

pids peroxidation induced by unsaturated fatty acids and also during the injection of α -tocopherolacetate in the liver cytoplasm and activity of glucose-5-phosphatedhydrogenase in the blood plasma of albino rats. Nonunidirectional changes in the activity of studied enzymes were found out in the liver cytoplasm with their primary inhibition and appearance of enzymemia. A definite correlation was established between the activity of enzymes of oxidative branch of pentosephosphate pattern and the level of lipids peroxidation an NADPH-dependent systems. The injection of α -tocopherilacetate under certain conditions brought to the correction of studied parameters.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А., Мхитарян В. Г. Биол. ж. Армении, 1974, 27, 2, с. 28.
2. Агаджанов М. И. Автореферат докт. дис. Ереван, 1979.
3. Бурлакова Е. Б., Кухтина Е. Н., Храпова Н. Г., Аристахова С. А. Биохимия, 1982, 47, 5, с. 882.
4. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. М., Гвахария В. О. и др. В кн.: Влияние липидов мембран на активность ферментов. Черноголовка, 1978.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
6. Вельтищев Э. А., Юрева А. С., Воздвиженская Е. С. Вopr. мед. химии, 1987, 2, с. 7.
7. Коровкин Б. Ф. В кн.: Всесоюзный симпозиум по медицинской энзимологии. (тез.). Астрахань, 1987, с. 73.
8. Микаелян Э. М. Автореферат докт. дис. Ереван, 1989.
9. Мхитарян В. Г., Бадалян Ф. Е. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1978, 12, 6, с. 7.
10. Паносян Л. Г., Варганян Г. С., Петросян А. К., Джинянян К. О., Габриелян Э. С. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1989, 29, с. 64.
11. Элерте Д. Л., Майоре А. Е., Горштейн Э. С., Ремберг Л. А. В кн.: Биол. мембраны и пагол клетки. Рига, 1976, с. 62.
12. Glucé A. F., McLeran P. Во hémical J., 1963, 55, 3, 401.
13. Harsberger B. L., Kornberg A. J. Biol. Chem., 1961, 182, 805.
14. Lowry O. N., Rosenbrough N. S., Farr A. L., Randall R. T. J. Biol. Chem., 1951, 193, 256.

УДК 616.36—001—003.93

А. С. Джавадян, Т. Д. Карапетян, С. С. Гамбаров, И. Р. Саакян,
В. С. Петросян, А. Л. Багдасарян

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ДИФFUЗНО ПОРАЖЕННОЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

В последние годы в лечении диффузных заболеваний печени намечается тенденция к разработке принципиально нового подхода, а именно, возможность стабилизации положительных сдвигов в пораженной печени за счет стимуляции регенерации неповрежденной печеночной ткани. Экспериментально доказано, что частичные гепатэктомии стимулируют регенерацию как нормальной, так и пораженной диффузным процессом печени, позволяя добиться значительного обратного развития разросшейся соединительной ткани [10, 11]. Вместе с тем хорошо известна роль лимфоидной ткани в процессах регенерации [2, 9, 14]. Однако в недостаточной степени изучена роль регуляторных механизмов иммунной системы в процессах регенерации печеночной ткани. В частности, большой интерес представляет влияние

процессов активации контрсупрессорного звена регуляции иммуногенеза. Ранее было продемонстрировано, что индукция регенерационных процессов в селезенке сопровождается активацией контрсупрессоров [3]. В то же время показана возможность моделирования контрсупрессорного эффекта миелопидом (Б-активином)—препаратом из группы миелопептидов с молекулярной массой 1—1,2 кДальтон [4].

С другой стороны, известно, что любое воздействие на ткань вызывает, в первую очередь, изменения на уровне энергопродуцирующих систем клетки, как обеспечивающих гомеостазирование функционирования органа [5, 6, 8, 12].

Целью данной работы явилось изучение влияния миелопида и комплекса хирургических воздействий на энергетические реакции митохондрий (Мх) печени, пораженной диффузным процессом.

Материал и методы

Исследования проводились на 60 белых крысах-самцах с исходной массой 250—300 г. Животные были разделены на 2 основные группы. Первую группу составили животные (30), которые не подвергались предварительной затравке, на них изучались реакции «нормальной» печени. Вторую группу составили животные (30), у которых по известной методике Б. А. Ахунджанова введением 1 мл 0,1% раствора гелиотрипа 2 раза в неделю в течение 3 месяцев, было вызвано диффузное поражение печени (30) [1]. В каждой из групп были проведены 3 серии экспериментов: I—одномоментная частичная гепатэктомия и двухэтапная парциальная резекция селезенки; II—частичная гепатэктомия с введением миелопида в хвостовую вену; III—одномоментная частичная гепатэктомия и двухэтапная парциальная резекция селезенки с введением миелопида в хвостовую вену.

Все животные были оперированы под общим наркозом введением внутривенно 2% раствора промедола от 0,5 до 1,0 мл. Животным производился срединный лапаротомический разрез длиной от 4 до 5 см. Печень лигировалась шелковой нитью и отсекалась выше лигатуры. Для резецирования части селезенки предварительно лигировался сосуд, питающий резецируемую часть, и той же нитью—часть органа проксимальнее места резекции. Далее, на 7—10-й день, производили релапаротомию и резецировали часть культи селезенки (II этап), одновременно вводя миелопид в организм животных.

Оценка результатов производилась на первые и седьмые сутки после сочетанных с частичной гепатэктомией воздействий. Миелопид вводили в хвостовую вену из расчета 0,5 мг/кг веса животного.

Исследования велись на изолированных митохондриях методом полярографической регистрации потребления кислорода открытым платиновым электродом. Изучалась дыхательная активность митохондрий в основных метаболических состояниях, индуцируемых воздействием аденозиндифосфата (АДФ) и 2,4-динитрофенола (ДНФ) при утилизации янтарной кислоты (ЯК) с последующим расчетом абсолютных скоростей дыхания ($\text{нг-атO}_2/\text{сек мг белка}$), а также показателей эффективности процесса фосфорилирования: дыхательный контроль по АДФ—ДК_{АДФ}, дыхательный контроль по ДНФ—ДК_{ДНФ}, доля фосфорилирующего дыхания в % ДФД, резервная мощность дыхательной цепи—РАД и время фосфорилирования (Т_ф). Статистическая обработка полученных данных проведена с применением критерия Стьюдента [7]. Контролем служили реакции Мх печени интактных животных.

Результаты и обсуждение

У животных I серии I-й группы через 7 суток в реакциях Мх отмечается четкая смена метаболических состояний под воздействием

АДФ и ДНФ с хорошо выраженной энергетической регуляцией дыхания на фоне удлинения Тф ($P < 0,05$) и сужения резервной способности дыхательной цепи ($P > 0,05$) за счет ослабления скорости разобщенного дыхания относительно уровня контрольных животных ($P < 0,01$, рис. 1; 1).

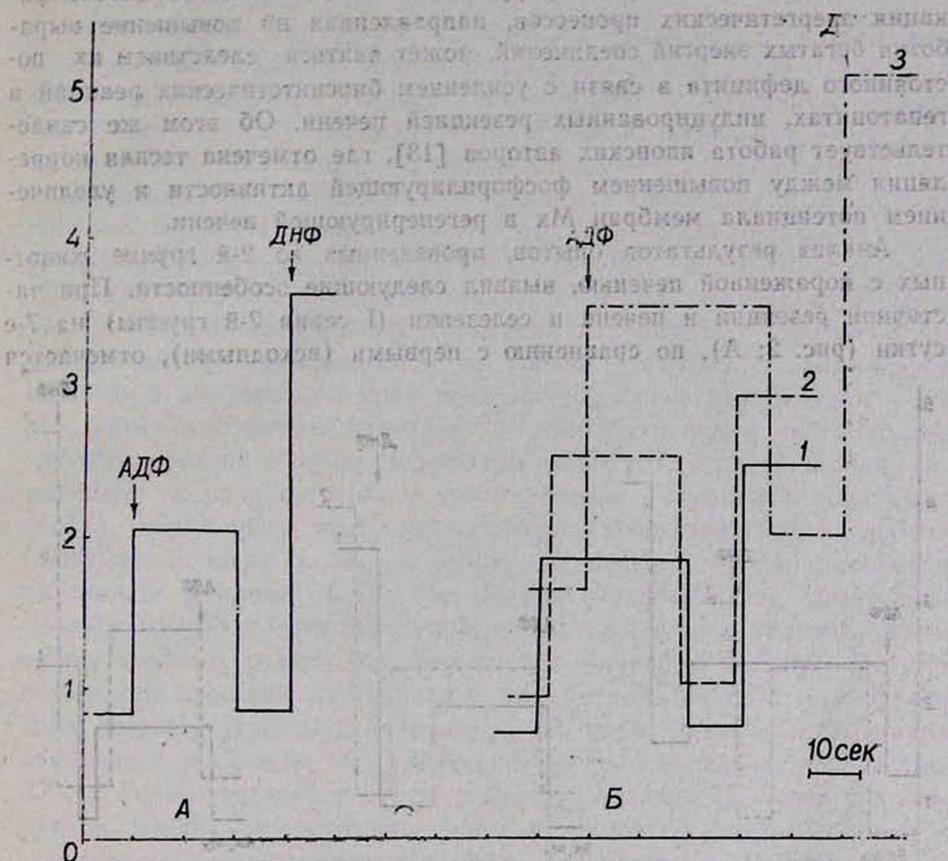


Рис. 1. Изменение энергетических параметров митохондрий непораженной печени крыс в результате экспериментальных воздействий на 7-е сутки. А—контроль, Б—эксперимент; 1—I серия, 2—II серия, 3—III серия.

Во II серии 1-й группы введение миелопида на фоне частичной резекции печени не вызывает существенных сдвигов в характере реакции дыхательной цепи Мх по сравнению с животными I серии I группы ($P > 0,05$), хотя и отмечается дальнейшая интенсификация дыхательной активности ($P < 0,01$, рис. 1; 2). И только у животных с одномоментной частичной резекцией печени и селезенки в два этапа и введением миелопида (III серия I-й группы) выявлено значительное повышение дыхательной активности на седьмые сутки как относительно контрольных животных, так и всех предыдущих серий ($P < 0,01$) в среднем на 49%, увеличение ДФД на 50% ($P < 0,01$), при тенденции к ослаблению энергетической регуляции дыхания ($P < 0,05$) и на фоне удлинения Тф ($P > 0,05$, рис. 1; 3).

Итак, одномоментная частичная резекция печени и селезенки в два этапа с введением миелопида вызывает активацию энергетических

реакций митохондрии «нормальной», т. е. неповрежденной, печени, что выражается в росте абсолютных скоростей дыхания во всех метаболических состояниях и ослаблении резервов дыхательной цепи. Это обстоятельство, возможно, указывает на четкую взаимообусловленность процессов в регенерирующей ткани, а именно: интенсификация энергетических процессов, направленная на повышение выработки богатых энергией соединений, может явиться следствием их постоянного дефицита в связи с усилением биосинтетических реакций в гепатоцитах, индуцированных резекцией печени. Об этом же свидетельствует работа японских авторов [13], где отмечена тесная корреляция между повышением фосфорилирующей активности и увеличением потенциала мембран Мх в регенерирующей печени.

Анализ результатов опытов, проведенных во 2-й группе животных с пораженной печенью, выявил следующие особенности. При частичной резекции и печени и селезенки (I серия 2-й группы) на 7-е сутки (рис. 2; А), по сравнению с первыми (исходными), отмечается

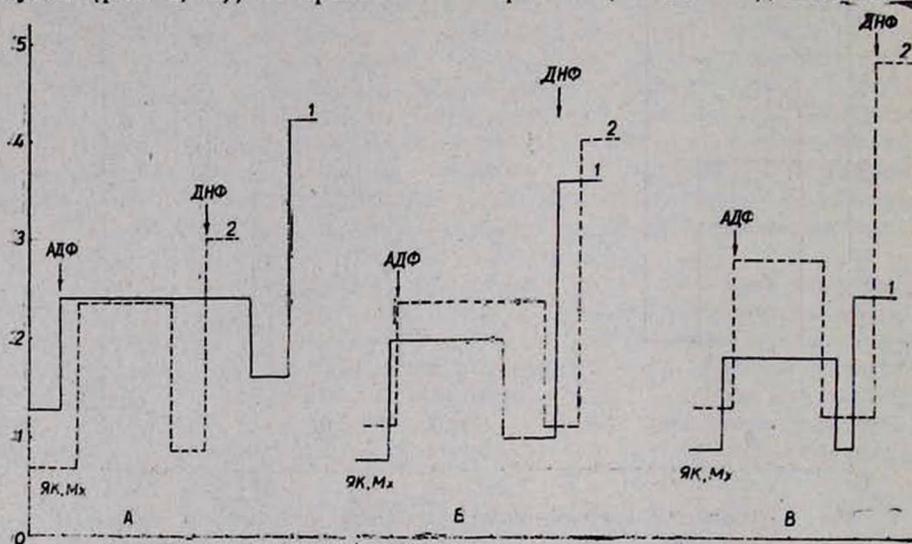


Рис. 2. Параметры энергетического обмена митохондрий диффузно-пораженной печени крыс и влияние корректирующих воздействий. А—I серия, Б—II серия, В—III серия; 1—пораженная печень, 2—после коррекции на 7-е сутки.

улучшение энергетических показателей Мх, что проявлялось в четкой смене метаболических состояний, повышении энергетической регуляции дыхания ($ДК_{АД}$ превысил показатели первых суток на 43,66% ($P < 0,05$) при сокращении более чем вдвое Тф и росте ДФД на 33,3% ($P < 0,01$). Однако все это сопровождалось сужением резервных возможностей дыхательной цепи Мх на 7-е сутки ($P < 0,05$), что особенно было заметно не только относительно показателей первых суток, но и аналогичных результатов I серии 1-й группы, т. е. «нормальной» печени (снижение $ДК_{ДНО}$ ($P < 0,05$) и РАД ($P > 0,05$).

Во II серии 2-й группы выявлено, что в результате коррекции, по сравнению с исходным состоянием, на 7-е сутки отмечается тенденция к росту скоростей во всех отмеченных состояниях при практически неизменных параметрах ДК_{адф}, ДК_{днф}, РАД и Т_ф ($P > 0,05$), характеризующих эффективность процессов фосфорилирования ($P > 0,05$, рис. 2; Б).

В III серии 2-й группы комплексное воздействие (одномоментная частичная резекция печени и селезенки в два этапа с введением миелоида) вызывало относительно нормы и исходного состояния (на 7-е сутки) интенсификацию дыхательной активности во всех метаболических состояниях, сопровождающуюся ростом показателей, ответственных за сопряженность процессов окисления и фосфорилирования: скорость разобщенного дыхания увеличилась на 94,3% ($P < 0,05$), ДК_{днф} — на 47,56% ($P < 0,05$), а РАД — на 270,9% ($P < 0,05$, рис. 2; В). Однако следует отметить, что несмотря на то, что показатели энергетических реакций Мх печени в данной группе экспериментов и поднимаются до уровня таковых с «нормальной» печенью в аналогичный срок исследования, характер реакции у них при этом качественно разнится. Дифференцирующим тестом может служить добавка в среду инкубации глутамата как субстрата, снимающего оксалоацетатное ингибирование сукцинатдегидрогеназы (СДГ), характерное для патологических состояний. Так, добавка глутамата в среду с Мх «пораженной» печени, снимая торможение активности фермента СДГ, способствует усилению их дыхательной способности. Последнее однозначно свидетельствует о наличии низкоэнергетического сдвига Мх печени при данной патологии. Действительно, при внесении глутамата в среду с ЯК у крыс с «пораженной» печенью (табл. 1) практически по всем срокам исследований отмечается тенденция к увеличению скорости активного дыхания, ДК_{ад}, Т_ф и увеличения ДФД, за исключением III серии экспериментов. Частичное отсутствие действия глутамата в данной серии на процессы дыхания может указывать на наиболее оптимальное состояние энергообмена при данном виде корректирующего воздействия сравнительно с другими способами.

Виды воздействий	Увеличение		ДФД	Сокращение Т _ф
	скорости активного дыхания	ДК _{адф}		
Резекция части печени и селезенки	20,5	22,0	21,0	15,5
Резекция печени с введением иммуностимулятора	37,0	19,7	89,0	33,4
Резекция печени и селезенки с введ. иммуностимулятора	нет стимуляции	нет стимуляции	25	10,55

Итак, «поражение» печени без корректирующего воздействия вызывает относительно контроля в реакциях дыхательной цепи Мх следующие сдвиги: значительное удлинение Т_ф (в 2—3 раза), тенденцию

к повышению уровня отрегулированного состояния и связанное с этим понижение показателя ДК_{ад} и ДФД. Описанные альтерации могут указывать на сдвиг митохондрий к низкоэнергетическому состоянию, представляющему один из компонентов неспецифической ответной реакции ткани на внешнее «возмущение» как длительной метаболической нагрузки на дыхательную систему Мх. Коррекция же патологического состояния, заключающаяся в одномоментной частичной резекции печени и селезенки с введением миелопида, индуцирует сокращение Тф, рост скоростей дыхания, а также значительное увеличение доли фосфорилирующего дыхания и усиление резерва в дыхательной цепи. Допускаем, что отмеченные сдвиги, свидетельствующие о благотворном влиянии комплекса воздействий на реакции дыхательной цепи Мх пораженной печени, могут указывать на тенденцию к нормализации функционального статуса гепатоцитов.

Учитывая положительное воздействие предлагаемого метода коррекции (комплекс: частичная резекция печени и селезенки + биостимулятор), индуцирующего регенерационные реакции в диффузно пораженной печени, можно считать обоснованным дальнейшее изучение этой проблемы в аспекте привлечения морфофункциональных параметров гепатоцитов.

Ереванский филиал ВНИЦ АМН СССР

Поступила 19/XII 1989 г.

Ա. Ս. Զավադյան, Ք. Դ. Կարապետյան, Ս. Ս. Գամբարով, Ի. Ռ. Շահակյան, Վ. Ս. Պետրոսյան,
Ա. Լ. Բաղդասարյան

ՄԻՏՈՔՈՆՈՒՄԻԱԿԱԼ ԼՆԵՐԳԵՏԻԿ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԸ ԱՌԵՏՆԵՐԻ ԴԻՖՈՒԶ ԱՆՏԱՀԱՐԿՎԱՅ ԼՅԱՐԴԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՂԱԿԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՑՎԱՅ ԽՔԱՆՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Դիֆուզ ախտահարմամբ լյարդով առնետների վրա կատարված փորձերի արդյունքները միտոքոնդրիալ ռեակցիաների մակարդակով ցույց են տալիս լյարդի և փայծաղի հրկիով մասնակի մասնահատումների արդյունավետությունը լյարդի հյուսվածքի վերականգնումը խթանելու նպատակով: Տվյալ եզրակացությունները հիմնված են մի շարք ցուցանիշների վերլուծության վրա, որոնք արտացոլում են ֆոսֆորիլացման պրոցեսի արդյունավետությունը և միտոքոնդրիաների շնչական ակտիվությունը:

Ուշադրության է արժանի իմունոմոդուլյատոր միելոպիդի օգտագործումը վերականգնողական պրոցեսների խթանման նպատակով:

A. S. Javadian, T. D. Karapetian, S. S. Ghambarav, I. R. Sahakian, V. S. Petrosian, A. L. Baghdassarian

Energetical Reactions of Mitochondria at Complex Stimylation of Regenerative Processes in Diffuse Affection of Rat's Liver

In experiments on rats the energetical aspects of stimulation of hepatic tissue's regeneration by means of different corrigating influences are studied.

At the level of energetical reactions of hepatic mitochondria the most effective complex influence is found, that is the partial resection of the liver and spleen (two stages) with administration of myeloid for stimulation of the regenerative processes of the hepatic tissue.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ахунджанов Б. А. Автореф. док. дис. М., 1978.
2. Бабаева А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. М., 1972.
3. Гамбаров С. С. Докт. дис. М., 1980.
4. Гамбаров С. С., Хзраджян А. М., Адамян Н. В. и др. Бюл. eksper. биол. и мед., 1986, 5, с. 598.
5. Карапетян Т. Г. Автореф. канд. дис. Ереван, 1982.
6. Меерсон Ф. Э., Павлова Б. И., Камилов Ф. Х., Якушев В. С. *Вопр. мед. химии*, 1978, 6, с. 774.
7. Плохинский Т. Г. Алгоритмы биометрий. М., 1967.
8. Саакян И. Р., Карапетян Т. Д. *Вопр. мед. химии*, 1981, 6, с. 755.
9. Соболюк Л., Шимек Й. *Чехословацкая медицина*, 1983, 6, 3, с. 178.
10. Boerl O., Galvan G. et al. *Acta chir. austr.*, 1983, 15, 31, 178.
11. Kitasato S. *Nagasaki Med. J.*, 1980, 55, 4, 490.
12. Lehtinger A. Z. *Biochemistry*, New York, 1972, 311.
13. Nishihira Tomohiko, Tanaka Junji et al. *Hepatology*, 1986, 6, 220.
14. Pabst Reinhard, Kamran Doryouch, Crenzing Hans et al. *Amer. J. Surg.*, 1984, 147, 382.

УДК 615.367:577.164.131

А. С. Оганесян, Ж. С. Геворкян, Г. М. Минасян

ПИРИДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТ КАК НОВЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПРЕПАРАТ

Антиоксидантная система организма играет важную роль в его жизнедеятельности [1, 2, 6]. Функционирование ее направлено на поддержание резистентности организма к действию патогенных факторов окружающей среды [3—5]. Антиоксидантная система, состоящая из ферментативных и неферментативных компонентов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, α -токоферол, аскорбиновая кислота, глутатион и др.), подавляет процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), обеспечивая нормальное функционирование клеточных мембран и клетки в целом. В определенных патологических состояниях в результате снижения активности антиоксидантной системы усиливаются процессы ПОЛ в клеточных мембранах, что приводит к многочисленным нарушениям в метаболизме и снижению функциональной активности клетки.

В медицинской практике из многочисленных антиоксидантных препаратов при лечении заболеваний, сопровождающихся усилением ПОЛ, широко применяется витамин Е (α -токоферол). Однако в определенных условиях, в частности в пожилом возрасте, его применение может вызвать стимуляцию процессов пролиферации клеток. Поэтому изыскание новых природных антиоксидантных препаратов представляется актуальной проблемой. В настоящем сообщении приводятся результаты исследований, характеризующих пиридоксаль-5-фосфат (ПФ) как эффективный антиоксидантный препарат.