

УДК 577.161.3:547.582.3:616.001.17

ВЛИЯНИЕ α -ТОКОФЕРОЛА НА УРОВЕНЬ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ И СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОГЕННОГО α -ТОКОФЕРОЛА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И МОЗГА КРЫС ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

М. И. АГАДЖАНОВ

Ожоговая травма вызывает усиление липидной пероксидации в мозге и печени крыс. При этом отмечается снижение содержания эндогенного α -токоферола. Ежедневное введение α -токоферилацетата в дозе 100 мг/кг веса приводит к резкому подавлению уровня липидной пероксидации, накоплению эндогенного α -токоферола в органах. α -токоферол, вводимый по 1 мг/кг, в целом нормализует все изучаемые показатели.

Ранее нами было показано, что в патогенезе ожоговой болезни важную роль играют липидные перекиси, содержание которых после ожоговой травмы значительно возрастает [1]. Известно, что уровень липидной пероксидации непосредственно связан с содержанием тканевых антиоксидантов, из которых основным является α -токоферол (витамин Е) [2]. Последний представляет особый интерес в силу своего участия в формировании липидного слоя биологических мембран [3]. С этой точки зрения интересно было проследить количественные изменения в содержании α -токоферола (α -ТФ) в ткани мозга и печени, а также провести параллель с изменением уровня липидной пероксидации в соответствующие сроки после ожоговой травмы. Кроме того, необходимо было выяснить при этом влияние различных доз экзогенного α -ТФ на содержание тканевого α -ТФ, а также выявить уровень липидной пероксидации в тканях.

Одновременно в работе представлены результаты экспериментов по выбору адекватной модели ожоговой болезни. Все описанные в литературе методы создания моделей ожоговой болезни [4] имеют те или иные недостатки, существенность которых для разрешения поставленной нами задачи необходимо было установить.

Материал и методика. Опыты ставили на белых крысах-самках весом 120—160 г. Ожоги III^б степени 12—15% поверхности тела вызвали погружением задних лапок животного в воду с температурой 80° при экспозиции 10 сек. Для выяснения адекватности избранной нами модели мы провели сравнение с другими моделями ожоговой болезни. В одном случае ожог вызвали «спиртовым факелом»: на предварительно депилированную в области спины с помощью 10% раствора сернистокислого натрия или выщипыванием кожу накладывали тампон из семи слоев марли размером 5×5 см.

Остальную часть спины изолировали асбестом. На марлю наносили 3 мл спирта и поджигали, оставляя факел гореть до полного затухания. В другом случае на депилированный участок спины накладывали медную пластину размером 7×3,5 см, температура которой поддерживалась постоянно на уровне 200°, до подкожной температуры 55°. Последняя через термопару из хромель-алюмеля регистрировалась милливольтметром. Контролем адекватности моделей служил уровень липидной пероксидации, определяемой по интенсивности цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой при 535 нм [5] через 1 час после травмы.

Количество тканевого α -ТФ определяли флуорометрически по методу Даггена с максимумом возбуждения при 295 нм и максимумом флуоресценции при 330 нм [6].

Части животных после ожога внутрибрюшинно вводили α -токоферилацетат (α -ТФА) в различных дозах и с неодинаковой частотой: 1) по 100 мг/кг веса ежедневно; 2) по 1 мг/кг веса сразу после ожога, через 3, 7, 12 и 17 дней.

Известно, что α -ТФА в организме гидролизуется до α -ТФ [7].

Исследования проводили на ткани печени и мозга через 1 час, 1, 3, 7, 15 и 30 дней.

Результаты и обсуждение. Установлено, что депиляция области спины с помощью сернистокислого натрия или выщипыванием в процессе подготовки животных к нанесению ожоговой травмы сама по себе, как стрессовый фактор, приводит к значительному росту липидной пероксидации. Этот факт делает невозможным правильную постановку эксперимента, т. е. нанесение ожога в этот период. Оказалось, что нормализация липидной пероксидации после депиляции наступает только на третий день. Поэтому и к постановке основного опыта, т. е. нанесению ожоговой травмы, мы приступили на третий день после депиляции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при всех способах нанесения ожоговой травмы имеет место значительное повышение уровня липидной пероксидации (рис. 1). Следовательно, с точки зрения

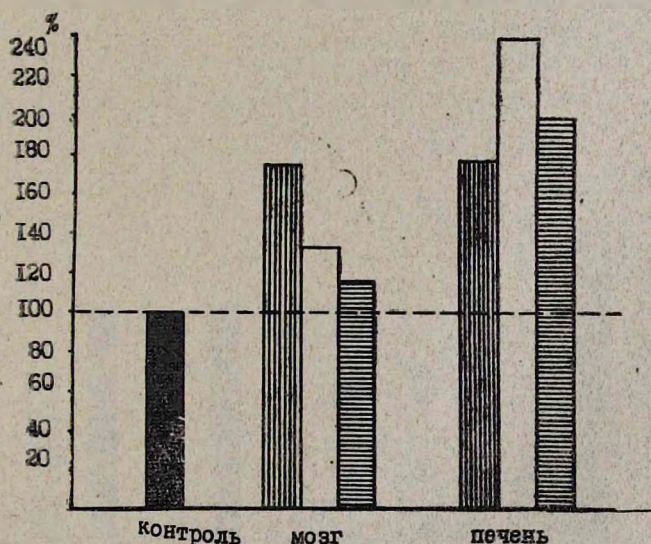


Рис. 1. Уровень липидной пероксидации в мозге и печени крыс через 1 час после ожоговой травмы при различных способах нанесения, %.

||| — горячая вода, □ — медная пластинка, || — спиртовый факел.

изучения роли липидных перекисей в патогенезе ожоговой болезни, приемлемыми являются все воспроизводимые нами модели ожоговой патологии. По-видимому, ожоговая травма при любом способе нанесения вызывает состояние стресса, механизм реализации которого одинаков.

Результаты, полученные на модели с горячей водой, показывают, что уровень липидной перекисидации как в мозге (рис. 2), так и в пече-



Рис. 2. Влияние α -токоферола на уровень липидной перекисидации в мозге крыс при ожоговой болезни, %. ■—ожог, ▨—ожог + 100 мг/кг α -токоферола, ▤—ожог + 1 мг/кг α -токоферола.

ни (рис. 3) повышен во все сроки после ожоговой травмы. Введение α -ТФА в дозе 100 мг/кг веса во все сроки (кроме 1 часа после травмы) резко подавляет этот процесс, в дозе 1 мг/кг веса в целом нормализуя липидную перекисидацию.

Что касается α -ТФ, то содержание его в мозге интактных крыс составляет в среднем 30,6, а в печени—14,6 мкмоль/г свежей ткани. Ожо-

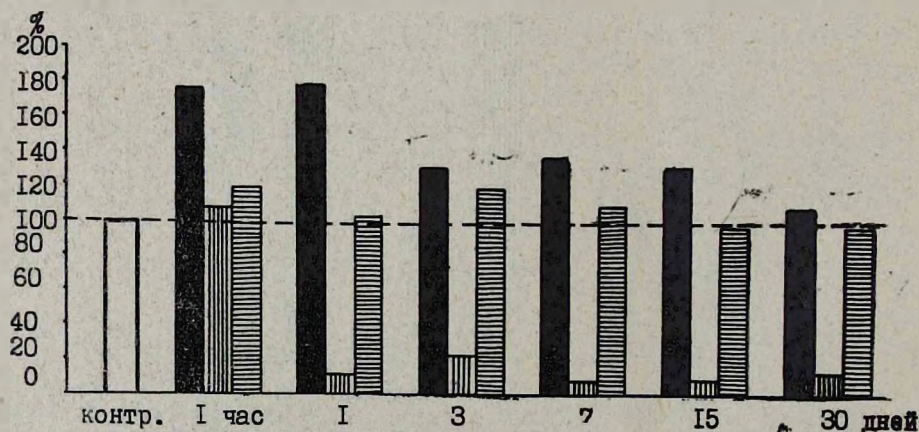


Рис. 3. Влияние α -токоферола на уровень липидной перекисидации в печени крыс при ожоговой болезни, %. Обозначения, как на рис. 2.

говая травма приводит к снижению его содержания во все сроки как в мозге, так и в печени, за исключением 15 и 30 дней в мозге (табл. 1). Введение витамина Е по 100 мг/кг веса в начальные сроки нормализует уровень α -ТФ в мозге, однако начиная с 7-го дня количество его возрастает. Что касается печени, то оказалось, что ежедневное введение

Таблица 1

Влияние ожоговой травмы на содержание эндогенного α -токоферола в мозге и печени крыс, мкмоль/г свежей ткани

Время после ожога	Мозг			Печень		
	$M \pm m$	P	% изменений	$M \pm m$	P	% изменений
Контроль	$30,6 \pm 0,44$			$14,6 \pm 0,35$		
Через 1 час	$19,9 \pm 0,53$	<0,001	-35	$14,2 \pm 0,58$	>0,05	-3
Через 1 день	$18,0 \pm 0,76$	<0,001	-41	$6,5 \pm 0,48$	<0,001	-55
Через 3 дня	$22,3 \pm 0,76$	<0,001	-27	$11,0 \pm 0,3$	<0,001	-25
Через 7 дней	$25,7 \pm 0,3$	<0,001	-16	$9,7 \pm 0,6$	<0,001	-34
Через 15 дней	$32,4 \pm 1,1$	>0,05	+ 6,0	$9,0 \pm 0,3$	<0,001	-38
Через 30 дней	$30,9 \pm 0,5$	>0,05	+ 1,0	$12,6 \pm 0,51$	<0,001	-14

витамина в столь высоких дозах приводит к резкому накоплению его содержания (в десятки раз) (табл. 2). Оптимальные дозы (1 мг/кг) значи-

Таблица 2

Влияние α -токоферола в дозе 100 мг/кг веса на содержание эндогенного α -токоферола в мозге и печени крыс при ожоговой болезни, мкмоль/г свежей ткани

Время после ожога	Мозг			Печень		
	$M \pm m$	P	% изменений	$M \pm m$	P	% изменений
Контроль	$30,6 \pm 0,44$			$14,6 \pm 0,35$		
Через 1 час	$34,4 \pm 1,1$	<0,001	+ 12	$29,1 \pm 0,8$	<0,001	+ 99
Через 1 день	$29,4 \pm 0,62$	>0,05	- 4	$36,5 \pm 1,33$	<0,001	+ 150
Через 3 дня	$30,0 \pm 0,82$	>0,05	- 2	$584,0 \pm 10,2$	<0,001	+4000
Через 7 дней	$48,9 \pm 1,2$	<0,001	+ 60	$408,8 \pm 9,2$	<0,001	+2800
Через 15 дней	$64,0 \pm 1,9$	<0,001	+109	$96,4 \pm 0,98$	<0,001	+ 660
Через 30 дней	$45,9 \pm 0,9$	<0,001	+ 50	$525,0 \pm 9,6$	<0,001	+3600

тельно нормализуют содержание α -ТФ как в мозге, так и в печени во все сроки после ожоговой травмы (табл. 3).

Полученные нами данные указывают на тесную связь между уровнем липидной пероксидации и содержанием α -ТФ в тканях. Эти данные подтверждают тот факт, что α -ТФ в значительной степени определяет антиокислительную активность тканей [2]. Аналогичные данные о тесной взаимосвязи между уровнем липидной пероксидации и содержанием тканевого α -ТФ были получены нами ранее в опытах с избыточной липидной пероксидацией, вызванной введением в организм органических перекисей [8] и непредельных жирных кислот [9].

Таблица 3

Влияние α -токоферола в дозе 1 мг/кг веса на содержание эндогенного α -токоферола в мозге и печени крыс при ожоговой болезни, мкмоль/г свежей ткани

Время после ожога	Мозг			Печень		
	$M \pm m$	P	% изменений	$M \pm m$	P	% изменений
Контроль	$30,6 \pm 0,44$			$14,6 \pm 0,35$		
Через 1 час	$25,1 \pm 0,68$	$<0,001$	-18	$15,2 \pm 0,5$	$>0,05$	+4,1
Через 1 день	$24,0 \pm 1,3$	$<0,001$	-22	$28,7 \pm 0,48$	$<0,001$	+97
Через 3 дня	$27,7 \pm 0,76$	$<0,01$	-9	$24,3 \pm 1,3$	$<0,001$	+66
Через 7 дней	$30,7 \pm 0,6$	$>0,05$	+0,3	$14,0 \pm 0,6$	$>0,05$	-4
Через 15 дней	$39,8 \pm 1,8$	$<0,001$	+30	$17,0 \pm 0,3$	$<0,02$	+16
Через 30 дней	$35,5 \pm 0,81$	$<0,001$	+16	$16,0 \pm 0,5$	$>0,05$	+65

Известно, что α -ТФ принадлежит важная роль в формировании клеточных мембран, благодаря его специфическому взаимодействию с ненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов [3]. Будучи в составе мембран, α -ТФ в то же время предохраняет их липидный слой от перекисного окисления [10]. Ожоговая травма приводит к снижению содержания α -ТФ, что вместе с показанным нами значительным снижением количества фосфолипидов способствует повышению мембранной проницаемости [11].

Ежедневное введение высоких доз α -ТФА, несмотря на ожоговую травму, приводит к значительному накоплению α -ТФ, особенно в печени. При этом α -токоферилхинона не обнаружено, т. е. α -ТФ накапливается в неокисленном виде [10]. Такое накопление витамина Е в тканях хорошо объясняется опытами Аристарховой и др. [7], показавших, что однократное введение больших доз α -ТФА (200 мг/кг) через 1 сутки приводит к увеличению его количества в липидах печени почти в 40 раз, которое постепенно снижается и к 6-м суткам возвращается к норме. Важно отметить, что такое накопление витамина Е в организме не только не оказывает защитного эффекта, а, наоборот, отрицательно сказывается на состоянии отдельных метаболитов, в частности резко снижает содержание фосфолипидов. Это связано со стремлением организма к поддержанию нормального гомеостаза. Введение больших количеств α -ТФА приводит к увеличению содержания природных антиоксидантов в липидах тканей, при этом происходят изменения их состава в сторону увеличения интенсивности свободнорадикального окисления, ускоренное расходование тканевых антиоксидантов [7], в том числе и фосфолипидов. Оптимальные дозы α -ТФА соответствуют возросшим потребностям организма в антиоксиданте, нормализуют содержание эндогенного α -ТФ, а в связи с этим и другие показатели обмена веществ, в том числе улучшают клиническое состояние животных после ожоговой травмы.

Ерланский медицинский институт,
кафедра биохимии

Поступило 10.XI 1977 г.

**α-ՏՈԿՈՖԵՐՈԼԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՅԱՐԴՈՒՄ
ԵՎ ՈՒՂԵՂՈՒՄ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՊԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ԵՎ ԷՆԴՈԳԵՆ
ՏՈԿՈՖԵՐՈԼԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՏՆՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ՎՐԱ
ԱՅՐՎԱԾՔԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Մ. Ի. ԱՂԱԶԱՆՈՎ

Այրվածքային վնասվածքից ինչպես մեկ ժամ հետո, այնպես էլ 1, 3, 7, 25 և 30 օրերի ընթացքում բարձր է առնետների լյարդում և ուղեղում լիպիդների պերօքսիդացման ինտենսիվությունը։ Սրան զուգընթաց խիստ իջնում է α-տոկոֆերոլի քանակը։

α-տոկոֆերոլի ամենօրյա ներորոգայնային ներարկման դեպքում (100 մգ/կգ քաշին) լիպիդների պերօքսիդացումը խիստ ճնշվում է, և ընդհակառակը՝ չափազանց շատանում է էնդոգեն α-տոկոֆերոլի քանակը։ Փորձի նույն պայմաններում α-տոկոֆերոլի 1 մգ/կգ քանակը կարգավորում է վերը նշված տեղաշարժերը։

THE EFFECT OF α-TOCOPHEROL ON THE LIPID PEROXIDATION LEVEL AND CONTENTS OF ENDOGENIC α-TOCOPHEROL IN HEPATIC AND CEREBRAL TISSUES OF RATS DURING BURNS

M. I. AGADZANOV

Burn trauma induces the increase of peroxidation in the brain and liver of rats investigated an hour later after the trauma and 1, 3, 7, 15 and 30 days later.

A decrease of endogenic α-tocopherol contents is ascertained. The daily administration of α-tocopherol dosed 100 mg/kg of the weight leads to a marked fall of lipid peroxidation level and the storage of endogenic α-tocopherol in the organs. Tocopherol administered 1 mg/kg immediately after the trauma and also 3, 7, 12 and 17 days later normalizes all the studied indices.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А. Журн. exper. и клинич. медицины, 15, 1, 3—9, 1975.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Lucy J. A. Annals of the New York Academy of Science, 203, 4, 1972.
4. Гублер Е. Б., Хребтович В. И. Суббота А. Г. Моделирование заболеваний, 59—78, М., 1973.
5. Sharma S. K., Krishna Murti. Ind. J. Exp. Biol., 1, 5, 1963.
6. Duggan D. E. Arch. Biochem. Biophys., 84, 116, 1959.
7. Аристархова С. А., Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г. Сб. Липиды в организме животных и человека. М., 1974.
8. Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А., Мхитарян В. Г. Биологический журнал Армении, 27, 12, 1974.

9. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А., Вирабян Т. Л. Журн. exper. и клинич. медицины, 14, 1, 9—17, 1974.
10. Мерзляк М. И., Басенова А. Т., Кауров Ю. И., Иванов И. И. Биоантиожислители. Труды МОИП, 161—175, 52, 1975.
11. Агаджанов М. И., Баджигян С. А., Карагезян К. Г., Мхитарян В. Г. Мат-лы I Всесоюзного симп. Мембранная энзимология и проницаемость мембран, Ереван, 1977.