

Cu, Co) are performed in the acute experiments in cats, rats, mice, chicken embryos and human blood.

A stable hypotensive effect in combination with decrease of carotid arterial blood flow and increase of blood viscosity have been established in cats under the influence of all investigated porphyrins (10mg/kg). The increase of the arterial P_{O_2} for Zn and Cu derivatives has been found.

The data on the profound analgetic effect of all investigated porphyrins in mice are reported. The investigated compounds provide possibility for designing new antihypertensive drugs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бороян Р. Г. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1977, 5, с. 36.
2. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
3. Карапетян А. Е., Геворкян Р. А., Манукян Г. А., Львов М. В. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 9, с. 124.
4. Черненко О. В., Сухин Г. М., Ярцев Е. И. Тез. докл. IV Всесоюзной конф. по химии и применению порфиринов. Ереван, 1984, с. 230.
5. Born G. V. Nature, 1962, 194, 9, 927.
6. Eagle H. Science, N. Y., 1955, 122, 501.
7. Little R. G., Anton J. A., Loach P. A., Ibers J. A. J. Heterocycl. Chem., 1975, 12, 2, 343.
8. Schmidt-Schönbein H. Eur. Neurol., 1983, 22, 1, 2.

УДК 615.361.63—06

С. А. ХАЧАТРЯН, М. Е. МАРТИРОСЯН

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ АНДРОГЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Приведены данные о подавлении уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах и печени крыс после кастрации. При этом в крови и органах (мозг, печень) значительно повышается активность супероксиддисмутазы. Сделан вывод об участии мужских половых гормонов в регуляции ПОЛ.

Во всех биологических мембранах непрерывно протекают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Образующиеся при этом продукты липоперекисления принимают участие в нормальной жизнедеятельности клетки, влияя на проницаемость мембранных структур, активность встроенных в мембраны ферментов, рецепцию гормонов. Но если в норме эти процессы строго лимитированы регулирующими системами, то при воздействии на организм различных стрессорных факторов они значительно усиливаются [1, 6, 7, 8, 10, 11, 12]. Избыточная липидная перекисная реакция играет важную патогенетическую роль в развитии при этом патологических реакций из-за высокой токсичности и избирательного действия липидных перекисей в отношении клеточных и субклеточных мембран. Поэтому выявление механизмов регуляции ПОЛ является актуальной задачей с точки зрения разработки новых путей патогенетической терапии различных патологических состояний, сопровождающихся усилением ПОЛ.

Несмотря на многочисленные исследования по изучению ПОЛ, почти нет данных об участии половых гормонов в регуляции этих процессов. В этом аспекте представляет интерес изучение взаимосвязи интенсивности липидной перекисидации и состояния антирадикальной защиты клетки при андрогенной недостаточности.

Материал и методы

Опыты поставлены на молодых половозрелых белых крысах-самцах массой 140—200 г. Животные забивались на 30, 60, 90, 120 и 150-й дни после двусторонней хирургической кастрации. Содержание липидных перекисей в суспензии эритроцитов и в гомогенатах печени и головного мозга определяли по уровню одного из конечных продуктов перекисного окисления—малонового диальдегида (МДА). МДА при высокой температуре и кислом pH образует с тиобарбитуровой кислотой окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 535 нм [13]. Предварительную обработку эритроцитов проводили по методу В. И. Бенисович и Л. И. Идельсон [3]. При исследовании аскорбат-зависимого перекисного окисления инкубационная среда содержала 0,3 мл 40 мМ Трис-НСI (pH=7,4), 0,3 мл 0,8 мМ аскорбата, 0,3 мл $12 \cdot 10^{-6}$ М соли Мора; в случае НАДФН-зависимого ПОЛ—0,3 мл $2 \cdot 10^{-4}$ М пироглутамата натрия, 0,3 мл $12 \cdot 10^{-6}$ М соли Мора, 0,3 мл 1 мМ НАДФН. В обоих случаях добавлялось по 0,1 мл гомогената. Содержание липидных перекисей выражали в мкМ МДА на г ткани. Для расчета использовали коэффициент молярной экстинкции— $1,56 \cdot 10^5 \text{ М}^{-1} \text{ см}^{-1}$ [14]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модели феназинметасульфат-НАДФН-нитротетразолий синий. Пробы спектрофотометрировали при 535 нм. За единицу активности СОД принимали такое количество ее раствора, которое при добавлении к модельной системе, генерирующей супероксидный анион, подавляет ее генерацию на 50% [16]. Пересчет единиц активности производили на мг белка гомогената. Содержание белка определяли по методу Lowry [15].

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что андрогенная недостаточность приводит к значительному снижению интенсивности перекисного окисления липидов. Так, содержание МДА в суспензии эритроцитов на 30-й день после кастрации уменьшается на 7,1%, на 120-й день—на 22%, на 150-й день—на 16,4% (рис. 1).

Изучение аскорбат- и НАДФН-зависимого перекисного окисления (АЗП и НЗП) в гомогенатах головного мозга и печени обнаружило сезонную обусловленность интенсивности процесса: весной и осенью ПОЛ протекает интенсивнее, чем зимой. Обращает на себя внимание и тот факт, что перекисное окисление липидов в печени идет интенсивнее, чем в головном мозге [рис. 2].

При андрогенной недостаточности наблюдается уменьшение содержания липидных перекисей в печени. Незначительная тенденция к сни-

жению липидной пероксидации в мозге носит недостоверный характер. В печени же наблюдается значительное угнетение и ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов. Так, на 30-й день после кастрации АЗП и НЗП снижаются соответственно на 5,8 и 6,7%, а на 120-й день—на 33 и 27,5%.

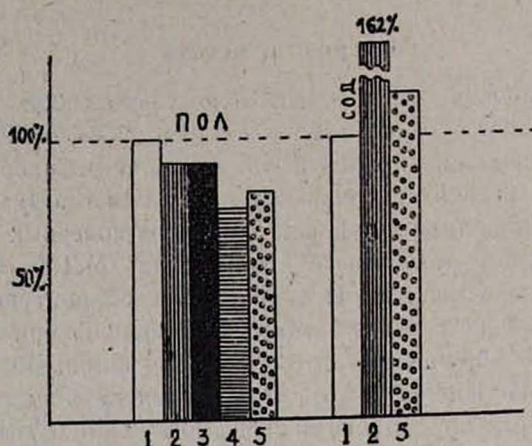


Рис. 1. Динамика изменений перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности супероксиддисмутазы (СОД) в суспензии эритроцитов крыс-самцов в разные сроки после кастрации (в процентах к контролю). 1—контрольные крысы, 2—5—кастрированные крысы (30, 60, 120 и 150-й дни после кастрации соответственно).

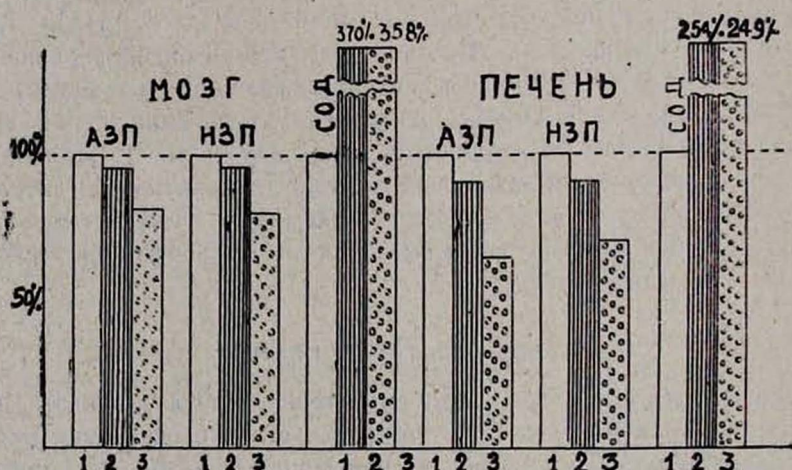


Рис. 2. Динамика изменений перекисного окисления липидов (АЗП и НЗП) и активности супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенатах головного мозга и печени крыс-самцов в разные сроки после кастрации (в процентах к контролю) 1—контрольные крысы, 2—3—кастрированные крысы (30, 120 и 150-й дни после кастрации соответственно).

Определенный интерес представляло изучение взаимосвязи интенсивности процесса липидной пероксидации и состояния антирадикальной защиты клетки при андрогенной недостаточности. Исследования показали, что в крови и в органах значительно повышается активность СОД, превышая контрольную в 1,6—3,7 раза, т. е. установлен

параллелизм между изменением в содержании продуктов перекисного окисления липидов и активностью фермента. Эти данные свидетельствуют о том, что уменьшение продуктов перекисного окисления связано с нарушением их образования, генерирования.

Каков механизм угнетения липидной перекисидации при андрогенной недостаточности? Подавление образования перекисей и продуктов перекисного окисления липидов может быть обусловлено несколькими причинами: изменением концентрации активаторов перекисного окисления, например, ионов негеминового железа, кислорода; изменением степени ненасыщенности липидов или изменением содержания антиоксидантов.

Известно, что кислород является своеобразным регулятором процессов переокисления в клетке. Повышение концентрации кислорода в цитоплазме способствует развитию в ней реакций перекисного окисления, следовательно, понижение уровня кислорода в ткани приведет к снижению скорости перекисного окисления липидов. А кастрация приводит к снижению потребления кислорода тканями, следовательно, концентрация кислорода в цитоплазме понижается, что и приводит, видимо, к угнетению липидной перекисидации. Кроме того, согласно нашим данным, кастрация приводит к уменьшению содержания железа и увеличению содержания лития в крови, что тоже может быть причиной угнетения ПОЛ. С другой стороны, при андрогенной недостаточности повышается антиокислительная активность тканей, что может быть связано с нейроэндокринной перестройкой организма, в частности, с увеличением гормонов коры надпочечников [6].

К каким последствиям может привести снижение интенсивности липопереокисления при андрогенной недостаточности?

Угнетение перекисного окисления липидов прежде всего приведет к изменению их состава в клеточных мембранах. Следствием замедления выхода наиболее легкоокисляемых липидов будет обогащение липидов мембран этими фракциями (фосфатидилсерином и фосфатидилинозитом). Количество сфингомиелина будет уменьшаться. А изменение относительного состава фосфолипидов мембран, в свою очередь, приведет к изменению их микровязкости и повлияет на структурные перестройки в мембранах. Результатом этого будет усиление или ослабление метаболической активности белков-ферментов, включенных в мембрану. Изменение состава липидов оказывает влияние на соотношение скоростей тех ферментативных реакций, для которых эти липиды являются факторами или кофакторами [4, 5]. Этим и объясняем мы наблюдаемое после кастрации значительное угнетение активности глюкозо-6-фосфатазы—этого липидзависимого микросомального фермента печени [9].

Литературные данные свидетельствуют о том, что перекисные продукты, образующиеся в липидах хроматина, способствуют увеличению его матричной активности, влияют на скорость синтеза ДНК [2]. Правоммерно предположить, что угнетение липидной перекисидации при андрогенной недостаточности приведет к угнетению процессов транскрипции и трансляции, следствием чего будет нарушение синтеза белков. Видимо, этот механизм играет немаловажную роль в нарушении синтеза

белка, отмечаемого при андрогенной недостаточности большинством исследователей.

Кроме того, угнетение НАДФН-зависимого перекисления не исключает переключения НАДФН на путь синтеза жирных кислот, что, видимо, и усиливает липогенез.

Полученные данные бесспорно свидетельствуют об участии мужских половых гормонов в регуляции ПОЛ.

Кафедра патологической
физиологии Ереванского
медицинского института

Поступила 26/IX 1986 г.

Ս. Հ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Մ. Ե. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ

ԱՌՐՈՊԵՐԻ ԳԵՐՈՔՍԻԴԱՑՈՒՄԸ ԱՆԴՐՈԳԵՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Պարզված է, որ երիտասարդ արու առնետների մոտ անդրոգեն անբավարարությունը հանգեցնում է ճարպերի գերօքսիդացման ուժգնության իջեցմանը էրիթրոցիտների կախով և լյարդում: Այդ նույն պայմաններում արյան մեջ և օրգաններում (ուղեղ, լյարդ) նկատելիորեն բարձրանում է սուպերօքսիդի-մուտազի ակտիվությունը:

S. A. KHACHATRIAN, M. Ye. MARTIROSSIAN

LIPIDS PEROXIDE OXYDATION IN ANDROGENOUS INSUFFICIENCY

The data on the inhibition of lipids peroxide oxidation (LPO) in erythrocytes and liver of the rats after castration are brought in the article.

In the blood and organs (brain, liver) it is observed significant increase of superoxiddismutase activity.

The conclusion is drawn about the participation of the male sexual organs in the regulation of LPO.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М. И. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1977, XVII, 5, с. 68.
2. Алесенко А. В. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981, с. 3.
3. Бенисовиц В. И., Идельсон Л. И. Вопр. мед. химии, 1973, 19, 6, с. 596.
4. Бурлакова Е. Б. В кн.: Липиды, структура, биосинтез превращения и функции. М., 1977, с. 16.
5. Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочнича Е. М., Пальмина Н. П., Храпова Н. Г. В кн.: Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественных опухолях М., 1975, с. 193.
6. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
7. Воскресенский О. Н. В кн.: Третий Всесоюзный биох. съезд. Рефераты научных сообщений, т. 2. Рига, 1974, с. 277.
8. Ланкин В. З., Поляков В. М., Гуревич С. М. В кн.: Липиды, структура, биосинтез, превращения и функции. М., 1977, с. 28.
9. Мартиросян М. Е. В кн.: Современные проблемы патологической физиологии. Ереван, 1985, с. 113.

10. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А. В кн.: Третий Всесоюзный биох. съезд. Рефераты научных сообщений, т. 2. Рига, 1974, с. 242.
11. Тарусов Б. Н. Первичные процессы лучевого поражения. М., 1962.
12. Хачатрян С. А., Карагезян К. Г., Овакимян С. С., Казарян А. А., Папаян А. А., Чухаджян С. А. В кн.: Материалы III Всесоюзного съезда патофизиологов. Тбилиси, 1982, с. 302.
13. Biery L. L., Anderson A. Arch. Biochem. Biophys., 1960, 30, 105.
14. Hochstheirn P., Ernster L. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1963, 12, 388.
15. Lowry O. H., Rosebrough N. S., Farria A. L., Randall R. R. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
16. Morimitsu, Nishihimi N., Appaji, Rao, Imenio Jagi. Biochem., Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 3, 849.

УДК 615.276

Л. А. МАТИНЯН, Х. О. НАГАПЕТЯН, С. С. АМИРЯН, В. С. МИРЗОЯН,
Ш. В. ГРИГОРЯН, С. Р. МКРТЧЯН

ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАДИНАМОФОРЕЗА ПАПАИНА ИЗ СРЕДЫ НЕВОДНОГО РАСТВОРИТЕЛЯ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА (ДИМЕКСИД, ДМСО)

Изучена возможность проникновения папаина через неповрежденную кожу экспериментальных животных в условиях диадинамофореза. Достоверно показано, что димексид способствует резкому улучшению пенетрации папаина в толщу кожи и глублежащие ткани, приводя к значительному возрастанию концентрации папаина в глубоких слоях кожи.

В предыдущих наших исследованиях было показано, что растительный протеолитический энзимный препарат папаин под воздействием диадинамических токов (ДДТ) не разрушается, продолжительное время сохраняет активность и достаточно легко переносится через биологическую мембрану [3]. Эти данные послужили основанием для проведения экспериментальных исследований на животных по изучению глубины проникновения папаина в толщу кожи и подкожные ткани под воздействием ДДТ. Экспериментальные исследования показали, что папаин под воздействием ДДТ свободно проникает в толщу кожи и подкожные ткани до 2 мм и более продолжительное время сохраняет энзимативную активность, что указывает на перспективность применения папаина и других протеолитических энзимов посредством диадинамофореза (ДДФ) [3]. В наших исследованиях в качестве растворителя папаина использовали физиологический раствор. Однако в литературе имеются сообщения о том, что в качестве растворителя лекарств для электрофореза с целью ускорения их проникновения в толщу кожи и глублежащие ткани можно использовать и неводные растворители [2, 4]. Из большой группы неводных растворителей мы использовали димексид (ДМСО), который является биполярным растворителем, практически нетоксичен и обладает большой способностью проникать через неповрежденную кожу. Особенно ценным свойством димексида является способность транспортировать растворенные в нем вещества. Одновременно этот препарат обладает анальгезирующими, противовоспалительными свойствами, что делает его применение более це-