

infection with *M. arthritidis* was observed. In liver this process was normalized on the 7th and 45th days, but had a sharp drop on the 21st day. In pancreas the sharp drop of biosynthesis was observed only on the first day.

The rate of incorporation of $[3H]$ -lab leucin well correlate with the morphofunctional state of the studied organs in rats, infected by *M. arthritidis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горина Л. Г., Зильфян А. В., Саядян Х. С. и др. ЖМЭИ, 1988, 1, с. 42.
2. Зильфян А. В., Вульфвич Ю. В., Жевержеева И. В., Каган Г. Я. В кн.: Актуальные вопросы бактериологии и микоплазматологии. Кишинев, 1979, с. 5.
3. Зильфян А. В., Вульфвич Ю. В., Жевержеева И. В., Каган Г. Я. ЖМЭИ, 1981, 3, с. 42.
4. Зильфян А. В., Вартамян А. В., Овсепян Р. С. В сб.: III Закавказская конф. морфологов. Ереван, 1982, с. 78.
5. Овсепян Р. С., Вартамян А. В. В кн.: Актуальные вопросы микоплазматологии. Ереван, 1983, с. 59.
6. Остерман Л. А. В кн.: Исследование биологических макромолекул электрофокусированием, электрофорезом и радиоизотопными методами. М., 1983, с. 203.
7. Пермяков Н. К., Подольский А. Е. Хирургия, 1973, 9, с. 23.
8. Тимаков В. Д., Каган Г. Я. В кн.: L-формы бактерий и семейство *Mycoplasma* теснее в патологии. М., 1973, с. 227.
9. Cole B. C., Ward J. R. In: *The Mycoplasmas*. Ed by Tully and Withcomb. Acad. Press, 1979, 367.
10. Hill A., Degnall G. I-I comp. Pathol., 1975, 85, 1, 43.
11. Roodyn D. B., Reis R. J., Work T. S. *Biochem. J.*, 1961, 80, 9, 19.

УДК 612.447:577.158+577.161.3+616—001.36

М. Е. Мартиросян, А. С. Папоян, Г. О. Мартиросян, К. А. Хачатрян

ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ ТИМУСА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ПРОЦЕССЫ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ, УРОВЕНЬ ВИТАМИНА Е И АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Одним из актуальных направлений в изучении общего адаптационного синдрома является изыскание средств, лимитирующих развитие стресс-реакции. В последнее время исследователи проявляют интерес в этом плане к продуктам жизнедеятельности лимфоцитов тимуса (ПЖЛ), обладающим определенным адаптационным эффектом [4, 7, 8].

Как известно, среди факторов, ответственных за развитие общего адаптационного синдрома, большую роль играет повреждение клеточных мембран продуктами усиленного перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 3, 9]. В связи со сказанным представляет интерес изучение влияния общего пула ПЖЛ на процессы ПОЛ и систему антиоксидантной защиты при иммобилизационном стрессе.

Материал и методы

Опыты выполнены на нелинейных белых крысах-самцах массой 150—200 г. Крыс подвергали жесткой иммобилизации (ИМО) в положении лежа на спине. Животные были разделены на 5 групп: I—интактные, II—1-часовая ИМО, III—5-часовая ИМО, IV—24-часо-

вая ИМО, V—введение общего пула ПЖЛ+24-часовая ИМО. ПЖЛ тимуса интактных животных выделяли методом А. В. Зильфяна и соавт. [5] и вводили крысам за день до ИМО интратримариально трехкратно по 1 мл на 150 г массы животного с интервалами в 6 часов.

Исходный уровень ПОЛ в плазме крови определяли по методике Joshioka [12] и выражали в микромолях малонового диальдегида (МДА) на 1 мл плазмы, а в печени—по методике И. Д. Стальной и соавт. [10] и выражали в микромолях МДА на 100 г печени. Ферментативное—НАДФН-зависимое (НЗП) и неферментативное—аскорбатзависимое (АЗП) индуцированное ПОЛ в гомогенате печени определяли методом Ю. А. Владимирова и соавт. [2] и выражали в микромолях МДА на 1 г ткани. Количество МДА рассчитывали по коэффициенту молярной экстинкции, равному $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модели феназинмета сульфат-НАДН-нитротетразолий синий. За единицу активности СОД принимали такое количество ее раствора, которое при добавлении к модельной системе, генерирующей супероксидный анион, подавляет ее генерацию на 50% [13]. Содержание витамина Е (α -токоферола— α -ТФ) в плазме крови и печени определяли по методу Dygga [11] и выражали соответственно в $\gamma/\text{мл}$ плазмы и γ в пробе.

Результаты и обсуждение

Установлено, что сдвиги в интенсивности ПОЛ зависят от длительности ИМО, 1-часовая ИМО приводит к незначительным разнонаправленным изменениям: снижается фоновое содержание МДА в плазме крови (на 28%), но в печени активируется система АЗП (на 19,8%). После 5-часовой ИМО несколько активируются, по сравнению с предыдущим сроком, процессы липидной пероксидации в плазме крови и печени, о чем свидетельствует повышение фонового содержания МДА и высокая активность системы АЗП. Наиболее резкая активация ПОЛ отмечается после 24-часовой ИМО: фоновое ПОЛ в плазме крови и печени превышает исходное соответственно на 21,3 и 77,7%, значительно повышается активность систем АЗП и НЗП в печени (на 52,1 и 39,2%).

Таким образом, в процессе 24-часовой ИМО наблюдается прогрессирующее усиление ПОЛ, особенно выраженное в печени. Отмечается более ранняя и несколько более выраженная активация системы АЗП по сравнению с системой НЗП в органе.

Известно, что интенсивность ПОЛ регулируется структурно-определенной ориентацией белок-липидных комплексов («структурный антиоксидант»), изолирующих центры ферментативного радикалообразования от двойных связей ненасыщенных липидов, а также наличием в организме специальных систем биоантиоксидантов, контролирующих свободнорадикальные процессы и защищающих организм от неблагоприятного действия продуктов перекисного окисления [1, 14, 15]. В системе защиты особенно важную роль играют СОД, осуществляющая детоксификацию супероксидного анион-радикала O_2^- , и витамина Е, который реагирует с перекисными радикалами, обрывая цепь окисления и тормозя реакцию продолжения цепи.

Как показали наши исследования, в ранние сроки ИМО наблюдается снижение уровня α -ТФ в плазме крови, но затем его содержание постепенно увеличивается, превышая исходное к 24-му часу ИМО на 34,45%. В печени несколько иная картина: после 1-часовой ИМО уровень α -ТФ повышается почти в 2 раза, после 5 часов ИМО он понижается, а после 24-часовой ИМО его содержание превышает исходное на 22,4%.

Увеличение содержания α -ТФ в плазме крови следует рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на усиление ПОЛ при стресс-реакции. Ведь при этом идет интенсивное расходование его в реакциях ингибирования ПОЛ, а восполнение потребления α -ТФ осуществляется путем его мобилизации из тканевых депо, в частности из печени, в кровяное русло с последующей доставкой в клетки тканей. При этом большую роль играет наблюдаемое при стрессе значительное повышение уровня катехоламинов и кортикостероидов, усиливающих процессы липолиза, которым отводится существенная роль в механизме мобилизации α -ТФ. Увеличение же содержания α -ТФ в печени после 24-часовой ИМО может быть результатом нарушения его расходования.

Что же касается активности СОД в печени, то в ранние сроки ИМО она понижена (на 25%), затем нормализуется, а после 24-часовой ИМО вновь отмечается тенденция к снижению. Известно, что СОД является регуляторным ферментом, активность которого зависит от концентрации субстрата и уровня α -ТФ. В печени при иммобилизационном стрессе нами прослеживается в основном обратная зависимость между количеством α -ТФ и активностью СОД. Понижение активности фермента в органе может быть связано с изменением его конформации липидными перекисями и с нарушением его биосинтеза. Возможна и непосредственная регуляция активности фермента витамином Е. Понижение активности фермента приводит к увеличению содержания активных форм кислорода, что и приводит к интенсификации ПОЛ в печени. Активирование ПОЛ и уменьшение запасов витамина Е становятся причиной структурно-функциональных изменений мембран гепатоцитов, повышения их проницаемости [6].

Таким образом, анализ данных позволяет сделать вывод, что усиление ПОЛ при иммобилизационном стрессе является результатом дисбаланса между процессами образования и устранения липоперекисей. Компенсаторные механизмы оказываются недостаточными для сдерживания процессов ПОЛ в безопасных пределах.

Учитывая, что наибольшие изменения в системе ПОЛ наблюдаются после 24-часовой ИМО, мы решили проверить действие ПЖЛ именно в эти сроки. Предварительное введение животным ПЖЛ значительно меняло интенсивность развивающихся при стресс-реакции изменений в ПОЛ (таблица). Так, при этом в печени уровень АЗП и фонового ПОЛ не отличался от контрольного. Что же касается фонового ПОЛ в плазме крови и НЗП в печени, то у этих животных после 24-часовой ИМО тоже наблюдается повышение их интенсив-

Содержание продуктов ПОЛ, α -токоферола и активность СОД в плазме крови и печени при иммобилизационном стрессе и при действии ПЖЛ на фоне стресса

Серия исследований	Плазма крови		Печень		
	МДА $\mu\text{KM}/\text{мл}$	α -токофероль $\gamma/\text{мл}$	МДА $\mu\text{KM}/100 \text{ г}$	α -токоферол γ в пробе	СОД ед. акт. в пробе
Контроль	$0,0075 \pm 0,0002$	$14,89 \pm 0,58$	$0,45 \pm 0,0076$	$0,98 \pm 0,80$	$0,464 \pm 0,025$
п	(39)	(18)	(25)	(20)	(23)
1-часовая ИМО	$0,0054 \pm 0,0002$	$12,78 \pm 0,57$	$0,42 \pm 0,019$	$1,99 \pm 0,183$	$0,348 \pm 0,015$
п	(19)	(20)	(20)	(20)	(20)
P	$< 0,001$	$< 0,02$	$> 0,2$	$< 0,001$	$< 0,001$
5-часовая ИМО	$0,0068 \pm 0,00015$	$17,64 \pm 0,67$	$0,63 \pm 0,012$	$0,66 \pm 0,013$	$0,510 \pm 0,020$
п	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
P	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,1$
24-часовая ИМО	$0,0091 \pm 0,0002$	$20,02 \pm 0,65$	$0,80 \pm 0,024$	$1,20 \pm 0,140$	$0,398 \pm 0,023$
п	(16)	(20)	(20)	(20)	(20)
P	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,1$	$> 0,05$
ПЖЛ+24-часовая ИМО	$0,0084 \pm 0,00005$	$19,88 \pm 0,89$	$0,49 \pm 0,030$	$0,60 \pm 0,010$	$0,300 \pm 0,056$
п	(10)	(7)	(7)	(7)	(7)
P	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,2$	$< 0,001$	$< 0,01$

пости, но достоверно менее выраженное, чем у животных IV группы (соответственно $p < 0,01$ и $< 0,001$).

Таким образом, предварительное введение общего пула ПЖЛ предотвращает наблюдаемое при стресс-реакции значительное усиление интенсивности ПОЛ, т. е. лимфоцитарные медиаторы оказывают при этом антиоксидантное действие. Каков механизм этого эффекта? Оказалось, что ПЖЛ не влияют на уровень α -ТФ в плазме крови, но в печени наблюдается значительное (почти в 2 раза) его снижение. Возможно, облегчается использование α -ТФ, а тем самым его антирадикальное действие. Что же касается СОД, то ее активность в печени животных V группы снижена в большей степени, чем у животных IV группы.

Основываясь на полученных данных, можно сделать предварительный вывод о том, что антиоксидантное действие ПЖЛ реализуется на стадии торможения продолжения цепи окисления. Причем действие ПЖЛ может реализоваться как непосредственным участием составных компонентов, так и опосредованно через изменение гормонального фона. Известно, что в регуляции интенсивности ПОЛ в организме определенную роль играют стероидные гормоны, выступающие в общем блоке с другими факторами антиоксидантной защитной системы организма. Исследованиями установлено, что общий пул ПЖЛ приводит к инициации секреторного процесса в коре надпочечников, что, безусловно, отражается на устойчивости организма. И одним из механизмов повышения устойчивости при этом является угнетение ПОЛ, что в условиях стресс-реакции спасает мембраны от агрессивного действия продуктов окисления.

Поступила 21/III 1993 г.

Մ. Խ. Մարտիրոսյան, Ա. Ս. Պապայան, Գ. Հ. Մարտիրոսյան, Կ. Հ. Խաչատրյան

ՈՐԳԱՆԻԶՄԻ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՐԿԱՆՈՒՄԻՆՈՒՅԱՆ ԱՐԳԱՍՏԵՆԵՐԻ ԱԶԴՆՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԼԻՊԻԴԱՆԻ ԳԵՐՈՔԻՍՏԱՑՄԱՆ, ՍՈՒՊԵՐՈՔՍԻԴԻՆՍԻՏԱԶԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԵՎ
 α -ՏՈԿՈՅԵՐՈՒ ՔԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱՆ ՄՈՐԲԻԴԱՅԻՆ ՍՏՐԵՍԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Իմոբիլիզացիոն ստրեսի ժամանակ օրգանիզմում զգալի ուժեղանում է ԼԳՕ-ն, որի մասին վկայում է մալոնալին դիալդիզիդի ելքային քանակության ավելացումը արյան պլազմայում և լյարդում, ինչպես նաև ասկորբատ- և ՆԱԴՖ-Հ-կախյալ ԼԶՕ համակարգերի ակտիվացումը լյարդում: 24-ժամյա աճարժացումը բերում է α -տոկոֆերոլի քանակության ավելացմանը արյան պլազմայում և լյարդում և ՍՈԴ-ի ակտիվության իջեցմանը լյարդում:

ԼԿԱ-ի նախնական ներարկումը կենդանիներին կանխում է ԼԳՕ-ի զգալի ուժեղացումը օրգանիզմում, ճնշվում է ասկորբատ- և ՆԱԴՖ-Հ-կախյալ ԼԳՕ-ի համակարգերի ակտիվությունը:

Ստացված տվյալները խոսում են ընդհանուր հարմարողական համախտանիշի ձևավորման մեջ ԼԿԱ-ի մասնակցության մասին, բացահայտում են այդ մասնակցության հնարավոր ախտածնական մեխանիզմներից մեկը՝ ԼԳՕ չափավորող ազդեցությունը, ստրես-բեակցիայի ժամանակ:

The effect of Thymus Lymphocytes Products of Vital
Activity in Intact Animals on the Process of Lipid
Peroxidation, Level of Vitamin E and Activity of
Superoxiddismutase at Immobilization Stress

At immobilization stress the activation of lipid peroxide oxidation in the organism is observed, in the mechanism of the development of which are nonbalanced processes of formation and removal of lipoperoxides.

For the first time it is established a directed stress-limiting effect of the products of vital activity of thymus manifested by prevention of the increase of lipid peroxide oxidation intensity in the blood and liver, usual in case of acute stress-reaction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А. Пат. физ. и эксперим. терапия, 1989, 4, с. 7.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, М., 1972.
3. Зверинский Ф. А., Симонян М. А. и соавт. Вопросы мед. химии, 1987, 3, с. 49.
4. Зильфян А. В. Тез. 68-й отчетной науч. сессии ЕрМИ. Ереван, 1989, с. 110.
5. Зильфян А. В., Саядян Х. С. и др. ДАН АрмССР, 1989, 1, с. 41.
6. Мартirosian М. Е., Хачатрян К. А. и др. Тез. 69-й отчетной науч. сессии ЕрМИ. Ереван, 1991, с. 52.
7. Овсепян Р. С., Варданян М. Ю. Ж. эксп. и клин. мед. АН АрмССР, 1989, 6, с. 589.
8. Саядян Х. С., Геворкян М. Н. и др. Ж. эксп. и клин. мед. АН АрмССР, 1990, 1, с. 64.
9. Семенов А. В., Колесникова Л. И. и др. БЭБиМ, 1983, 1, с. 37.
10. Стальная Н. Д., Гаршивили Т. Г. В кн.: Современные методы в биохимии, М., 1977, с. 6.
11. Duggan D. E. Arch. Biochem. Biophys., 1959, 84, 116.
12. Ioshitoka J., Kowada K., Shimaoka J., Mori M. Amer. J. Obstet. and gynecol., 1979, 135, 3, 372.
13. Morimitsu Nishikimi N., Appaji Rao, Kinto Jatl. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 3, 849.
14. Tappel A. L. Fed. Proc., 1965, 24, 73.
15. Vladimirov Yu. A. Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases, Eds. J. E. Johnson et al. New York, 1986, 141.