

- 8 Уткина О. Т. Бюл. Рязан. отд. Всесоюз. научн. об-ва анат., гист. и эмбр., 1958, 2, с. 9.
- 9 Чазов Е. И., Лакин К. М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., 1977.
- 10 Шаев А. И. Фармация, 1985, 4, с. 72.
- 11 Claude A. J. Exp. Med., 1937, 66, 353.
- 12 Haycraft J. Proc. of the Roy. Soc. of London, 1884, 36.

УДК 612.1:612.017.33:612.015.3(47.925)

В. Г. АМАТУНИ, М. З. НАРИМАНОВ, Е. Ш. ПОГОСЯН,
С. Ш. ЛОРЕЦЯН, Г. В. АМАТУНИ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА К ВЫСОКОГОРЬЮ (3250 м)

Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов крови при одновременном анализе системы ПОЛ—антирадикальная активность у здоровых лиц при кратковременной адаптации к высокогорью выявило определенную взаимосвязь сывороточных иммуноглобулинов и эндогенных антиоксидантов в формировании структурного следа адаптации к высотной гипоксии.

Изменения в структуре и функции гомеостатических систем организма при остром стрессе включают наряду с активацией гипоталамо-гипоталамо-адреналовой системы острую инволюцию иммунокомпетентных органов [12]. Механизмы иммуносупрессорного воздействия стресса выявлены не полностью, а биологическая целесообразность иммунодефицитного компонента стресс-синдрома недостаточно ясна. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что в остром периоде адаптации к высокогорью происходит повышение потребности организма в глюкокортикоидных гормонах и стимуляции надпочечников [1, 13] при одновременном снижении иммунологической реактивности.

В исследованиях И. Е. Ковалева и О. Ю. Полевой [3] показано, что в адаптационном процессе эффекторы иммунной системы взаимодействуют с продуктами микросомального окисления ксенобиотиков и перекисного окисления липидов (ПОЛ). Начато изучение механизмов метаболической обусловленности иммунологической адаптации, в которых ПОЛ и антиоксиданты играют, несомненно, существенную роль [6].

При гипоксическом стрессе, как и при других его видах, установлено усиление ПОЛ, обусловленное стрессорной активацией биосинтеза катехоламинов [5]. Следует особо отметить, что в органах и системах, ответственных за адаптацию организма к гипоксическим и другим факторам средового воздействия, усиление ПОЛ в острой фазе адаптации рассматривается в качестве обязательного условия активации клеточного метаболизма, необходимого для пластического и энергетического обеспечения возросшей в процессе приспособления функции органа, специфически ответственного за приспособление организма к

данному средовому воздействию [4]. Чрезмерное усиление ПОЛ при этом предупреждается контролирующей системой антиоксидантов, нейтрализующих избыток свободных радикалов и определяющих антирадикальную защиту организма [2]. При недостаточности антиоксидательной активности крови (АОА) и значительной интенсивности стрессирующего воздействия, приводящего к резкому усилению ПОЛ и накоплению перекисных радикалов, адаптационное по своей сущности усиление ПОЛ может трансформироваться в причину свободнорадикального повреждения клеток организма.

Цель настоящей работы заключается в изучении взаимосвязи между изменениями иммунологической реактивности организма и ПОЛ в условиях кратковременной адаптации человека к высокогорной гипоксии.

Обследовано 20 здоровых лиц в возрасте от 22 до 34 лет (10 мужчин, 10 женщин), постоянно проживающих в г. Ереване на высоте 900 м над уровнем моря (I группа) и 10 здоровых мужчин, которые в течение 3 и более лет периодически по несколько месяцев в году работали на высокогорной станции «Арагац» на высоте 3250 м над уровнем моря (2 группа). Обследование лиц I группы проводилось в Ереване до переезда на высоту 3250 м над уровнем моря и на 1, 3, 6, 12 и 20-й дни пребывания в условиях высокогорья, а также на 4 и 14-е дни после возвращения в Ереван. Лица 2-й группы были обследованы однократно на высоте 3250 м над уровнем моря спустя неделю после приезда на станцию. ПОЛ в мембранах эритроцитов определялось по малоновому диальдегиду (МДА) в НАДФ·Н-зависимой системе по тесту с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [2], концентрация α -токоферола в плазме — методом Duggan [9], а активность СОД в эритроцитах оценивалась по методу Nishikimi [11]. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определялась методом радиальной иммунодиффузии [9].

В 1-й группе испытуемых после переезда на станцию «Арагац» имело место снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А на 18,1%, М на 11,3% и G на 5,2% (табл. 1). В последующие дни сниженное содержание IgA и IgG сохранялось до 12-го дня. Предельные цифры их снижения достигали 36% от исходного уровня (12-й день) по IgA и 18% (6-й день) по IgG. К 20-му дню содержание обоих классов иммуноглобулинов восстанавливалось. Содержание IgM после небольшого снижения в 1-й день пребывания на станции быстро восстанавливалось, достигнув исходного уровня к 12-му дню. После возвращения в г. Ереван на 4-й день отмечалось дальнейшее увеличение содержания IgM и IgG до уровня, несколько превышающего исходный. Во 2-й группе уровень IgA и IgM соответствовал цифрам 20-го дня адаптации лиц 1-й группы, а IgG оказался заметно выше, чем в последний день адаптации и исходного уровня в г. Ереване до переезда на станцию «Арагац». Можно предположить, что повышенное содержание IgG в г. Ереване после 20-дневного пребывания в высокогорье и у лиц, адаптированных на станции «Арагац» (2 группа), является

свидетельством противоаллергического действия адаптации к высокогорью.

Определение ПОЛ в мембранах эритроцитов у испытуемых 1-й группы показало (табл. 2), что в 1-й день адаптации имело место достоверное и наибольшее повышение его уровня. На 3-й день адаптации он уже близок к исходной величине, а в последующие дни, постепенно снижаясь, достигает на 12-й день уровня, ниже исходного. На 20-й день адаптации уровень ПОЛ в мембранах эритроцитов по сравнению с 12-ым днем существенно повысился, оставаясь, тем не менее, достоверно ниже исходного уровня. Во 2-й группе обследованных ПОЛ в мембранах эритроцитов было также достоверно ниже исходного уровня. Очевидно, состоянию адаптированности человека к гипоксии на высоте 3250 м свойственен пониженный уровень ПОЛ. Представляет интерес также факт постепенного (в течение 2 недель) восстановления исходного уровня интенсивности ПОЛ после возвращения лиц 1-й группы в г. Ереван.

Таблица 1

Количественные изменения сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G в процессе адаптации к высокогорью

Иммуноглобулины (г/л)	Ереван (1 гр.)	Арагац (1 гр.)					Ереван (1 гр.)	Арагац (2 гр.)
		1-й день	3-й день	6-й день	12-й день	20-й день		
IgA	2,59 ±0,31	2,12 ±0,42	1,66 ±0,23	1,81 ±0,47	1,65 ±0,92	2,36 ±0,86	2,42 ±0,79	2,38 ±1,07
IgM	1,33 ±0,11	1,18 ±0,22	1,21 ±0,14	1,24 ±0,16	1,37 ±0,22	1,38 ±0,19	1,41 ±0,21	1,36 ±0,35
IgG	13,41 ±0,89	12,72 ±1,52	12,33 ±0,91	11,04 ±1,63	11,93 ±1,88	13,14 ±1,15	14,01 ±1,12	14,17 ±0,96

Примечание. Изменения изучаемых показателей статистически недостоверны.

Существенное снижение концентрации α -токоферола в крови имело место уже в 1-й день адаптации; на 3 и 6-й дни его дефицит углубился, достигнув максимума к концу 2-й недели адаптации. К 20-му дню содержание α -токоферола близко к исходному, а после возвращения в г. Ереван оно имело тенденцию к дальнейшему увеличению. Во 2-й группе обследованных на станции «Арагац» средняя цифра α -токоферола в крови не отличалась от ереванской.

Фермент СОД, являющийся главным внутриклеточным «чистильщиком» супероксидных анионов, претерпевал меньшие изменения в сторону снижения в течение первой недели адаптации. К концу же 2-й недели, напротив, активность СОД существенно возросла. Обращает на себя внимание сопутствующее снижение уровня ПОЛ. Оба эти процесса, очевидно, взаимосвязаны, о чем свидетельствует высокий коэффициент обратной корреляции ($r = -0,72$, $P < 0,05$). На 20-й день адаптации активность СОД (при пониженном уровне ПОЛ) соответствовала исход-

Таблица 2

Показатели ПОЛ и АОА крови при адаптации к высокогорью

Показатели	Ереван (1 гр.)	А р а г а ц (1 гр.)					Ереван (1 гр.)		Арагац (2 гр.)
		1-й день	3-й день	6-й день	12-й день	20-й день	4-й день	14-й день	
ПОЛ, МДА/мг белка	4,30 ±0,14	5,86 ±0,30+	4,96 ±0,45	3,25 ±0,24+	2,97 ±0,24+	3,86 ±0,34	4,00 ±0,15	4,23 ±0,13	3,60 ±0,29
α-токоферол, мг %	2,21 ±0,13	1,78 ±0,09	1,67 ±0,08+	1,42 ±0,15+	1,33 ±0,13+	2,01 ±0,18	2,23 ±0,15	2,41 ±0,09	2,21 ±0,15
СОД, ус. ед/мг белка	180,2 ±1,64	177 ±1,01	176 ±0,95	170 ±1,05	190 ±1,33+	173 ±1,73	182 ±2,00	181 ±2,07	184 ±1,02
$K_1 \left(\frac{\alpha\text{-ТОК.}}{\text{ПОЛ}} \right)$	0,51 ±0,01+	0,30 ±0,01+	0,31 ±0,02+	0,44 ±0,01+	0,45 ±0,05+	0,52 ±0,01	0,55 ±0,01	0,57 ±0,01	0,61 ±0,007+
$K_2 \left(\frac{\text{СОД}}{\text{ПОЛ} \times 100} \right)$	0,42 ±0,01	0,31 ±0,02+	0,35 ±0,04	0,52 ±0,01+	0,64 ±0,03+	0,46 ±0,005	0,45 ±0,02	0,51 ±0,02+	0,51 ±0,006+

Примечание. + означает, что различие с исходными цифрами в Ереване достоверно.

ному уровню. Нормальные цифры содержания СОД наблюдались у лиц 2-й группы и после возвращения в город у обследованных I группы.

Для интегральной характеристики состояния системы ПОЛ-АОА нами были использованы коэффициенты K_1 (α -токоферол/ПОЛ) и K_2 (СОД/ПОЛ $\times$ 100), отражающие степень компенсированности системы или соответствие содержания изучаемых нами антиоксидантов уровню ПОЛ [1]. Как видно из табл. 2, несмотря на разнонаправленные изменения изучаемых показателей, коэффициенты меняются в строгой последовательности от резкого снижения в 1—3-й дни адаптации к постепенному восстановлению и дальнейшему увеличению выше исходных цифр с той, однако, разницей, что ферментативная внутриклеточная антирадикальная система СОД оказалась более стабильной, а заметный дисбаланс с ПОЛ, возникший в 1-й день пребывания в гипоксической среде, вызванный усилением ПОЛ, к 6-му дню не только не был устранен, но и соотношение СОД к ПОЛ стало выше исходной величины не только во все последующие дни пребывания на станции, но и после возвращения в г. Ереван. Оно заметно выше также во 2-й группе.

В отличие от СОД после переезда на станцию Арагац дисбаланс между α -токоферолом и ПОЛ наблюдался до 3-го дня, а затем медленно восстанавливался до 20-го дня; после же возвращения в г. Ереван K_1 стал выше исходного уровня. Во 2 группе он также достоверно выше уровня в г. Ереване.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у лиц, адаптированных к условиям высокогорья (2 группа), отмечается низкий уровень ПОЛ в мембранах эритроцитов, нормальные показатели концентрации α -токоферола и активности СОД при повышенных коэффициентах K_1 и K_2 , что свидетельствует о глубоких изменениях у них биологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях и, возможно, о более низком энергетическом режиме метаболических процессов в организме.

Инволюция иммунокомпетентной системы в острой фазе адаптации, входящая в триаду Селье, основным показателем которой является пониженный уровень антител, относящихся к иммуноглобулинам классов А, М, G, по-видимому, обусловлена иммуносупрессорными свойствами гуморальных медиаторов острой фазы стрессорных реакций, к числу которых, помимо глюкокортикоидных гормонов, относятся и продукты свободнорадикального окисления липидов. С переходом адаптационного процесса во 2-ую стадию, с восстановлением содержания иммуноглобулинов в крови, происходит существенное снижение ПОЛ (ниже исходного уровня) и нормализация дисбаланса в системе ПОЛ-АОА.

Имеющиеся в литературе немногочисленные данные говорят о взаимодействии сывороточных иммуноглобулинов и продуктов ПОЛ в метаболизме ксенобиотиков: подключение иммуноглобулинов в микросомальное окисление ксенобиотиков происходит на основе повреждения белковых молекул организма продуктами ПОЛ.

Полученные нами данные раскрывают новый аспект взаимодействия сывороточных иммуноглобулинов и эффекторов системы ПОЛ-АОА в адаптационном процессе. В острой фазе адаптации к гипоксии имеет

место снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов при усилении ПОЛ и снижении АОА. Это является результатом стрессирующего воздействия гипоксии на организм и осуществляется, по-видимому, в основном глюкокортикоидными гормонами. Снижение показателей иммунологической реактивности при острой гипоксии, к которым относятся и сывороточные IgA, IgM и IgG, отражает торможение активности системы иммунитета гуморальными медиаторами стресса, целесообразность которого, по-видимому, заключается в предупреждении аутоиммунного повреждения органа, где происходит формирование структурного следа адаптации на основе активации метаболических процессов, к которым относится и ПОЛ.

При выходе организма из аварийной фазы адаптации к гипоксии происходит некоторое повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов, снижение ПОЛ и устранение дисбаланса в системе ПОЛ-АОА. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что формирование и устойчивость структурного следа долговременной адаптации к гипоксии во многом обусловлены изменениями в системах ПОЛ-АОА и иммунитета, закономерно происходящими в острой фазе адаптации в рамках неспецифического стресс-синдрома.

Кафедра терапии ПСС факультета
Ереванском медицинского института

Поступила 14/XII 1987 г.

Վ. Գ. ԱՄԱՏՈՒՆԻ, Մ. Զ. ՆԱՐԻՄԱՆՈՎ, Ե. Շ. ՊՈԿՈՍՅԱՆ, Ս. Շ. ԼՈՐԵՏՅԱՆ, Գ. Վ. ԱՄԱՏՈՒՆԻ

**ԻՄՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ԵՎ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ
ՓՈԽԱՋԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԱՐՁՐ ԼԵՌՆԱՅԻՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐԻՆ (3250 մ.)
ՄԱՐԴՈՒ ԿԱՐՃԱՏԵՎ ԱԴԱՊՏԱՑԻՈՆԱԿ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Բարձր լեռնային պայմաններին մարդու կարճատև ադապտացիայի որոշ իմունոլոգիական և մետաբոլիկ մեխանիզմները ուսումնասիրվել են 30 ամսական մարդկանց մոտ, որոնք մշտապես ապրում են ծովի մակերևույթից 950 մ. բարձրության վրա: Շիճուկային իմունոլոգիկներին քանակական որոշումը, լիպիդների գերօքսիդացման և հակաօքսիդիկային պաշտպանողական միաժամանակյա վերլուծության հետ թույլ են տվել հայտնաբերելու ադապտացիայի սուր փուլում նրանց փոխադարձ կապը:

Ենթադրված է իմունոլոգիկներին և էնդոգեն հակաօքսիդանտների կապը բարձրության հիպօքսիային ադապտացիայի գործում:

V. G. AMATOUNI, M. Z. NARIMANOV, Ye. Sh. POGHOSSIAN, S.Sh. LORETSIAN,
G. V. AMATOUNI

**INTERACTION OF IMMUNOLOGIC SHIFTS AND LIPIDS PEROXIDE
OXIDATION IN SHORT ADAPTATION TO HIGH ALTITUDE (3250m)**

The quantitative determination of the blood serum immunoglobulins in simultaneous analysis of the lipids peroxide oxidation-antiradical activity system in healthy persons at short adaptation to high altitude has revealed a definite interaction of the immunoglobulins and endogenous antioxidants in formation of the structural print of adaptation to high-altitude hypoxia.

1. Аматуни В. Г., Сафарян М. Д. Тер. арх., 1984, 8, с. 81.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям М., 1985.
4. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
5. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
6. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М., 1987.
7. Селье Г. На уровне целого организма. М., 1972.
8. Чернова М. И. В кн.: Вопросы физиологии и патологии высокогорья. Душамбе, 1963, с. 76.
9. Duggan D. D.-Arch. Biochem., 1959, 93, 116.
10. Manchini Y., Carbonara A. O. Immunochemistry, 1955, 2, 235.
11. Nibbelimi M., Rao N. A. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 41.
12. Sundstroem E., Mickaels G.-Memor. University California, 1942, 12, 1.
13. Timiras. Amer. J. Physiology, 1957, 191, 598.

УДК 616.13—004.6:616.831.49

С. Э. АКОПОВ

МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОЦИТАРНО-СОСУДИСТЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОСТАЦИКЛИНА И АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Показано, что активация гладкомышечных клеток сосудов и тромбоцитов приводит к увеличению концентрации кальция в их цитоплазме. Простациклин и нифедипин подавляют этот эффект, причем их воздействие зависит от величины вязкости мембран клеток. При атеросклерозе увеличивается вязкость мембран и поступление в клетки кальция со снижением эффективности воздействия простациклина и нифедипина.

Исследование влияния физиологических и фармакологических агентов на гладкую мускулатуру сосудов и тромбоциты показало, что их реакции во многом однонаправлены в связи с общностью их функциональной организации [2]. Общеизвестно, что эта общность во многом определяется процессами трансмембранного транспорта Ca^{2+} . Однако влияние на них большинства агентов пока мало изучено, особенно при анализе вопроса об изменениях их эффективности в патологии. Целью настоящей работы явилось изучение влияния простациклина (PGI_2) и одного из антагонистов кальция—нифедипина на процессы транспорта Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК) и тромбоцитах в норме и при церебральном атеросклерозе. Выбор этих агентов определялся полученными ранее данными о их взаимодействии при влиянии на ГМК и тромбоциты и перспективности их совместного использования в клинической практике [3].

Исследования проведены на тромбоцитах, выделенных из крови 40 здоровых доноров и 35 больных церебральным атеросклерозом. Часть