ЛИТЕРАТУРА

1. *Араратян Э. А. Ж.* экспер. и клин. мед. АН АрмССР 1981, XXI, 5, с. 482.
2. *Гукасов В. М., Федоров В. К.* Труды 2-го московского мед. ин-та, в. 1. М., 1977, с. 72.
3. *Каган В. Е., Сербинова Е. А., Минин А. А.* и др. Биохимия, 1985, 50, 6, с. 986.
4. *Карузина И. И., Арчаков А. И.* В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 49.
5. *Каган А. Х., Кудрин А. И., Николаев С. М.* В кн.: Свободно-радикальное окисление в норме и патологии. М., 1978, с. 71.
6. *Ланкин В. З., Гуревич С. М., Бурлакова Е. Б.* В сб.: Биоантиокислители. М., 1975, с. 73.
7. *Меерсон Ф. З.* Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
8. *Меерсон Ф. З., Каган В. Е., Архименко Ю. В.* Кардиол., 1981, 12, с. 55.
9. *Мхитарян В. Г., Араратян Э. А., Микаелян Э. М., Мелконян М. М.* Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1977, XVII, 5, с. 13.
10. *Стальная И. Д.* В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 49.
11. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 49.
12. *Alguist R. P.* Trends Pharmacol. Sci., 1979, 1, 16.
13. *Bidlack W. R., Tappel A. L.* Lipids, 1973, 8, 177.
14. *Fong K. L., McCay P. B., Poyer J. L., Kolle B. B. Misza H. B.* J. Biol. Chem., 1973, 248, 7792.
15. *Kaklushi Shiro.* Asian Medical J., 1979, 22, 7, 426.
16. *Kuetnanski R. K., Micutai L.* Endocrinology, 1970, 87, 738.
17. *Lacombe M. C., Rone E., Guellaen G., Hanoune J.* Nature, 262, 70—72.
18. *Lands A. M., Luduena T. P., Buzzo H. J.* Nature, 1967, 214, 597.
19. *Lefcowitz R. J.* Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 583.
20. *Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
21. *Oshino N., Jamieson D.*, Chance B. Biochem. J., 1975, 147, 53.

УДК 577. 161.3+577.6 : 616.45—001/3

М. М. МЕЛКОНЯН

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ДИНАМИКЕ СДВИГОВ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПЛАЗМЫ И ЭРИТРОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ АКУСТИЧЕСКОГО СТРЕССА

В эксперименте на белых крысах-самках установлены значительные изменения в процессах перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов и плазме крови, сдвиги в уровне фракций холестерина и α-токоферола, а также изменения в активности ряда ферментов в условиях акустического стресса. Интенсивность и направленность сдвигов зависят от длительности воздействия шума и пола экспериментальных животных.

В предыдущих исследованиях нами изучены показатели крови крыс-самок в условиях длительного воздействия широкополосного шума уровнем 91 децибел (дБ) с максимальной энергией в области средних и высоких частот и сопоставлены с аналогичными данными у самцов [3]. Учитывая важную роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в механизмах развития сердечно-сосудистой патологии, реализации различного рода стрессовых воздействий, в настоящей ра-

боте поставлена цель изучить процессы индуцированного ПОЛ в мембранах эритроцитов (МЭ), уровень фоновых липидных перекисей (ФЛП) в плазме, уровень α-токоферола (ТФ) и фракций холестерина (Х) в МЭ и плазме, активность супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов, активность Na^+, K^+ -АТФ-азы мембран, а также ряд показателей проницаемости МЭ при длительном воздействии шума.

Материал и методы

Эксперименты ставились на белых крысах-самках массой 150—200 *г*, содержавшихся в обычных условиях вивариума на стандартном рационе. Животные были подразделены на 7 групп: контрольная и 6 опытных. Крысы опытных групп подвергались воздействию широкополосного шума уровнем 91 дБ с максимальной энергией в области средних и высоких частот. Сроки воздействия соответственно 1ч, 8ч; 7,28, 56, 154 дня ежедневно по 8 часов (для опытных групп). Животные каждой группы подразделялись на две подгруппы: подвергающиеся воздействию шума и воздействию шума на фоне введения антиоксиданта α-токоферолацетата внутрибрюшинно в дозе 1 *мг* на *кг* массы.

Животных забивали декапитацией. МЭ выделяли по методу Limber [11]. Содержание ТФ в плазме и МЭ определяли по методу Duggan флуориметрически на спектрофлуориметре «Hitachi» (Япония), λ—295/330 [8]. Содержание ТФ в плазме выражали в *мг*%, в МЭ—в *мкг* на *мг* белка. Содержание общего (ОХ), свободного (СХ) и эстерифицированного холестерина (ЭХ) определяли по методу Н. А. Сентебовой [5] и выражали в *мг*% и *мкг* на *мг* белка соответственно для плазмы и МЭ. Активность Na^+, K^+ -АТФ-азы определяли по методу М. К. Цильмера [6] и выражали в *нмоль* Pi на *мг* белка в *мин*. Об уровне индуцированного неферментативного аскорбат-зависимого ПОЛ (АЗП) и ферментативного НАДФН-зависимого ПОЛ (НЗП) МЭ судили по реакции с тиобарбитуровой кислотой [1]. Уровень фоновых липидных перекисей плазмы определяли по методу Joshioka [9]. Суммарную пероксидазную активность (СПА) определяли методом, в основе которого лежит реакция окисления бензидина перекисью водорода с образованием окрашенных продуктов, катализируемая белками с пероксидазной активностью [4]. Активность Г-6-ФДГ определяли в модельной системе по накоплению НАДФН и выражали в *мкмоль* НАДФН на *мл* плазмы [2].

Белок определяли по методу Lowry [12].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о незначительных изменениях в уровне АЗП МЭ в остром периоде стресса (II, III, IV группы) с последующим выраженным усилением к концу эксперимента (VI группа). НЗП, подавленный в остром периоде стресса, к концу эксперимента возрастает (рис. 1). Отмечается прогрессирующее снижение соотношения ТФ/белок МЭ, наиболее выраженное у животных VI группы. Вероятно, незначительные изменения в интенсивности индуцированных процессов ПОЛ (у животных II и III групп) в опреде-

ленные периоды стресса объясняются достаточно высоким уровнем ТФ в МЭ. Интересно отметить, что характер изменения интенсивности АЗП в условиях хронического эксперимента у самок подобен наблюдаемым у самцов белых крыс, в то время как динамика сдвигов НЗП противоположна. Наряду с ТФ важную антиоксидантную функцию вы-

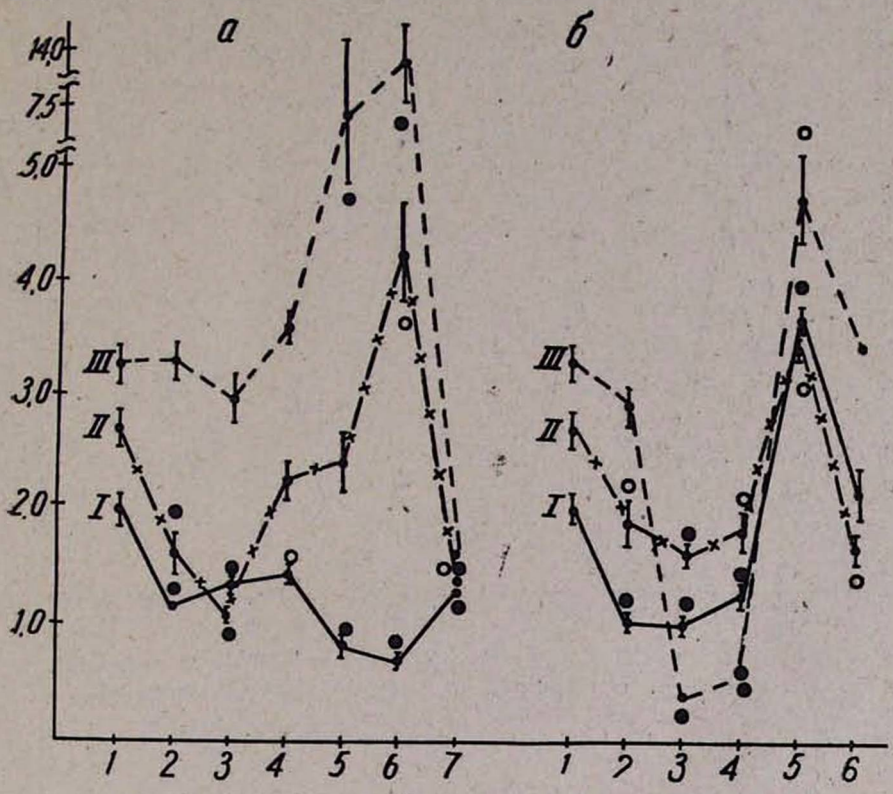

Рис. 1. Уровень α-токоферола (I) (*мкг* на *мг* белка), НЗП (II) и АЗП (III)) (*нмоль* МДА на *мг* белка)в МЭ белых крыс-самок в условиях воздействия шума (а) и при профилактическом введении α-токоферолацетата (б). 1—контроль, 2—1 ч., 3—8 ч., 4—7×8 ч., 5—28×8 ч., 6—56×8 ч., 7—154×8 ч., 0—$P<0,05$, ●—$P<0,001$.

полняет СОД, осуществляющая ферментативную дисмутацию супероксидного аниона. СОД является регуляторным ферментом, активность которого зависит как от концентраций субстратов, так и уровня ТФ.

Активность СОД эритроцитов в условиях эксперимента характеризуется резким активированием к концу 8-часового непрерывного воздействия шума (III группа) и значительным подавлением у животных IV и V групп (рис. 2). Однако у животных VI группы активность восстанавливается почти до контрольного уровня, тогда как у самцов не отмечается существенных изменений в активности СОД во все сроки эксперимента, что свидетельствует о существовании половых различий в ответной реакции на стрессовое воздействие.

Важным показателем уровня метаболизма клеток и, в частности, эритроцитов является функциональное состояние биомембран. При шумовых воздействиях, приводящих к усилению процессов ПОЛ в эрит-

роцитах, сопровождающихся затратой ТФ и снижением активости СОД, наблюдаются нарушения проницаемости биомембран, о чем свидетельствует повышение СПА и активности Г-6-ФДГ в плазме (рис. 2, 3). При этом отмечается однонаправленность сдвигов АЗП и НЗП с СПА,

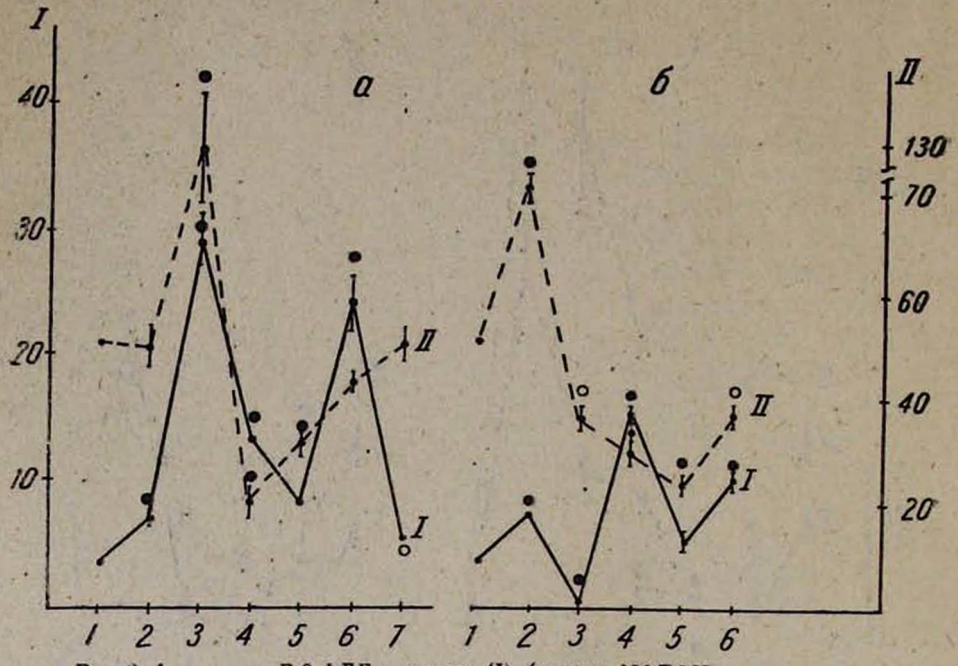

Рис. 2. Активность Г-6-ФДГ в плазме (I) (*мкмоль* НАДФН на *мл* плазмы) и СОД эритроцитов (II) (ед. акт. на *мг* белка) крыс. Остальные обозначения, как на рис. 1.

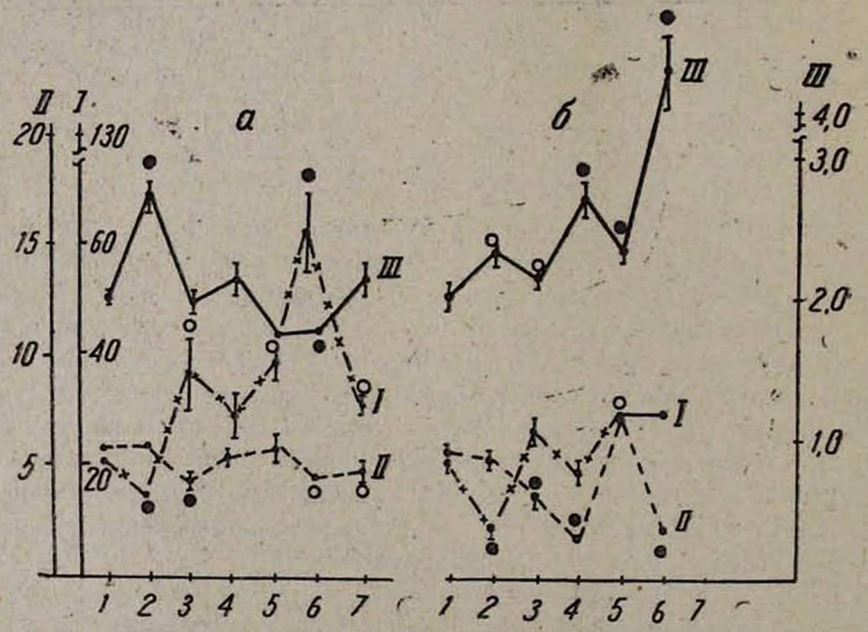

Рис. 3. Уровень СПА (I) (ед. оптич. плотн. на *мг* плазмы), ЛП (II) (*нмоль* МДА на *мл* плазмы) и α-токоферола (III) (*мг*%) в плазме крыс. Остальные обозначения, как на рис. 1.

что может быть связано как с изменениями фосфолипидов липидной фазы биомембран в условиях интенсификации процессов ПОЛ, так и с изменением содержания ТФ и Х в них. Вероятно, имеет место взаимозаменяемость в механизме воздействия, т. е. замещения ТФ холестерином при его убыли в ходе разнообразных метаболических процессов. Так, нами показано снижение уровня ТФ в МЭ (на 36,7%) и возрастание содержания СХ (на 74,8%) у самцов через 8 недель от начала воздействия шума [3]. У самок в тех же условиях эксперимента интенсивность сдвигов менее выражена: подобные изменения наблюдаются лишь через 22 недели воздействия шума, при этом уровень СХ МЭ превышает контроль лишь на 20,2%, а содержание ТФ снижено на 35% (рис. 4). Наблюдаемые изменения могут быть объяснены

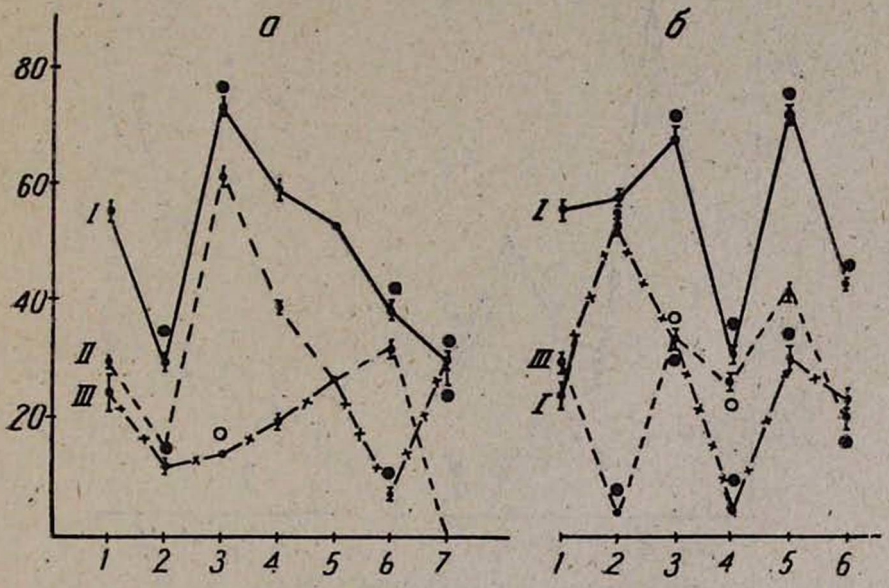

Рис. 4. Содержание ОХ (I), СХ (II) и ЭХ (III) в МЭ белых крыс-самок (*мкг* на *мг* белка). Остальные обозначения, как на рис. 1.

сходством функций, выполняемых ТФ и Х в составе биомембран. Подтверждением этому могут служить данные о влиянии ТФ на текучесть и проницаемость модельных мембран, сходство упаковки ТФ и Х в них [15]. Анализ результатов свидетельствует о четкой обратной корреляции между уровнем СХ и ТФ в МЭ в условиях воздействия шума. Отмеченное увеличение отношения СХ/белок и снижение ТФ/белок приводит к изменению текучести мембран, ослаблению антиоксидантной защиты клетки, изменению активности мембраносвязанных липидзависимых ферментов. Изучение активности Na^+, K^+ АТФ-азы МЭ, ответственной за активный транспорт ионов и являющейся регуляторным ферментом, чутко реагирующим на фосфолипидное окружение, выявило развитие изменений в активности фермента, зависящих от сроков воздействия. При этом отмечается прямая корреляция между уровнем ЭХ и активностью Mg^{2+}-АТФ-азы; максимальная активность фермента отмечается в остром периоде стресса у животных III группы и совпа-

дает с максимально высоким уровнем ЭХ (рис. 5). В этом отношении представляют интерес данные об активировании Mg^{2+} АТФ-азы МЭ у людей при введении им липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), богатых холестерином, полученных от холестеринемических кроликов [13]. Отмечается также значительно более высокая способность самок утилизировать ЛПОНП из кровотока. Однако полученные нами результаты свидетельствуют как о более низкой активности Mg^{2+} АТФ-азы, так и о более низком уровне ЭХ и СХ у самок в норме. Тем не менее, если допустить предположение о модулирующем влиянии ЭХ на активность Mg^{2+}АТФ-азы, становится ясным более высокая активность Mg^{2+}-АТФ-азы у самцов, поскольку у них, по сравнению с сам-

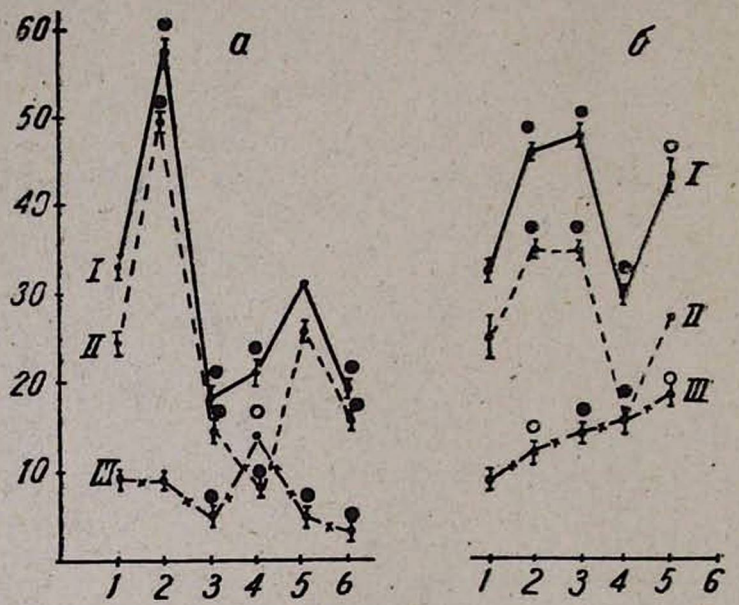

Рис. 5. Активность общей АТФ-азы (I), Mg^{2+} АТФ-азы (II) и Na^{2+} K^+-АТФ-азы МЭ белых крыс-самок (*нмоль* Pi на *мг* белка). Остальные обозначения, как на рис. 1.

ками, экспериментально показано более высокое содержание ЭХ и фосфолипидов на *моль* триглицеридов в составе ЛПОНП [14]. В целом активность как общей Na^+, K^+-евой АТФ-азы, так и уабаинингибируемого компонента значительно подавлена при длительных экспозициях шума. Наблюдаемые сдвиги в активности фермента могут быть следствием изменения как самой молекулы фермента, фосфолипидного окружения в составе биомембран, так и состава ЛПОНП и ЛПНП плазмы вследствие активирования процессов ПОЛ в условиях стрессового воздействия. О возможном механизме воздействия модифицированных продуктами ПОЛ ЛПНП крови на сосудистую стенку свидетельствует работа В. Е. Формазюка и др. [7]. Так, изменение белок-липидных взаимодействий в составе ЛПНП приводит к изменению их рецепторных свойств, накоплению холестерина и его эфиров в сосудистой стенке за счет «нерецепторного захвата» частиц, усилению пролиферативных процессов гладкомышечных клеток с их атеросклеротическим перерожде-

нием. Учитывая универсальность большинства биохимических процессов в организме, можно допустить, что подобный механизм имеет место и в отношении эритроцитов. Об активном обмене ЭХ между мембранами и плазмой крови свидетельствует четкая противоположная направленность сдвигов у животных всех опытных групп (рис. 4, 6).

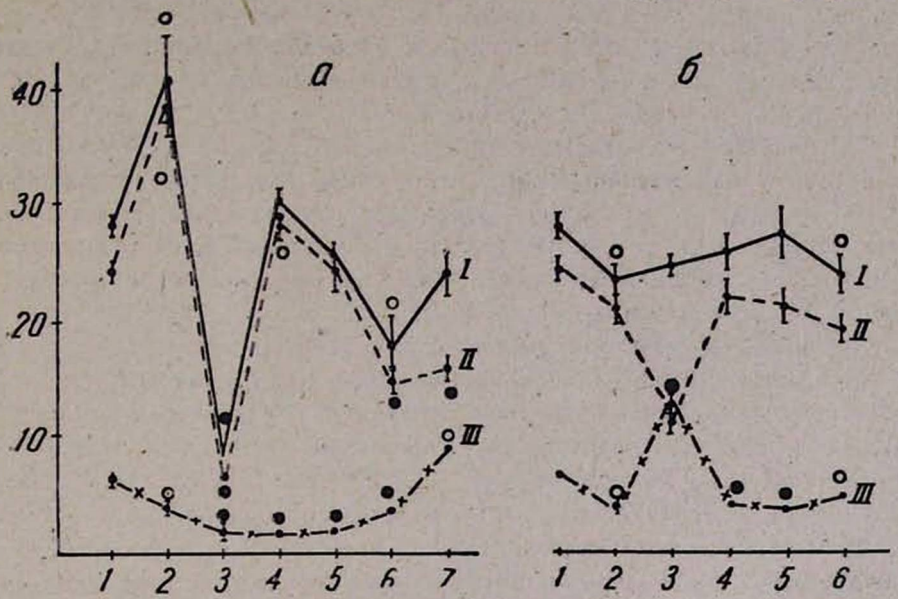

Рис. 6. Уровень ОХ (I), ЭХ (II) и СХ (III) в плазме белых крыс-самок (в *мг*%). Остальные обозначения, как на рис. 1.

Изучение содержания ОХ в плазме выявило выраженное снижение его у животных III группы с последующим возвратом к контрольному уровню (IV группа). Дальнейшее воздействие шума приводит к нарастающему снижению уровня ОХ (рис. 6). Интересно отметить, что хотя в течение всего эксперимента уровень СХ в плазме был понижен, 22-недельное воздействие привело к его значительному повышению в плазме на фоне сниженного ОХ. При этом как в плазме, так и в МЭ направленность сдвигов определяет уровень ЭХ.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных сдвигах в процессах индуцированного ПОЛ МЭ, изменениях в составе структурных компонентов, отражающихся на функции эритроцитов, нарушениях со стороны ряда биохимических показателей плазмы крови самок. Особое внимание при этом привлекает снижение уровня ТФ почти в течение всего эксперимента как в плазме, так и в МЭ, что, помимо ослабления антиоксидантной функции, может привести к нарушению значительного числа биохимических процессов, в которых ТФ играет важную роль, в том числе к нарушениям в процессах превращения метгемоглобина в оксигемоглобин [9].

В связи с этим была предпринята попытка регуляции наблюдаемых сдвигов с помощью антиоксиданта α-токоферолацетата. Использованная доза (1 *мг* на *кг* массы животного) не оказала существенного воздействия в остром периоде стресса, однако в условиях хро-

нического эксперимента отмечается значительный рост уровня ТФ (V группа), МЭ с последующим возвратом к контрольному уровню (VI группа). Поскольку процессы индуцированного ПОЛ являются интегральным показателем способности к переокислению, зависящим как от состояния антиоксидантной системы, так и уровня ненасыщенных жирных кислот в составе мембран, наблюдаемая однонаправленность сдвигов в уровне ПОЛ и отношении ТФ/белок мембран свидетельствует, на наш взгляд, о динамическом равновесии между субстратами переокисления и защитными факторами.

Отмечается значительное активирование Na^+, K^+-АТФ-азы, в особенности уабаинингибируемого компонента (рис. 5,б), сглаживание пиков в динамике изменений содержания фракций холестерина как в плазме (рис. 6,б), так и МЭ (рис. 4, б), снижение СПА и активности Г-6-ФДГ в плазме. В активности СОД эритроцитов не отмечается существенных сдвигов (рис. 3,б 2,б).

Обобщив полученные результаты, можно сделать следующий вывод. В условиях длительного воздействия шума развиваются выраженные структурно-функциональные изменения в плазме и эритроцитах белых крыс, о чем свидетельствуют ферментемия, сдвиги в содержании фракций Х, ТФ, активности Na^+, K^+ -АТФ-азы. При этом наблюдаемые изменения в определенной мере вызваны активированием процессов ПОЛ и развитием дисбаланса в антиоксидантной системе. Отмечается также зависимость сдвигов от пола. Профилактическое введение ТФ в значительной степени предотвращает развитие метаболических нарушений.

Кафедра биоорганической и
биологической химии Ереванского
медицинского института

Поступила 28/XI 1985 г.

Մ. Մ. ՄԵԼՔՈՆՅԱՆ

ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ ԱԿՈՒՍՏԻԿ ՍՏՐԵՍԻ ՊԱՅՄԱՆՈՒՄ, ԲԻՈՔԻՄԻԱԿԱՆ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ԴԻՆԱՄԻԿ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ ԱՐՅԱՆ ՊԼԱԶՄԱՅՈՒՄ ԵՎ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐՈՒՄ, ԿԱԽՎԱԾ ԿԵՆԴԱՆՈՒ ՍԵՌԱԿԱՆ ՊԱՏԿԱՆԵԼԻՈՒԹՅՈՒՆԻՑ

Փորձերը ցույց են տվել, որ արական սեռի առնետների մոտ, ստրեսի պայմաններում, արյան պլազմայում և էրիթրոցիտների թաղանթներում լիպիդային գերօքսիդացումը առավել արտահայտված է։ Նկատվում են քանակական տեղաշարժեր խոլեսթերինի, α-տոկոֆերոլի, ինչպես նաև մի շարք ֆերմենտների ակտիվության մեջ։

Բացահայտված փոփոխությունների ինտենսիվությունը և ընթացքը կախված են աղմուկի ազդեցության տևողությունից և կենդանու սեռական պատկանելիությունից։

Իգական սեռի առնետների մոտ այն արտահայտված է առավել թույլ։

M. M. MELKONIAN

THE SEX DEPENDENT CHANGES IN SOME BIOCEMICAL PARAMETERS OF ALBINO RATS PLASMA AND ERYTHROCYTE MEMBRANES UNDER THE ACOUSTIC STRESS CONDITIONS

In experiments on female albino rats it was shown the considerable changes in lipid peroxidation processes, cholesterol and α-tocopherol levels, such as in some enzyme activities under the acoustic stress conditions in erythrocytes membranes and blood plasma. The intensity and direction of changes depend both on the noise action term and sex of experimental animals.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
2. *Захарьин Ю. Л.* Лаб. дело, 1976, 6, с. 327.
3. *Мелконян М. М., Мхитарян В. Г.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1985, 50, 9, с. 270.
4. *Покровский А. А.* В кн.: Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969, с. 349.
5. *Сентебова Н. А.* Лаб. дело, 1977, 6, с. 375.
6. *Цильмер М. К., Тарве У. С.* Укр. биохим. ж., 1975, 47, 4, с. 458.
7. *Формазюк В. Е., Осис Ю. Г., Деев А. И., Ланкин В. З., Владимиров Ю. А., Вихерт А. М.* Биохимия, 1983, 48, 2, с. 331.
8. *Duggan D. E.* Arch. Biochem. Biophys., 19 9, 84, 116.
9. *Ioshioka J., Kawada K., Shimada J., Mori M.* Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, 372.
10. *Krishnamurthy S., Verghese Sarah. Curr. Sci.* (India), 1984, 53, 14, 729.
11. *Limber G. K., Davis R., Bakerman S.* Blood, 1970, 36, 111.
12. *Lowry O. H., Rosenbraugh H. J., Farr A. L., Randall R. J.* J. Biol. Chem., 1951 193, 265.
13. *Shore V., Shore B.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 65, 4, 1237.
14. *Soler-Argilaba C., Danon A., Goh E., Wilcox H. G., Heinburg M.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 66, 4, 1250.
15. *Srivastaha Sudha, Rhadke Ratna S., Govil, Girjesh, Rac C. N. R.* Biochem. Biophys. Acta, 1983, 734, 2, 363.

УДК 616.12—008.3

С. Ф. ВЕРШИНИНА, С. Н. АЛЕКСАНДРОВ, А. В. ГУБАРЕВА, Н. Н. БЕССОНОВ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Разработан комплекс лекарственных препаратов (оротат калия, метацил, цепорин, ДМСО) для коррекции лучевых повреждений легких и сердца, вызываемых ортовольтным облучением правой половины грудной клетки. Показано, что применение указанного комплекса лекарственных препаратов оказало положительное влияние на радиогенную кардио- и пульмонопатологию.

Радиогенная кардио- и пульмонопатология характеризуется большой тяжестью и стойкостью нарушений, представляющих в ряде слу-