

Э. К. АЙЛАМАЗЯН, Н. П. ТАРАНОВА, Л. В. ШАБУНЕВИЧ,
А. В. ЖУРАВЛЕВ

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭССЕНЦИАЛЕ НА АКТИВНОСТЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ КРОВИ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС

Установлено, что препарат эссенциале оказывает благоприятное влияние на усиление антиокислительной активности ферментов СОД, ЦП, приводит к стабилизации процессов ПОЛ и оказывает положительное воздействие на состояние антиоксидантной защиты организма.

Нарушение маточно-плацентарного кровообращения при осложненном течении беременности нередко приводит к плацентарной недостаточности (ПН) с развитием гипоксии и гипертрофии плода [6].

При гипоксиях различного генеза, в том числе и обусловленных развитием ПН [11, 18], показано накопление в крови и тканях организма продуктов свободнорадикального окисления липидов.

В клетках регуляция ПОЛ осуществляется как структурными компонентами мембран, так и цитозольными. Большое значение в антиоксидантной защите клетки придается медьсодержащему ферменту—супероксиддисмутазе (СОД; КФ 1. 15. 1. 1), которая дисмутирует инициаторы ПОЛ—супероксиданионы кислорода (O_2^-) до H_2O_2 .

Во внеклеточных жидкостях организма в норме СОД практически отсутствует, однако сыворотка крови обладает значительной антиоксидантной активностью (АОА), которая при ряде экстремальных и патологических состояний возрастает. Полагают [15], что АОА сыворотки крови обусловлена прежде всего медьсодержащей оксидазой—церулоплазмином (ЦП; КФ 1. 16. 3. 1.), синтез которого осуществляется в гепатоцитах и который относят к белкам «острой фазы». Реализация этой активности ЦП происходит благодаря способности фермента окислять мощный прооксидант ПОЛ— Fe^{2+} с последующим связыванием окисленного железа трансферрином (ТФ).

Сведения о состоянии антиоксидантной системы матери и плода при осложненном течении беременности крайне ограничены, а ферменты антиоксидантной защиты при ПН практически не исследованы.

Целью настоящей работы явилось изучение активности ЦП и СОД в крови беременных крыс при искусственно созданной ПН и влияние препарата эссенциале на эти ферменты.

Материал и методы

Опыты проводили на крысах-самках популяции Вистар с исходной массой 180—200 г. Исследовалось 6 групп беременных животных: в I группу вошли животные с физиологически протекающей беременностью; во 2-ую—ложнооперированные животные, которым производилась лапаротомия без перевязки преплацентарных сосудов; 3 и 4-ую группы составили неоперированные животные на фоне введения

им с 16-го дня беременности физиологического раствора и препарата эссенциале соответственно; у животных 5 и 6-й групп создавалась плацентарная недостаточность путем дозированной перевязки преплацентарных сосудов у всех плодовместилищ на 16-й день беременности по методу М. М. Вартанян [4]. Накануне родов, то есть на 21-й день беременности, производился забор гепаринизированной крови из сонных артерий. Животных наркотизировали калипсолом, который вводился внутривентриально за 15 минут до начала операции из расчета 175 мг на 1 кг массы. Подопытным животным 4 и 6-й групп ежедневно с момента операции до забоя внутривентриально вводился препарат эссенциале из расчета 0,1 мл на 1 кг массы.

Оксидазную активность ЦП в плазме крови определяли по Ravin [17], используя в качестве субстрата окисления парафенилендиамина (ПФД). Суммарную супероксиддисмутазоподобную активность плазмы и активность СОД в эритроцитах и плаценте определяли в их хлороформ-этанольных экстрактах по ингибированию реакции восстановления нитротетразолия синего в формазан радикалами O_2^- , генерируемыми в системе НАДН₂-фенозинметасульфат [12]. О содержании ЦП судили по количеству в плазме крови меди, определяемой по Alexiev et al. [10]. Содержание белка в плазме крови, гемолизатах и гомогенатах плаценты определяли по методу Lowry [16]. Статистическую достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных (табл.) не выявил достоверных различий в биохимических показателях между указанными контрольными группами (1—4) беременных крыс, поэтому за группу, адекватную контролю, мы приняли группу ложнооперированных животных, с которой и сравнивали группы крыс с ПН.

У животных с ПН в плазме крови достоверно снижены ПФД-оксидазная активность ЦП (на 20,4%) и содержание меди (на 27%), что коррелирует с показанным ранее [14] развитием дефицита ЦП и в сыворотке крови женщин с осложненным течением беременности, свидетельствуя прежде всего о количественном уменьшении пула молекул ЦП в русле крови. Сниженный уровень ЦП в крови, по-видимому, обусловлен пониженной при ПН продукцией эстрогенов [3], под контролем которых находится биосинтез ЦП в печени. Нельзя исключить также и отрицательное влияние гипоксии на синтетическую функцию печени, в том числе и на синтез ЦП.

Другой причиной дефицита ЦП при ПН может быть повышенная утилизация меди, связанной с ЦП в системе плацента—плод для защиты плода от чрезмерного развития у него как гипоксии, так и обусловленной ею активности процессов ПОЛ. Известно, что для синтеза внутриклеточных медьсодержащих ферментов и белков посредством реакции транскуприрования клетки используют медь, связанную с ЦП, а не с альбумином и аминокислотами [15]. Веским аргументом в пользу этого является показанный нами факт повышения

Влияние препарата эссенциале на активность ЦП (ммоль/ч.л) и СОД (усл. ед./мг белка), содержание меди (мкмоль/л) в крови беременных крыс накануне родов ($M \pm m$)

Группа животных	Условия опыта	Число животных	Церулоплазмин плазмы	Медь плазмы	Cu ЦП	Супероксиддисмугаза		
						плазмы	эритроцитов	плаценты
1	Контрольные животные	10	34,5±0,73	25,1±1,27	0,72±0,03	0,051±0,003	1,09±0,04	2,9±0,14
2	Ложнооперированные	6	32,3±2,36	23,8±2,53	0,73±0,03	0,055±0,003	1,10±0,04	2,87±0,16
3	Контрольные животные + физ. раствор	7	33,7±2,48	26,6±1,95	0,79±0,01	0,049±0,003	1,10±0,04	2,81±0,24
4	Контрольные животные + эссенциале	5	34,7±0,77	25,5±0,5	0,73±0,04	0,051±0,033	1,08±0,04	2,96±0,16
5	Животн. с плацент. недостаточностью	8	25,7±1,82*	17,4±1,24*	0,67±0,02	0,083±0,001*	0,86±0,02*	4,64±0,22*
6	Животн. с плацент. недост. + эссенциале	8	31,5±2,12**	25,6±1,34**	0,82±0,02**	0,063±0,003*	1,33±0,05**	3,16±0,23**

Примечание. *—вероятность различий с контрольной группой ($p < 0,05$);

**—с показателями у животных с плацентарной недостаточностью ($p < 0,05$).

активности СОД в плаценте на 60% при ПН по сравнению с группой контрольных беременных крыс, что коррелирует с уменьшением количества ЦП в плазме и свидетельствует об усиленном потреблении Си плацентой в условиях ПН.

С дефицитом меди в сыворотке крови беременных животных с ПН, видимо, связано в какой-то мере найденное нами снижение активности СОД в эритроцитах материнского организма (табл.). В то же время вклад в инактивацию эритроцитарной СОД могут вносить и избыточная продукция H_2O_2 , обусловленная снижением активности каталазы при данной патологии [4], и накопление в условиях гипоксии гидропероксидов липидов и O_2^- -радикалов выше определенного критического уровня, когда возможен срыв компенсаторных механизмов за счет ингибирующего влияния гидропероксидов липидов O_2 , H_2O_2 на активность СОД [7].

Накопление этих метаболитов при одновременном снижении резервных возможностей антиоксидантной защиты клетки неизбежно приводит к нарушению структуры биомембран, что подтверждается как отмеченным ранее [3] снижением устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу при отягощенном течении беременности, так и показанным в данной работе увеличением суммарной супероксиддисмутазоподобной активности плазмы крови у животных с ПН на 60% по сравнению с контрольной группой животных. Столь значительное повышение суммарной супероксиддисмутазоподобной активности плазмы крови может быть вызвано не только выходом СОД из эритроцитов в результате их усиленного гемолиза, но и вкладом ЦП в эту активность. Ранее было выявлено наличие аллостерических центров в молекуле ЦП, причем одним из возможных положительных аллостерических модификаторов является гистамин [15], выброс которого в кровь при ПН увеличен [8]. Снижение значения коэффициента Си/ЦП, найденное нами, в плазме крови у крыс с ПН, свидетельствует об активированном состоянии молекул ЦП.

Возможно, аллостерическая модификация молекул ЦП, изменяя их конформацию, может тем самым увеличивать способность ЦП стехиометрически удалять O_2^- -радикалы, но в то же время не влиять на Fe-оксидазную активность ЦП. Так, несмотря на увеличение суммарной супероксиддисмутазоподобной активности плазмы крови, уровень перекиссации липидов в ней, как отмечалось выше, повышен при ПН. В то же время отмечено возрастание общей Fe-связывающей способности плазмы, обусловленное увеличением ТФ в форме апо-ТФ, так как коэффициент насыщения при этом снижен [1]. Исходя из этих данных, можно предположить, что в такой ситуации активация ПОД в крови беременных с ПН обусловлена относительным увеличением процента прооксиданта перекиссации липидов— Fe^{2+} в результате снижения Fe-оксидазной активности плазмы, что и подтверждается уменьшением коэффициента насыщения ТФ.

С целью возможной коррекции изученных биохимических изменений, выявленных при моделировании ПН, мы использовали внутрибрюшинное введение крысам с искусственно созданной у их плодов

ПН препарата эссенциале, который, как ранее было показано [2], нормализует липидный спектр плазмы крови, уменьшает процент возникновения гипоксии и гипотрофии плода, улучшает показатели кислотно-основного состояния у новорожденных.

На фоне ПН препарат эссенциале практически полностью нормализовал выявленные при ПН биохимические сдвиги (табл.), что объясняется, в первую очередь, стабилизирующим действием этого препарата на биомембраны за счет, видимо, оптимального подбора в препарате эссенциальных фосфолипидов природного происхождения и ряда витаминов. В пользу этого свидетельствует улучшение белок-синтетической функции печени: содержание меди в плазме крови и пониженный уровень активности ЦП на фоне лечения ПН эссенциале возрастает и приближается к контролю. Увеличение активности СОД в эритроцитах и снижение суммарной супероксиддисмутазоподобной активности плазмы также отражает способность препарата эссенциале влиять благоприятным образом на стабильность биомембран. Активность СОД в плаценте снижается, видимо, за счет нормализации процесса транскуприрования в связи с уменьшением потребности плода в ионах меди.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при ПН происходит активация ферментов антиоксидантной защиты. Препарат эссенциале оказывает благоприятное влияние на стабилизацию процессов ПОЛ и может быть рекомендован как препарат, оказывающий положительное влияние на состояние системы антиоксидантной защиты организма.

Кафедра акушерства и гинекологии
I Ленинградского медицинского института

Поступила 15/III 1988 г.

Է. Կ. ԱՆԼԱՄԱԶՅԱՆ, Ն. Պ. ՏԱՌԱՆՈՎԱ, Լ. Վ. ՇԱԲՈՒՆԵՎԻՉ, Ա. Վ. ԺՈՒՌԱՎԼՅՈՎ

ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ ՊԼԱՑԵՆՏԱՐ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԷՍՍԵՆՑԻԱԼԵ ԻՆՎՈՐԱՑՔԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ՑՆՈՒՈՒՂՈՂԱԶՄԻՆԻ ԵՎ ՍՈՒՊԵՌՈՔՍԻԴԻՄԱՏԻՆԱԶԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Առնետների մոտ արհեստական պլացենտար անբավարարություն առաջացնելիս օրգանիզմի հակաօքսիդանտային պաշտպանողական համակարգում հայտնաբերված կենսաքիմիական տեղաշարժերը կարգավորվում են էսսենցիալե դեղամիջոցի ընդունման ժամանակ, որը բացատրվում է կենսաթաղանթի վրա այս դեղամիջոցի կայունացնող ազդեցությամբ:

E. K. AILAMAZIAN, N. P. TARANOVA, L. V. SHABUNEVICH, A. V. ZHOURAVLYOV
THE EFFECT OF ESSENCIALE PREPARATION ON THE ACTIVITY OF CERULOPLASMIN AND SUPEROXIDDISMUTASE OF THE BLOOD IN PLACENTAL INSUFFICIENCY IN RATS

It is established that essenciale has a favourable effect on the intensification of the antioxidative activity of ferments SOD, CP, causes the stabilization of POL processes and has a positive effect on the state of the organism's antioxidant protection system.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян Э. А., Геворкян С. М. *Акуш. и гин.*, 1987, 2, с. 61.
2. Айламяян Э. К. *Акуш. и гин.*, 1983, 8, с. 56.
3. Бурлаев В. А., Высоколян Э. И., Юсеф А. и др. *Акуш. и гин.*, 197, 8, с. 30.
4. Вартамян М. М. *Акуш. и гин.*, 1973, 7, с. 39.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
6. Савельева Г. М. В сб.: Плацентарная недостаточность. М., 1984, с. 3.
7. Симонян М. А. *Биохимия*, 1984, 49, 11, с. 1792.
8. Хечицаццили Г. Г. В кн.: Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Л., 1985, с. 6.
9. Agostone A., Gerli G., Beretta L. et al. *J. Clin. Biochem. and Clin. Chem.*, 1980, 18, 11, 771.
10. Alexiev A., Bontachev R., Bardarov V. *Mikrochim. acta*, 1976, 2, 5, 532.
11. Seriba K., Yoshlora T. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 1979, 135, 3, 368.
12. Fried R. *Biochim.*, 1975, 57, 657.
13. Goldstein J., Kaplan H., Edelson H. e. a. *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 10, 4040.
14. Klose B. I., Schramel P., Samsahl K. *Geburtshilfe Frauenheilk.*, 1973, 33, 8, 652.
15. Lauzie S., Mohammed E. *Coord. Chem. Revs.*, 1980, 33, 3, 279.
16. Lowry O., Rosebrough A., Farr A. e. a. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 265.
17. Ravin H. J. *Lab. Clin. Med.*, 1961, 58, 161.
18. Yoshlora T., Kawada K., Shimada T., Mori M. *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*, 1979, 135, 3, 372.

УДК 616.155.1 : 615.357.3

Х. С. САЯДЯН, М. И. ГЕВОРКЯН, Р. И. СААКЯН, И. В. МУБОЯДЖЯН,
Л. К. МНАЦАКАНЯН

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЙРЕГУЛИРУЮЩИХ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ НА СЕКРЕЦИЮ ГЕМОЛИЗИНОВ НА ПИКЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

В эксперименте на интактных белых крысах обнаружено, что инкубация экстракта околотитовидных желез и кальцитонина с суспензией селезеночных клеток или введение их внутривентриально приводит к подавлению секреции гемолизинов.

Гормональная регуляция иммунного ответа реализуется на его различных этапах. Общеизвестно, что паратиреоидный гормон—один из основных гормонов-регуляторов кальциевого гомеостаза—изменяет пролиферативную активность тимоцитов и рецептируется на мембранных рецепторах В-лимфоцитов [6]. Показано [9, 10], что он может прямо влиять на иммунный ответ при введении эритроцитов барана (ЭБ).

Проведенные нами исследования были направлены на изучение влияния Са-регулирующих гормонов на количество анатителообразующих клеток (АОК), продуцирующих антитела класса IgM на пике первичного иммунного ответа.

Материал и методы

Эксперименты проводились на половозрелых крысах-самцах массой 100,0—200,0 г, иммунизированных 8% раствором ЭБ в физиологи-