

УДК 616.36—001.17:615.356

В. Г. МХИТАРЯН, Л. М. МЕЖЛУМЯН, М. И. АГАДЖАНОВ

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Е НА АКТИВНОСТЬ
ТРИПТОФАНПИРРОЛАЗЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС
ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ

Установлено, что при ожоговой травме активность триптофанпирролазы в печени подвергается фазовым изменениям. В последующие сроки активность фермента колеблется в широких пределах. При внутрибрюшинном введении α -токоферолаацетата активность триптофанпирролазы в печени во все сроки опыта, за исключением 7-го дня, находится выше контрольного уровня.

В патогенезе ожоговой болезни наряду с другими патогенетическими факторами немаловажная роль принадлежит чрезмерной липидной перекиссации, что впервые было установлено М. И. Агаджановым и соавт. [1] в 1974 г. Показано [8], что с нанесением ожоговой травмы сразу же резко возрастает в организме содержание липидных перекисей (гидроперекиси) и меняется характер сигналов электронного парамагнитного резонанса в мозге и печени. Наличие избыточной липидной перекиссации при термических поражениях подтверждается также рекомендацией предупреждать или ослаблять развитие ожоговой болезни витамином Е [8], который, как известно, подавляет процесс перекиссации и оказывает эффективное действие на течение и исход болезни. Подобная коррекция отмечается и между избыточной перекиссацией и гемолизом, возникающими уже в ближайшие часы после ожога.

Ряд авторов придает исключительное значение при ожоговой травме, в частности в начальные сроки ее развития, нервно-эндокринной системе и особенно гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе. Показано, что в период ожогового шока максимально стимулируется функция надпочечников. По данным Т. Л. Заец [5], сразу после ожога повышается в крови и печени содержание адреналина и норадреналина, причем, по данным Б. А. Саакова и соавт. [13], высокий уровень катехоламинов обусловлен преимущественно адреналином. Согласно данным Rennels a. Timmer [23], Н. И. Кочеткова, М. С. Серегина [6], у крыс спустя 3 часа после ожога содержание кортикостероидов повышается более чем в два раза, затем снижается и через двое суток нормализуется. Заслуживают также внимания исследования [11], кото-

рые свидетельствуют об изменениях в кининовой системе в период ожогового шока и токсемии.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что уже в ранние сроки ожоговой болезни нарушается функция печени. В связи с этим в одной из наших работ мы показали, что при экспериментальном ожоге вследствие повреждения гепатоцитов и их мембран у крыс наступают заметные сдвиги в активности органоспецифических ферментов печени—гистидазы и уроканиназы.

В настоящей работе приводятся данные об изменении в активности другого органоспецифического фермента печени—триптофанпирролазы.

Материал и методика

Опыты проводили на беспородных крысах-самках весом 120—140 г. Ожог III степени площадью 12—15% поверхности тела вызывали по методике, принятой нами и описанной в предыдущих наших работах [2, 8, 9].

Подопытных животных забивали сразу же после ожога, через один и три часа, а также спустя 1, 3, 7 и 15 дней после травмы. Параллельно проводили опыты на животных, которым после ожога вводили внутривенно витамин Е на Твин-80 (ФРГ) в количестве 10 мг/кг веса животного.

Активность триптофанпирролазы в печени определяли по методу Кпох [19] и рассчитывали при помощи калибровочной кривой, построенной по кинуренину (основание, Sigma, США) и выражали в $\mu\text{кмоль}$ кинуренина на 1 г сухой печени в час.

Результаты и обсуждение

Представленные данные являются средними из 10 опытов и подвергнуты статистической обработке. Как видно из данных табл. 1, у контрольной группы крыс активность фермента в печени составляет в среднем $10,8 \pm 0,31 \mu\text{кмоль}$ кинуренина, что несколько ниже как наших прежних данных [10], так и данных В. К. Рудзит [12], что, возможно, обусловлено сезонными колебаниями активности фермента [16]. Из табл. 1 видно, что у подопытных крыс сразу после ожога активность фермента значительно угнетается, однако через час она резко повышается и превышает исходный уровень на 32,4%. Спустя три часа активность фермента хотя и снижается, однако все еще продолжает оставаться выше исходного уровня. В последующие сроки активность фермента вновь колеблется в широких пределах. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительных колебаниях в активности триптофанпирролазы в печени при ожоговой травме.

Обнаруженные изменения несколько отличаются от сдвигов, которые были найдены нами [9] в активности гистидазы и уроканиназы в печени при ожоге.

Таблица 1

Активность триптофанпирролазы в печени крыс
при ожоговой травме

Условия опыта	Кинуренин, мкмоль на 1 г сухой печени/час	Изменение активности фермента в %
Контрольные крысы	10,8 ± 0,31	—
Сразу после ожога	7,89 ± 0,72 ($p < 0,02$)	—26,9
Через 1 час после ожога	14,3 ± 1,6 ($p < 0,05$)	+32,4
Через 3 ч. после ожога	13,56 ± 1,3 ($p < 0,01$)	+25,5
Через 1 день после ожога	8,9 ± 0,9 ($p < 0,05$)	—17,6
Через 3 дня после ожога	14,7 ± 2,1 ($p < 0,05$)	+36,1
Через 7 дней после ожога	7,27 ± 0,9 ($p < 0,05$)	—32,8
Через 15 дней после ожога	9,3 ± 1,24 ($p < 0,05$)	—13,9

Для интерпретации сдвигов в активности триптофанпирролазы при ожоговой травме мы нашли нужным привести некоторые сведения о триптофанпирролазе. Как известно, триптофанпирролаза, в отличие от гистидазы и урокиназазы, относится к «адаптивным» ферментам и подвергается заметным сдвигам под влиянием целого ряда индукторов, в том числе глюко- и особенно минералокортикоидов, а также адреналина и гистамина, содержание которых заметно колеблется в организме при различных сроках ожоговой травмы. Так, по данным Knox [21], Geschwind, Li [18], гистамин и адреналин являются положительными индукторами для триптофанпирролазы. Индуцибельность триптофанпирролазы в печени кортикостероидами установлена в ряде исследований [12, 14, 20, 22 и др.].

Установлено [3], что при ожоговой травме усиливается продукция глюко- и особенно минералокортикоидов и ослабляется их обмен, причем по мере увеличения тяжести термического поражения нарастает и степень гормональных сдвигов.

Мы допускаем, что колебания в активности триптофанпирролазы в различные сроки после ожоговой травмы обусловлены неравномерным поступлением в печень токсических продуктов, в том числе и липидных перекисей, а также кортикостероидов, содержание которых в организме колеблется в зависимости от течения и тяжести ожоговой травмы.

Обнаруженная нами высокая активность триптофанпирролазы в различные сроки ожоговой болезни подтверждается литературными данными [16].

Как известно, триптофанпирролаза является одним из ключевых ферментов в биосинтезе никотиновой кислоты. В связи с этим представляют интерес данные вышеуказанных авторов [16], которые пока-

зали, что при ожоговой травме значительно усиливается экскреция метаболитов никотиновой кислоты вследствие возрастания обмена триптофана до никотиновой кислоты. Одновременно показана коррекция между тяжестью ожоговой травмы и экскрецией метаболитов триптофана.

Большого внимания заслуживают также исследования [4], где установлены значительные колебания в содержании никотинамидных нуклеотидов в печени при термических ожогах. Показано, что в ранние сроки после травмы содержание общих нуклеотидов в печени снижается. В последующие дни их содержание несколько увеличивается и после повторного снижения вновь повышается до исходного уровня в более поздние сроки. Любопытно, что, по данным автора, низкое содержание дифосфопиридиновых нуклеотидов обусловлено преимущественно уменьшением концентрации их окисленных форм, что отражается в уменьшении величин отношения НАД/НАД·Н, в то время как соотношение НАДФ/НАДФ·Н существенно увеличивается.

Известно, что в организме НАДФ·Н₂ в основном образуется в пентозном цикле. В связи с этим низкое содержание НАДФ·Н₂ несколько не согласуется с данными, которые имеются в литературе в отношении глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, активность которых в печени высокая почти во все сроки после ожоговой травмы [2]. Некоторую активацию пентозного цикла при ожоговой травме наблюдал также Р. И. Лифшиц [7].

Таблица 2

Активность триптофанпирролазы в печени крыс при ожоговой травме + α -токоферилацетат 1 мг/100 г веса

Время после травмы	Киуренин, мк.мо.л на 1 г сухой печени/ч	Изменение активности фермента в %
Контрольные крысы	10,8 $\pm$ 0,31	—
Сразу после ожога	14,95 $\pm$ 1,3 ($p < 0,001$)	+38,4
Через 1 ч. после ожога	13,7 $\pm$ 1,5 ($p < 0,001$)	+26,8
Через 3 ч. после ожога	15,69 $\pm$ 1,1 ($p < 0,001$)	+45,2
Через 1 день после ожога	12,07 $\pm$ 0,59 ($p < 0,05$)	+11,7
Через 3 дня после ожога	17,9 $\pm$ 0,58 ($p < 0,001$)	+65,7
Через 7 дней после ожога	6,72 $\pm$ 0,3 ($p < 0,001$)	-37,8
Через 15 дней после ожога	12,3 $\pm$ 1,16 ($p < 0,05$)	+13,8

Во второй серии опытов ожоговая травма у крыс сочеталась с введением α -токоферилацетата. Как видно из данных табл. 2, у этой группы крыс при внутрибрюшинном введении α -токоферилацетата сразу после ожога активность триптофанпирролазы не угнетается, как это наблюдалось при ожоге без витамина Е, а, наоборот, повышается на

38,4% и продолжает оставаться первые три часа выше исходного уровня на 45%. Через день активность фермента хотя и снижается, однако все еще остается выше исходного уровня. В последующие сроки активность фермента колеблется в более широких пределах. Так, через трое суток после ожога активность фермента резко повышается (65,7%), затем на 7-й день снижается ниже исходного уровня (37,8%) и на 15-й день после ожога вновь превышает исходный уровень.

Таблица 3

Влияние α -токоферилацетата (10 мг/100 г веса) на активность триптофанпирролазы в печени интактных крыс

Условия опыта	Кинуренин, мкмоль на 1 г сухой печени/ч	Изменение активности фермента в %
Контрольные крысы	10,8±0,31 (n=18)	—
Контрольные крысы + витамин Е через день	12,3±1,04 (n=10) (p>0,05)	+13,8
Через 3 дня	6,89±0,42 (n=10) p<0,001	-36,2
Через 7 дней	9,58±0,7 (n=10) p<0,005	-11,8
Через 15 дней	7,47±0,39 (n=10) p<0,001	-30,9

Как видно из данных табл. 3, большие дозы α -токоферилацетата (10 мг/100 г веса) при внутрибрюшинном введении интактным крысам вызывают угнетение активности триптофанпирролазы в печени.

Кафедра биохимии Ереванского мед. института

Поступила 2/III 1978 г.

Վ. Գ. ՄԵԹԱՐՅԱՆ, Լ. Մ. ՄԵԺԼՈՒՄՅԱՆ, Մ. Ի. ԱՂԱԶԱՆՈՎ

Ե ՎԻՏԱՄԻՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՅԱՐԴԻ ՏՐԻՊՏՈՖԱՆՊԻՐՐՈԼԱԶՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱՅՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Այրվածքների ժամանակ տրիպտոֆանպիրոլազայի ակտիվությունը լյարդում ենթարկվում է ֆազային փոփոխությունների: Այրվածքից անմիջապես հետո ֆերմենտի ակտիվությունը կտրուկ իջնում է, այնուհետև նշանակալից չափով բարձրանում և մեկ ժամ հետո գերազանցում է նախնական մակարդակը 32,4%-ով: Այրվածքից 3 ժամ հետո, չնայած նրա ակտիվությունը իջնում է, սակայն նախնական մակարդակից բարձր է 25,5%-ով: Հետագա շրջաններում ֆերմենտի ակտիվությունը նորից տատանվում է լայն սահմաններում: α -տոկոֆերիլացետատի ներդրումային ներարկումից տրիպտոֆանպիրոլազայի ակտիվությունը լյարդում փորձի բոլոր շրջաններում, բացառությամբ 7-րդ օրվա, բարձր է և ստուգիչ մակարդակի համեմատությամբ կազմում է 11,7—65,7%:

EFFECT OF VITAMIN E ON THE ACTIVITY OF TRYPTOPHAN PYRROLASE IN THE LIVER OF RATS WITH A BURN TRAUMA

The activity of tryptophanpyrrolase in the liver of rats with a burn trauma undergoes phase changes. In intraperitoneal induction of α -tocopherilacetat the activity of tryptophanpyrrolase in the liver of rats in all the periods of the experiment, with the exception of the 7-th day, is higher than the control level.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М. И., Мхитарян В. Г., Мелик-Агаян Е. А. Третий Всесоюзный биохим. съезд. Рефераты научных сообщений. Рига, 1974, 1, стр. 242.
2. Агаджанов М. И., Семерджян Л. В., Мхитарян В. Г. Ж. exper. и клинич. мед., АН Арм. ССР, 1977, XVII, 3, стр. 8.
3. Давыдов В. В., Катруженко Р. Н., Конвиссер М. Х. Вестн. хирургии, 1977, 118, 4, стр. 101.
4. Вальдман Б. М. В кн.: Вопр. биохимии ожоговой травмы (под ред. Р. И. Лифшица). Челябинск, 1975, стр. 84.
5. Заец Т. Л. Автореферат докт. дисс. М., 1969.
6. Кочетков Н. И., Серегин М. С. Пятая научная конф. по проблеме ожогов, т. 1. Л., 1967, стр. 171.
7. Лифшиц Р. И. В кн.: Вопросы ожоговой травмы (под ред. Р. И. Лифшица). Челябинск, 1973, стр. 126.
8. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаян Е. А. Ж. exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1975, XV, 1, стр. 3.
9. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Межлумян Л. М. Ж. exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1977, XVII, 2, стр. 16.
10. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М. Ж. exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1976, XVII, 2, стр. 3.
11. Пасхина Т. С., Нартикова В. Ф., Доценко В. А. и др. Вопр. мед. химии, 1976, XXII, 5, стр. 696.
12. Рудзит В. К. В кн.: Триптофан. Л., 1973, стр. 95.
13. Сааков Б. А., Булочкин Е. Д., Еремина С. А., В кн.: Механизмы некоторых патологических процессов. Ростов/Дон, 1967, 1, стр. 287.
14. Самсонова М. Л. Вопр. мед. химии, 1973, XIX, стр. 148.
15. Altman K., Greengard O. J. Clin. Invest., 1966, 45, 1527.
16. Barlow G. B., Suttonjudith L., Wilkinson A. W. Clin. chim acta, 1977, 75, 2, 337.
17. Braldman J. P., Rose D. P. Endocrinology, 1971, 89, 1250.
18. Geschwind I. I., Li C. H. Nature, 1953, 172, 732.
19. Knox W. E. In: Methods in Enzymology. Ed. C. P. Clowic a. N. O. Kaplan, New York, 1955, 2, 242.
20. Knox W. E., Auerbach V. H. J. Biol. chem., 1955, 214, 307.
21. Knox W. E. Brit J. exp. Path., 1951, 32, 462.
22. Lee N. D., Baltz B. E. Endocrinology, 1962, 70, 84.
23. Rennels E. a. Timmer R. First Intern. Congress on research. in burns. Maryland 1960, Oxford, 1962, 152.