

Л. М. МЕЖЛУМЯН

## ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЯ И ПАРАТГОРМОНА НА АКТИВНОСТЬ ТРИПТОФАНПИРРОЛАЗЫ ПЕЧЕНИ КРЫС

Изучена активность триптофанпирролазы в печени крыс при гипопаратиреозе, а также влияние на нее паратгормона и кальция. Показано, что при гипопаратиреозе активность триптофанпирролазы печени снижается, при введении кальция она значительно повышается, при этом паратгормон заметного влияния на нее не оказывает.

У интактных крыс кальций в опытах *in vivo* и *in vitro* приводит к повышению активности фермента. Паратгормон при этом вызывает противоположный эффект.

Известно, что при гипопаратиреозе, наряду с поражением печени и выбросом в кровяное русло гистидазы и уроканиназы, развивается также гипоксия [6, 9].

Эти данные позволяют предположить о возможном изменении активности другого органоспецифического фермента печени—триптофанпирролазы, которая относится к геминовым ферментам и активна лишь в присутствии кислорода [20]. В ряде работ показана зависимость активности триптофанпирролазы от времени года и пола животных, характера питания, температуры окружающей среды, воздействия химических веществ [2, 3, 5, 7, 10, 12, 17, 19] и т. п. Интересные исследования посвящены гормональной регуляции активности указанного фермента. По данным Кнох а. Auerbach [14], Lee а. Baltz [15], В. Г. Голотина и др. [4], удаление у животных надпочечников приводит к понижению активности фермента, которая с введением кортизона повышается [14, 15]. Chiancone [11] обнаружил понижение активности фермента в печени тиреоидэктомированных крыс. Однако, по данным Ж. И. Аюпяна [1], ни введение тироксина, ни удаление щитовидной железы не оказывает заметного влияния на активность триптофанпирролазы.

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью изучить при гипопаратиреозе активность триптофанпирролазы, а также влияние паратгормона и кальция на эту активность в условиях опытов *in vivo* и *in vitro*, что дало бы возможность судить о влиянии паратгормона и кальция на активность триптофанпирролазы, а также о функциональном состоянии печени.

## Материал и методика

Исследования проводились на 5 группах белых крыс-самцов весом 150—200 г, содержащихся на обычном рационе вивария. В I контрольную группу были включены интактные крысы; во II—крысы с гипопаратиреозом, полученным путем хирургического удаления околощитовидных желез; в III и IV группах находились паратиреопривные крысы, половине из которых п/к вводили паратгормон из расчета 0,01 ед. на 100 г веса животного, а остальным в/в—0,05 мл 10% раствора хлористого кальция; в V группе были интактные крысы, которым вводили те же дозы паратгормона и кальция.

О степени развития гипопаратиреоза судили по снижению содержания кальция в сыворотке крови, определяемому фотометрически. Активность триптофанпирролазы определяли в гомогенате печени по методу Кпох [13] и выражали в количествах кинуренина в  $\mu\text{кмоль/г}$  влажной ткани/час.

Исследования проводили в различные сроки после удаления околощитовидных желез (4, 8, 14 и 30-й дни).

## Результаты исследования

Результаты статистически обработанных данных приведены в таблицах. Как видно из табл. 1, у контрольных крыс активность трипто-

Таблица 1

Триптофанпирролазная активность в печени крыс при гипопаратиреозе

Сроки после удаления желез (в днях)	Количество кальция в крови в $\text{мг}\%$	% снижения	Активность фермента в $\mu\text{кмоль/г}$ час кинуренина	% снижения
Контроль	$8,86 \pm 0,4$ ( $n=14$ )		$3,02 \pm 0,21$ ( $n=11$ )	
4-й	$6,57 \pm 0,97$ $p > 0,05$ ( $n=6$ )	26,0	$2,56 \pm 0,097$ $p > 0,05$ ( $n=6$ )	15,4
8-й	$5,27 \pm 0,7$ $p < 0,01$ ( $n=7$ )	40,8	$1,4 \pm 0,11$ $p < 0,001$ ( $n=7$ )	54,0
14-й	$4,7 \pm 0,5$ $p < 0,001$ ( $n=6$ )	47,0	$1,21 \pm 0,11$ $p < 0,001$ ( $n=6$ )	63,3
30-й	$5,3 \pm 0,97$ $p < 0,05$ ( $n=6$ )	38,0	$2,28 \pm 0,09$ $p < 0,05$ ( $n=6$ )	24,6

фанпирролазы в печени составляет в среднем  $3,02 \mu\text{кмоль/г}$  ткани/час, что совпадает с данными В. К. Рудзит [8] и несколько расходится с результатами Braidman [10] и Ж. И. Акопяна [1], что можно

объяснить адаптативными свойствами фермента. У крыс с гипопаратиреозом сдвиги в активности фермента проявляются на 4-й день после удаления желез, значительно возрастая к 8 и 14-му дню и снижаясь к 30-му дню. Так, на 4-й день после удаления желез активность триптофанпирролазы в печени крыс в среднем составляет 2,56 мкмоль/г/час, что ниже контрольного уровня на 15,4%. На 8 и 14-й день активность фермента ниже контроля на 54 и 63,3%, составляя в среднем соответственно 1,4 и 1,21 мкмоль/г/час. На 30-й день после удаления желез активность триптофанпирролазы в среднем составляет 2,28 мкмоль/г/час, что ниже контроля на 24,6%.

Обнаруженное при гипопаратиреозе изменение активности фермента послужило основанием для выяснения ее зависимости от уровня паратормона и кальция в условиях опытов *in vivo* и *in vitro*.

С этой целью на фоне гипопаратиреоза при концентрации кальция в сыворотке крови крыс, равной в среднем 4,48 мг%, части животных вводили л/к паратормон, а остальным—в/в хлористый кальций. Исследование проведено на 8-й день после ежедневного введения паратормона и через 3,5 часа после однократного введения хлористого кальция.

Результаты этих исследований приведены в табл. 2. Как видно из таблицы, у крыс с гипопаратиреозом, которым в/в вводили кальций, ак-

Таблица 2

Влияние кальция на триптофанпирролазную активность в печени крыс *in vivo*

Группы животных	Количество кальция в крови в мг%	% изменения	Активность фермента в мкмоль/г/час кинуренина	% изменения
Контроль	9,36±0,19 (n=6)		2,7±0,09 (n=6)	
Гипопаратиреоз	4,45±0,13 p<0,001 (n=6)	-52,5	1,92±0,11 p<0,01 (n=6)	-29,0
Гипопаратиреоз+ +кальций	6,91±0,23 p<0,001 (n=6)	-26,2	4,5±0,4 p<0,001 (n=6)	+36,0
Контроль+кальций	10,4±0,7 (n=6)	+11,0	4,81±0,53 p<0,02 (n=6)	+80,0

тивность фермента в печени повышается, устанавливаясь на новом, более высоком уровне по сравнению с контролем, составляя в среднем 4,5 мкмоль/г/час кинуренина. Подобная картина наблюдалась у интактных крыс при введении кальция в опытах *in vivo* и *in vitro* (табл. 4).

Таким образом, как у паратиреопривных, так и у интактных животных введение кальция в условиях опытов *in vivo* и *in vitro* вызывает активацию фермента в гомогенате печени, что говорит о непосредственном влиянии кальция на активность триптофанпирролазы. Интересные

данные получены при воздействии паратгормона. Как видно из табл. 3, введение крысам с гипопаратиреозом паратиреоидина в дозе 0,01 ед. на 100 г веса животного приводит к незначительным сдвигам в активности фермента, характеризующимся слабой тенденцией к ее нормализа-

Таблица 3

Влияние паратгормона на триптофанпирролазную активность в печени крыс

Группы животных	Количество кальция в крови в мг <sup>2</sup> /о	% изменения	Активность фермента в мкмоль/г/час кинуруенина	% изменения
Контроль	9,36±0,19 (n=6)		2,7±0,09 (n=6)	
Гипопаратиреоз	4,48±0,44 p<0,01 (n=6)	-52,2	1,9±0,11 p<0,01 (n=10)	-30,0
Гипопаратиреоз+гормон	5,94±0,32 p<0,001 (n=6)	-36,6	2,1±0,07 p<0,01 (n=11)	-22,0
Контроль+гормон	9,42±0,6 (n=10)	+0,6	1,2±0,06 p<0,001 (n=10)	-55,8

ции. Так, через 8 дней после введения гормона активность триптофанпирролазы в печени в среднем составляет 2,1 мкмоль/г/час и превышает опытный уровень лишь на 10,5%. Введение же паратгормона интактным животным приводит к понижению активности фермента более чем в 2 раза по сравнению с контролем (табл. 4).

Подобная картина наблюдалась нами и в условиях опытов *in vitro*, при которых добавление паратгормона в дозе 0,007 ед. на мл гомогената печени вызывало достоверное снижение активности фермента (табл. 4).

Таблица 4

Влияние кальция и паратгормона на активность триптофанпирролазы в условиях *in vitro*

Пробы	Активность фермента в мкмоль/г/час кинуруенина	% изменения
Контроль	2,7±0,09 (n=6)	
Контроль+гормон	2,44±0,05 p<0,05 (n=6)	-10,0
Контроль	2,67±0,08 (n=6)	
Контроль+кальций	3,01±0,1 p<0,05 (n=6)	+12,0

Таким образом, у интактных крыс как в опытах *in vivo*, так и *in vitro* паратгормон приводит к понижению активности триптофанпирролазы. Противоречивость данных, полученных нами при гипопаратиреозе и при исследовании эффектов паратгормона у интактных крыс в опытах *in vivo* и *in vitro*, по всей вероятности, можно объяснить нарушением при гипопаратиреозе биосинтеза гема вследствие дефицита витамина Е [17], наблюдающегося при избытке липидной пероксидации [6]. С другой стороны, низкая активность фермента может быть следствием гипоксии и гипокальциемии [9].

ЦНИЛ / Ереванского медицинского  
института

Поступила 21/IV 1979 г.

Լ. Մ. ՄԵՃԼՈՒՄՅԱՆ

ՊԱՐԱՏՀՈՐՄՈՆԻ ԵՎ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՏՐԻՊՏՈՆՖԱՆՊԻՐՐՈԼԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱՌՆՅՆՆԵՐԻ ԼՅԱՐԴՈՒՄ

Ուսումնասիրվել է տրիպտոֆանպիրրոլազայի ակտիվությունը սպիտակ առնետների լյարդում, ինչպես նաև պարատհորմոնի և կալցիումի դերը ֆերմենտի ակտիվության վրա *in vivo* և *in vitro* փորձերի պայմաններում:

Պարզվել է, որ հիպոպարաթիրեոզի ժամանակ կենդանիների լյարդում տրիպտոֆանպիրրոլազայի ակտիվությունը իջնում է, որը նշանակալից չափով բարձրանում է կալցիումի ներարկումներից հետո, իսկ պարատհորմոնը չի ցուցաբերում էական ազդեցություն ֆերմենտի ակտիվության վրա:

Ինտակտ կենդանիների մոտ կալցիումի ներարկումները *in vivo* և *in vitro* փորձերի պայմաններում բերում են ֆերմենտի ակտիվության նշանակալից բարձրացման: Այդ նույն պայմաններում պարատհորմոնը ցուցաբերում է հակառակ արդյունք:

Հիպոպարաթիրեոզի պայմաններում օրգանոսպեցիֆիկ ֆերմենտ՝ տրիպտոֆանպիրրոլազայի ակտիվության փոփոխությունը համարվում է լյարդի վնասման նոր ապացույց:

L. M. MEZHLUMIAN

EFFECT OF CALCIUM AND PARATHORMONE ON THE ACTIVITY  
OF TRYPTOPHAN PYRROLASE IN THE RAT LIVER

The activity of tryptophan pyrrolase in the rat liver in hypoparathyrosis and the influence of parathormone and calcium on it were studied.

It is shown, that in parathyrosis the activity of tryptophan pyrrolase in the liver decreases, in administration of calcium it rises, while parathormone does not have any effect on it. In intact animals in experiments *in vivo* and *in vitro* calcium brings to intensification of the ferment activity. Parathormone in this case has a contrary effect.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аюбян Ж. И. *Вопр. биохимии мозга* (Ереван), 1966, т. 2, стр. 50.
2. Баяндуров В. Г. Автореф. канд. дисс. Ереван, 1975.
3. Великодворская Р. А. *Вопр. мед. химии*, 1957, т. 3, стр. 293.
4. Голотина В. Г., Бердышев Г. Д., Брехман И. И. *Тр. биол. почв. ин-та Дальневост. научн. центра АН СССР, Владивосток*, 1973, 13, стр. 146.
5. Кузин А. М., Мельникова С. К. *Радиобиология*, 1967, т. 7, вып. 1, стр. 37.
6. Межлумян Л. М., Худавердян Д. Н. *Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР*, 1977, 5, стр. 29.
7. Попов П. Г., Анков В. К. *Радиобиология*, 1967, 7, стр. 37.
8. Рудзит В. К. *Триптофан*. Л., 1973.
9. Худавердян Д. Н., Арируни Г. Г. *Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР*, 1978, 1, стр. 36.
10. Braidman J. P. *Endocrinology*, 1971, 89, 1250.
11. Chiancone F. M. *Ital. J. Biochem.* 1964, 13, 7.
12. Francesoni R., Manger M. *Experimentia*, 1974, 30, 233.
13. Knox W. E. *Methods in Enzymology* Ed. Colonic Kaplan. New-York, 1955, 2, 242.
14. Knox W. E., Auerbach A. J. *Biol. Chem.*, 1955, 214, 307.
15. Lee N. D., Baltz B. E. *Endocrinology*, 1962, 70, 24.
16. Maki Yoshitake, Tanaca Shoro *Реф. Биохим.* 1970, 17, 1655.
17. Nair P. P. *Acad. Sci.* 1972, 203, 53.
18. Sitarama V., Ramasarma T. *Biochem. a. Biophys. Res. Commons*, 1974, 59, 2, 578.
19. Streffan Ch. Langendorf H. *Inter. J. Rad. Biol.* 1966, 11, 455.
20. Tanaca T., Knox W. E. *J. Biol. Chem.* 1959, 234, 1162.