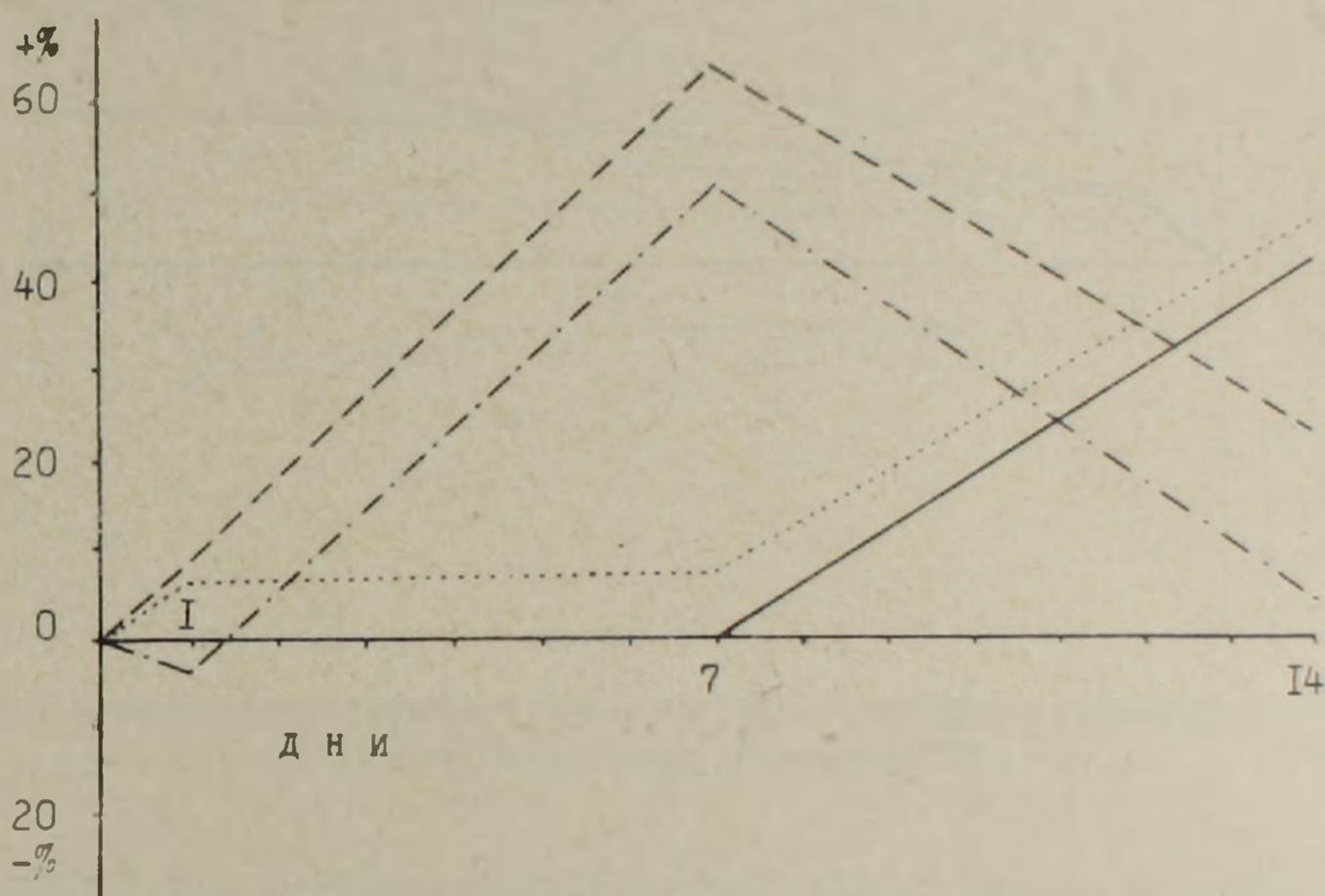


Рис. 2. Сдвиги в содержании РНК в печени крыс под влиянием НЖК. Обозначения те же, что на рис. 1.

Опыты с пероксидированной линолевой кислотой показали, что в первые 7 дней эксперимента количество РНК в печени повышается по сравнению с контролем в пределах 7,6—9,2%; удлинение сроков затравки до 14-ти дней вызывает повышение его на 47% (рис. 2). Установлено, что наибольшие изменения (увеличение на 51%) в содержании РНК в печени под влиянием непероксидированной линолевой кислоты приходятся на 7-ой день опыта (рис. 2).

В тех же условиях опыта изменения в содержании РНК в печени в первые сутки и на 14-ый день колеблются в пределах $\pm 4\%$ по отношению к контролю.

Анализ изменений в содержании ДНК под влиянием ненасыщенных жирных кислот показывает, что характер их несколько отличается от сдвигов в количестве РНК.

Как видно из рис. 3, непероксидированная олеиновая кислота вызывает постепенное увеличение количества ДНК в мозге при удлинении срока затравки. В первый день опыта оно выше контроля на 8,6, на 7-ой день—на 14,8, на 14-ый день—на 17,2%. Та же закономерность наблюдается под влиянием пероксидированной олеиновой кислоты: количество

ДНК в мозге повышается по сравнению с контролем в первый день на 7,4, на 7-ой день—на 11, на 14-ый день—на 36% (рис. 3). Под воздействием линолевой кислоты (непероксидированной и пероксидированной) уровень ДНК в мозге в первый день повышается на 7,4 и 22,2%; на 7-ой день—на 24,7 и 36% соответственно (рис. 3). К 14-му дню эксперимента количество ДНК становится ниже контроля на 4% в случае перокси-

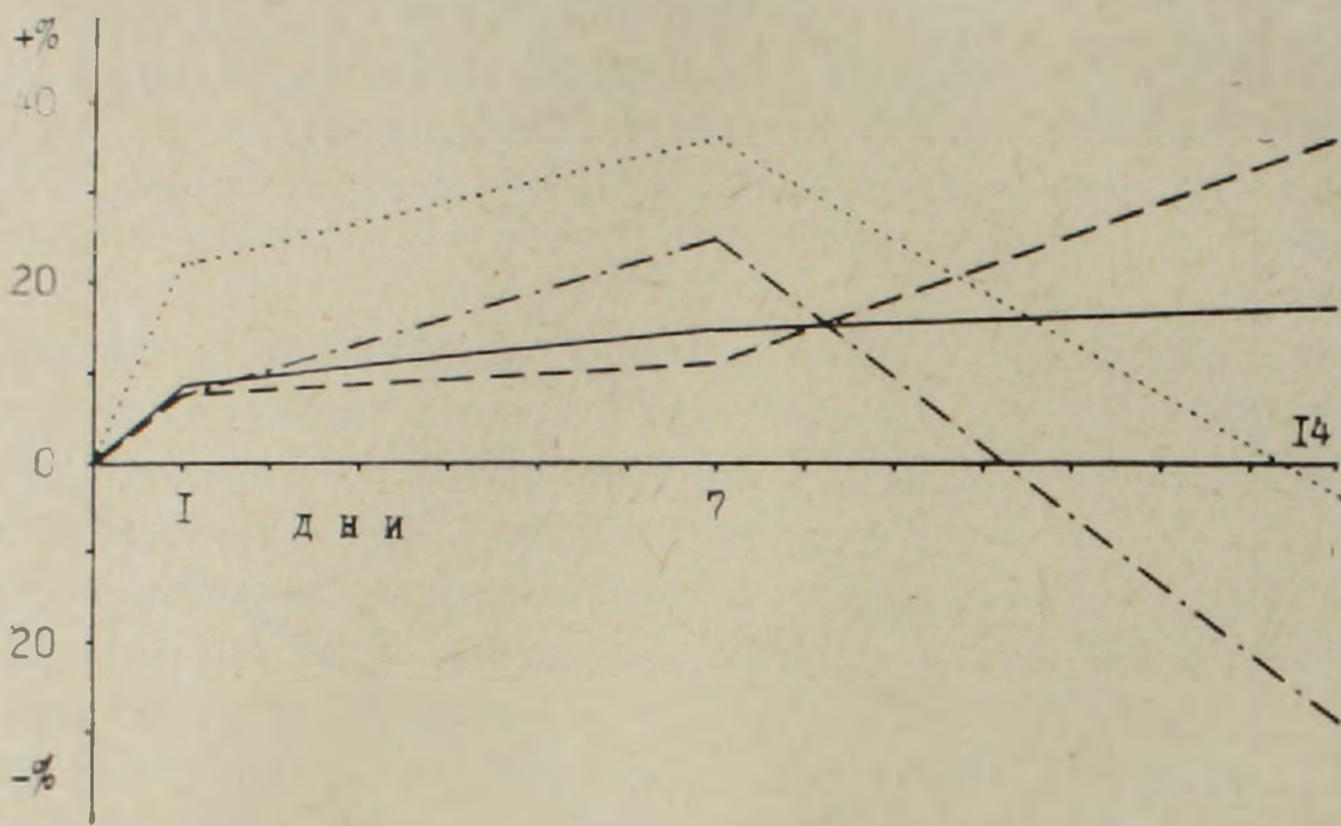


Рис. 3. Сдвиги в содержании ДНК в мозге белых крыс под влиянием НЖК. Обозначения те же, что на рис. 1.

дированной линолевой кислоты и на 29,6% —непероксидированной (рис. 3). Установлено, что внутрибрюшинное введение ненасыщенных жирных кислот вызывает в основном понижение количества ДНК в печени, за исключением пероксидированной олеиновой кислоты, которая, напротив, повышает его. Так, в опытах с линолевой кислотой (непероксидированной и пероксидированной) количество ДНК понижается в пределах 10—44% в зависимости от срока отравления и вида кислоты (рис. 4). Неperоксидированная олеиновая кислота понижает содержание ДНК в печени в первый день на 17,8%, затем оно несколько повышается, но остается ниже контрольного, на 7-ой и 14-ый день—на 13% (рис. 4).

Под влиянием пероксидированной олеиновой кислоты количество ДНК в печени в первый день отравления понижается на 7%, к 7-му дню отравления повышается и остается выше контроля в течение всего эксперимента—на 7-ой день—на 36, на 14-ый день—на 23,5% (рис. 4). На основании литературных и собственных данных можно предположить следующий возможный механизм указанных сдвигов в содержании нуклеиновых кислот. Различные ткани обладают неодинаковой способностью удерживать поступающие извне липидные перекиси.

Перекиси липидов значительно удерживаются кровью, печенью, спинным мозгом, почками и сравнительно в меньшей степени головным мозгом [1].

Установлено, что гематоэнцефалический барьер хорошо проницаем для жирных кислот с длинной цепью, в частности для линолевой кислоты [4].

Избыточное поступление НЖК и их перекисей нарушает стационарное равновесие между процессом перекисления липидов и уровнем биоантиоксидантов в клетке.

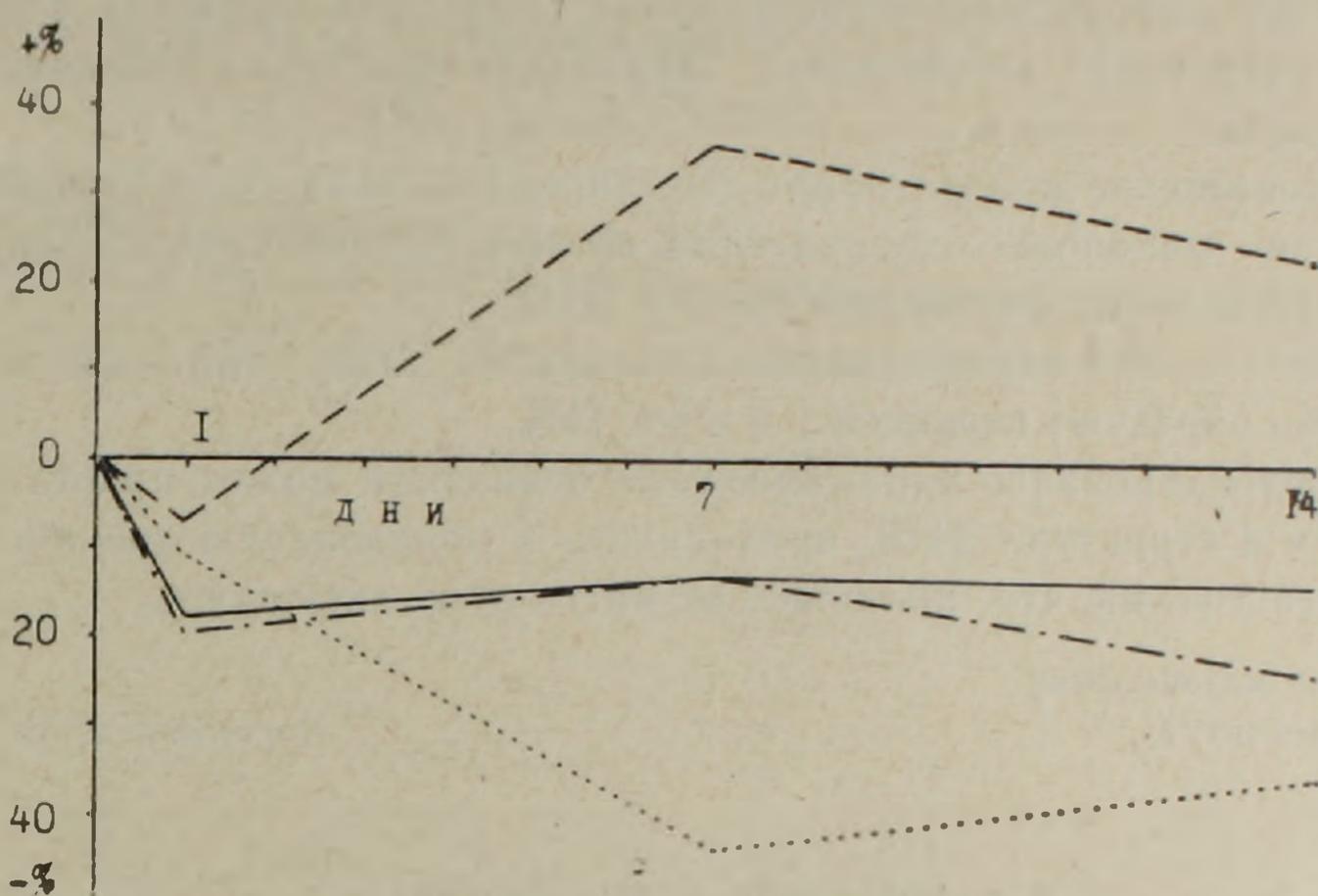


Рис. 4. Сдвиги в содержании ДНК в печени крыс под влиянием НЖК. Обозначения те же, что на рис. 1.

Выход процесса перекисления липидов из стационарного состояния приводит к накоплению продуктов перекисления, способных активно вмешиваться в обмен тканей и клеток.

Характер изменений в каждом конкретном случае зависит от концентрации антиоксидантов, от типа и количества перекисных радикалов, от пространственной структуры ненасыщенной жирной кислоты.

Большая интенсивность сдвигов нуклеиновых кислот в печени объясняется, с одной стороны, сравнительно большим поступлением в нее НЖК и липидных перекисей, с другой стороны, меньшей мощностью антиоксидантных систем, чем в мозгу. Избыточная липопероксидация повышает проницаемость мембран. Известно, что перекисные радикалы и другие активные соединения могут проникать через ядерную мембрану в ядро и вызывать повреждения ДНК [8].

Перекисные радикалы могут взаимодействовать как с ДНК, так и с гистонами, тиоловыми белками.

Возможно, продукты перекисидации влияют на активность соответствующих нуклеаз или полимераз. Не исключается возможность непосредственного действия ненасыщенных жирных кислот на указанные ферменты по типу неспецифических эффекторов. При этом либо усиливается биосинтез нуклеиновых кислот, либо замедляется их распад, что увеличивает содержание ДНК и РНК в тканях.

Установленное нами увеличение концентрации ДНК в мозге под влиянием НЖК в пределах 35% может быть вызвано понижением ее распада, а также увеличением биосинтеза в глйальных клетках, так как примерно 75% общего содержания ДНК в мозге приходится на глйальную фракцию [5]. Можно также предположить, что перекисные радикалы в низкой концентрации, взаимодействуя с гистонами, способствуют некоторому выпрямлению суперспирали ДНК, что приводит к увеличению ее матричной активности в ДНК-полимеразной и РНК-полимеразной реакциях.

Повышение концентрации перекисных радикалов и продуктов их окисления—малонового диальдегида, по всей вероятности, приводит к их непосредственному взаимодействию с ДНК.

Известно, что пиримидиновые основания ДНК при облучении ее растворов образуют перекиси у 5 и 6 С [10].

Пероксидирование пиримидиновых оснований может привести к изменениям в структуре ДНК, приводящим к образованию сшивок между ДНК и гистонами, что понижает ее матричную активность.

Ереванский медицинский
институт

Поступило 23.III 1973 г.

Վ. Գ. ՄԵԻԹԱՐՅԱՆ, Ե. Մ. ՄԻԿԱԵԼՅԱՆ

ԶԼԱԳԵՑԱՆ ԾԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐԻ
ՆՈՒԿԼԵԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սպիտակ առնետների վրա ուսումնասիրվել է շահագեցած ճարպաթթուների (օլեինաթթու, լինոլաթթու) ազդեցությունը՝ լյարդի և ուղեղի ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի քանակի վրա: Ծարպաթթուները կենդանիներին ներարկվել են ներորովայնային ճանապարհով 0,1 մլ 150 գ քաշին 1, 7 և 14 օրվա լնթացքում: Փորձերում օգտագործվել են չպերօքսիդացված և նախօրոք պերօքսիդացված շահագեցած ճարպաթթուներ, վերջինիս պերօքսիդային թիվը եղել է 300 մկմոլ/թթվածին:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերոհիշյալ թթուների ազդեցության հետևանքով ՌՆԹ-ի քանակը լյարդում և ուղեղում բարձրանում է տարբեր ինտենսիվությամբ, կախված թթվի տեսակից, ազդեցության տևողությունից և օրգանից: Փորձի այդ նույն պայմաններում ԴՆԹ-ի քանակը ուղեղում, հիմնականում, բարձրանում է, իսկ լյարդում՝ իջնում, բացառությամբ պերօքսիդացված օլեինաթթվի:

Նուկլեինաթթուների քանակական տեղաշարժերը ավելի արտահայտված են պերօքսիդացված ճարպաթթուների ազդեցության ներքո:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Карножицкий В. Успехи химии, XLI, 8, 1392, 1972.
2. Романцев Е. Ф. и др. Ранние радиационно-биохимические реакции. Атомиздат, 1966.

3. *Cerioti G.* J. Biol. chem. 198, 297, 1957.
4. *Dhopeshwarar G. A., Subramanian Carole, Mead James F.* Biochim et biophys acta, 239, 162, 1971.
5. *Glorgl P. P.* Exp. Cell. Res. 68, 273, 1971.
6. *Harman D., Plette L. H. J.* Gerontol. 21, 560, 1966.
7. *Munro H. N., Fleck A.* in D. Glick, ed., Methods of Biochemical Analysis, vol. XIV, Interscience, New York—London, 1966.
8. *Pollard E. C., Weller P. K.* Radiation Res. 32, 417, 1967.
9. *Schauenstein E. J.* Lipid Res. 8, 417, 1967.
10. *Scholes G.* et al. Nature, 178, 157, 1956.
11. *Wilbur K. M., Wolfson et al.* Exp. Cell Res. 13, 503, 1952.
12. *Wills E.* Blochem. Pharmacol., 11, 901, 1962.
13. *Wolfson N., Wilbur K., Bernheim F.* Exp. Cell Res. 10, 556, 1956.