

УДК 616.36:615.27

В. Г. МХИТАРЯН, Л. М. МЕЖЛУМЯН

СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА Е И ПЕРОКСИДИРОВАННЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА АКТИВНОСТЬ УРОКАНИНАЗЫ И ГИСТИДАЗЫ

Пероксидированные НЖК (олеиновая и линолевая) при их внутрибрюшинном введении нарушают мембранную проницаемость гепатоцитов и тем самым способствуют миграции из печени в кровь органоспецифических ферментов печени—гистидазы и уроканиназы. Вследствие этого их активность в печени заметно снижается, одновременно повышаясь в кровяном русле. При введении этих кислот совместно с α -токоферилацетатом предотвращается повреждение мембран, активность гистидазы и уроканиназы в печени снижается незначительно при небольшой активности их в крови.

В одной из наших работ [1] было показано, что у крыс при внутрибрюшинном введении пероксидированных ненасыщенных жирных кислот (НЖК) в печени снижается активность гистидазы и уроканиназы. Параллельно наблюдается выход этих ферментов в кровяное русло вследствие нарушения проницаемости мембран печеночных клеток, причем установлено, что чем больше степень повреждения печеночной паренхимы, тем выше их активность в крови.

В предыдущих работах [2, 3, 4] мы обнаружили значительные изменения в активности уроканиназы и гистидазы в кровяном русле при диабете, сывороточном и инфекционном гепатите, а также при ранних токсикозах беременности и подтвердили корреляционные отношения между тяжестью заболевания и активностью вышеназванных ферментов в крови. Эти исследования показали, что при ранних токсикозах беременности, когда еще нет клинических проявлений, а существующие печеночные пробы не позволяют выявить изменения со стороны печеночной паренхимы, путем определения активности гистидазы и уроканиназы в крови возможно установить повреждение печеночной паренхимы. В связи с этим было рекомендовано широко пользоваться определением активности гистидазы и уроканиназы в крови при печеночной патологии.

Установлено [5], что при совместном введении пероксидированных НЖК с инсулином или гидрокортизоном активность уроканиназы и гистидазы в печени угнетается значительно слабее, чем без гормонов, причем активность этих ферментов в крови заметно снижается.

В настоящей работе изучалось совместное влияние пероксидированных НЖК (олеиновая, линолевая) и α -токоферилацетата на активность гистидазы и уроканиназы в печени и крови белых крыс.

Материал и методика исследования. Эксперименты проводили на белых крысах-самцах весом 120—150 г, разделенных на 5 групп. Животных 1-й (контроль) группы содержали на обычном рационе вивария; 2-й группе вводили внутривенно 0,1 мл на 100 г веса животного пероксидированной олеиновой кислоты; 3-й группе вводили совместно с олеиновой кислотой α -токоферилацетат (2 мг на 100 г веса); 4-й группе вводили пероксидированную линолевую кислоту в тех же количествах и 5-й—линолевую кислоту с α -токоферилацетатом. В пероксидированной олеиновой и линолевой кислотах перекисное число колебалось в пределах 300—320. Затравку всех подопытных групп производили ежедневно. Опыты длились в два срока—7 и 14 дней, после чего животных декапитировали, и в томогенатах печени и крови определяли активность уроканиназы и гистидазы по методу Тейбора и Меллера [7] в модификации Мардашева и Буробина [6]. Активность уроканиназы выражали в мкмольях разложившейся, а для гистидазы образовавшейся уроканиновой кислоты $\times 10^2$ при одночасовой инкубации при 37°C в расчете на 1 мл сыворотки крови (условные единицы), а для печени—в мкмольях/г/час на 100 г веса животного.

Результаты исследования и обсуждение. Как видно из данных табл. 1, у животных 2- и 4-й групп под влиянием олеиновой и линолевой

Таблица 1

Совместное влияние пероксидированных НЖК и α -токоферилацетата на активность гистидазы в печени и крови

Группа животных	Вводимое вещество	Число животных	Печень				Кровь			
			норма	через 7 дней	% измененный*	через 14 дней	% измененный*	норма	через 7 дней	через 14 дней
1	Контрольные крысы	15	9,8±0,3	—	—	—	—	нет	—	—
2	Олеиновая кислота	20	—	6,1±0,3 P<0,001	—37,8	4,4±0,5 P<0,001	—55,2	—	0,5	0,66
3	Олеиновая к-та + α -токоферилацетат	20	—	6,3±0,6 P<0,001	—35,8	7,13±0,3 P<0,001	—27	—	0,54	0,2
4	Линолевая кислота	20	—	5,8±0,35 P<0,001	—40,0	5,7±0,66 P<0,001	—41,9	—	0,55	1,0
5	Линолевая к-та + α -токоферилацетат	20	—	7,6±0,5 P<0,001	—22,5	8,4±0,6 P<0,05	—14,3	—	0,3	0

* По отношению к контрольной группе.

кислот активность гистидазы в печени значительно падает, и на 7-й день опыта она ниже контроля на 37,8 и 40% соответственно. С удлинением сроков опыта до 14 дней активность ферментов в печени продолжает резко снижаться, и к концу опыта она ниже контрольного уровня соответственно на 55,2 и 41,9%. При введении пероксидированных НЖК в сочетании с α -токоферилацетатом активность фермента в печени снижается несколько меньше. Так, у животных 3-й

группы активность гистидазы на 7-й день опыта снижается на 35,8% (по отношению к контрольной группе), а у животных 5-й группы—на 22,5%. Таким образом, влияние α -токоферилацетата на активность гистидазы более выражено в опытах с линолевой кислотой. С удлинением сроков затравки до 14 дней влияние α -токоферилацетата на активность гистидазы печени значительно возрастает. В 3-й группе крыс при совместном введении олеиновой кислоты с α -токоферилацетатом активность гистидазы снижается по сравнению с контролем на 27%, в то время как одна олеиновая кислота снижает ее активность на 55,2%. Подобные изменения были обнаружены и в опытах с линолевой кислотой. В 5-й группе крыс активность гистидазы в печени снижается лишь на 14,3%, между тем как одна линолевая кислота снижает ее активность на 41,9%.

Помимо печени, активность гистидазы определялась и в крови. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что перекисидированные НЖК (олеиновая и линолевая) при внутривентральном их введении вызывают миграцию гистидазы из печени в кровь, в результате чего на 7-й день опыта ее активность составляет соответственно 0,5 и 0,55 ед. Любопытно, что на 7-й день опыта при введении крысам олеиновой кислоты с витамином Е заметных сдвигов в активности гистидазы в крови не наблюдается, в то время как при введении линолевой кислоты с витамином Е активность ее в крови снижается примерно на 50%. С удлинением сроков затравки крыс олеиновой и линолевой кислотами до 14 дней происходит дальнейшее усиление миграции гистидазы из печени в кровь, вследствие чего ее активность возрастает и составляет соответственно 0,66 и 1,0 ед. При сочетании их с витамином Е активность гистидазы в крови у 3-й группы заметно падает и составляет 0,2 ед. (вместо 0,66 ед. без витамина Е) и полностью отсутствует у крыс 5-й группы (вместо 1,0 ед. без витамина Е).

Таким образом, под влиянием витамина Е заметно уменьшается миграция гистидазы из печени в кровь и повышается ее активность в печени, возможно, вследствие нормализации проницаемости мембран гепатоцитов.

При этих же условиях опыта параллельно с гистидазой определяли также активность уроганиназы. Как видно из приведенных данных (табл. 2), активность уроганиназы в печени под влиянием олеиновой кислоты (2-я группа) также заметно снижается, и на 7- и 14-й день опыта ее активность ниже контрольного уровня соответственно на 30,2 и 46,2%. В эти сроки ее активность под влиянием линолевой кислоты снижается соответственно на 31,2 и 34%.

Сопоставляя обнаруженные сдвиги в активности обоих ферментов в печени, можно заключить, что олеиновая кислота на 7- и 14-й день опыта угнетает активность гистидазы несколько больше (37,8 и 55,2%), чем активность уроганиназы (30,2 и 46,2% соответственно). Подобные изменения найдены и под влиянием линолевой кислоты, хотя они выражены несколько слабее. Как видно из данных табл. 1 и 2, актив-

Таблица 2

Совместное влияние пероксидированных НЖК и α -токоферилацетата на активность уроканиназы в печени и крови

Группа животных	Вводимое вещество	Число животных	Печень				Кровь			
			норма	через 7 дней	% изменения	через 14 дней	% изменения	норма	через 7 дней	через 14 дней
1	Контрольные крысы	15	10,6 \pm 0,4	—	—	—	—	нет	—	—
2	Олеиновая кислота	20	—	7,4 \pm 0,26 P<0,001	-30,2	5,7 \pm 0,66 P<0,001	-46,2	—	0,3	0,58
3	Олеиновая к-та + α -токоферилацетат	20	—	9,35 \pm 0,25	-11,2	9,54 \pm 0,34	-10	—	0,45	0,25
4	Линолевая кислота	20	—	7,3 \pm 0,58 P<0,001	-31,2	7,0 \pm 0,5 P<0,001	-34,0	—	0,3	0,7
5	Линолевая к-та + α -токоферилацетат	20	—	8,6 \pm 0,5	-19,8	9,1 \pm 0,6	-14,2	—	0,27	0

* По отношению к контрольной группе.

ность гистидазы в печени снижается на 7- и 14-й день опыта соответственно на 40 и 41,9%, а уроканиназы—на 31,2 и 34%.

Таким образом, пероксидированная олеиновая кислота снижает активность гистидазы и уроканиназы в печени больше, чем линолевая кислота. Причины этого нами пока не установлены.

Эффект витамина Е при совместном его введении с олеиновой или линолевой кислотами на уроканиназную активность печени проявляется больше на 14-й день опыта. Как показывают данные, приведенные в табл. 2, в этот срок активность уроканиназы в печени падает всего лишь на 10 и 14,2% соответственно, между тем как без витамина Е она снижается на 46,2 и 34%. Подобные результаты получены и в отношении активности гистидазы, хотя эффект витамина Е выражен здесь несколько слабее. Так, при сочетании витамина Е с олеиновой кислотой активность гистидазы в печени снижается на 27%, а в сочетании с линолевой кислотой—на 14,3%, причем без витамина Е под влиянием этих же кислот активность гистидазы в печени снижается соответственно на 55,2 и 41,9%.

Таким образом, по нашим данным, гистидаза мигрирует из печени в кровь несколько быстрее, чем уроканиназа. На основании полученных данных можно прийти к заключению, что пероксидированные НЖК при их внутрибрюшинном введении снижают активность гистидазы и уроканиназы в печени, возможно, вследствие их миграции из печени в кровь. Такая интерпретация обоснована тем, что экзогенные перекиси усиливают липидную пероксидацию и нарушают мембранную проницаемость гепатоцитов. В пользу этого говорят также данные, полученные с α -токоферилацетатом.

Как показано, при сочетанном введении пероксидированных НЖК с витамином Е подавляется процесс липидной пероксидации, след-

ствие чего степень повреждения печеночной паренхимы значительно уменьшается, что сказывается на повышении активности гистидазы и урокиназы в печени и понижении их активности в кровяном русле.

Полученные данные еще раз подтверждают ценность определения активности гистидазы и урокиназы в периферической крови по сравнению с другими печеночными тестами и позволяют выявлять более ранние повреждения печеночной паренхимы, и, что особенно важно, по изменению их активности в крови представляется возможность судить об исходе печеночной патологии.

Кафедра биохимии Ереванского
медицинского института

Поступила 23/XII 1975 г.

Վ. Գ. ՄԵԻՐԱՐՅԱՆ, Լ. Մ. ՄԵԺԼՈՒՄՅԱՆ

ՎԻՏԱՄԻՆ Ե-ի եվ ՊԵՐՕՔՍԻԴԱՅՎԱՄ ՉԶԱԳԵՑԱՄ ՃԱՐՊԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
ՄԻԱՍՆԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՌՈԿԱՆԻՆԱԶԱՅԻ
ԵՎ ՀԻՍՏԻԴԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պերօքսիդացած շհագեցած ճարպաթթուների՝ (օլեինաթթվի և լինոլաթթվի) ներորովայնային ներարկումից զգալի շափով իջնում է հիստիդազայի և ուռոկանինազայի ակտիվությունը լյարդում, որը հավանաբար արդյունք է նրա, որ լյարդից ֆերմենտները դուրս են գալիս դեպի արյուն: Դրա հետ կապված, արյան մեջ հայտնաբերվում է հիստիդազան և ուռոկանինազան: Վերոհիշյալ ճարպաթթուների և տոկոֆերիլացետատի միասնական ազդեցությունից հիստիդազայի և ուռոկանինազայի ակտիվությունը լյարդում բարձրանում է և հակառակը արյան մեջ իջնում է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М. Журн. exper. и клинич. медицины АН Арм. ССР, 1973, XIII, 4, стр. 3.
2. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М. Журн. exper. и клинич. медицины АН Арм. ССР, 1972, XII, 6, стр. 18.
3. Абагян И. А., Казаян А. В., Мхитарян В. Г. Журн. exper. и клинич. медицины АН Арм. ССР, XVI, 1976, 1, стр. 73.
4. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М., Алексанян С. А., Даниелян К. Д. Журн. exper. и клинич. медицины АН Арм. ССР, 1973, XIII, 1, стр. 41.
5. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М. Журн. exper. и клинич. медицины, АН Арм. ССР, 1974, XIV, 6, стр. 36.
6. Мардашев С. Р. и Буробин В. А. В кн.: Методы исследования активности некоторых ферментов в клинике, в. VI. М., 1967, стр. 28.
7. Tabor H. and Mehler A. H. Methods in Enzymol. New-York, vol. 2, 228, 1955.