

Теоретическая и профилактическая медицина

УДК 577.1+612.82

**Սակավաշարժության պայմաններում վիտամին E-ի
երկարատև ներմուծումների խթանող ազդեցությունը
ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացների վրա**

Վ.Պ. Հակոբյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան

*Միս. Հերացու անվան ԵՊԲՀ, դեղաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կոբյուռի 2*

Բանալի բառեր. սակավաշարժություն, հիպոթալամուս, ճարպերի
գերօքսիդացում, վիտամին E

Զաղաքակիրթ երկրներում ժամանակակից կենսակերպը բնու-
թագրվում է սթրեսային ազդեցությունների հզոր աճով, որտեղ հատկապես
կարևորվում է շարժողական ակտիվության սահմանափակման դերը՝
պայմանավորված օրգանիզմի վրա ախտաբանական ազդեցության
բազմազանությամբ [1, 16, 25]: Այն իրենից ներկայացնում է խառը
սթրեսորի տեսակ և կազմված է մարմնական, հոգեհուզական, սոցիա-
լական, սիրտ-անոթային և նյութափոխանակային բաղադրիչներից:

Ներկայումս հաստատված է, որ զանազան արտակարգ, սթրեսային
գործոնների հանդեպ կենդանի օրգանիզմի պատասխան ռեակցիայում
առաջատար տեղ է գրավում ճարպերի գերօքսիդացման (ՃԳՕ) գործըն-
թացների ակտիվացումը [9, 12]: Ընդ որում, հարկ է նշել, որ ՃԳՕ-ն առաջ-
նային բռնկումը հանդիսանում է պատասխան սթրեսային ռեակցիայի
ձևավորման ազդանշան և ուղղված է օրգանիզմի նորմալ հոմեոստազի
պահպանմանը: Հետագայում այն, հակաօքսիդանտային պաշտպանու-
թյան ուժեղացմամբ պայմանավորված, փոխարինվում է ՃԳՕ-ն ընկճ-
մամբ: Սակայն, երկարատև և/կամ ուժգին սթրեսային ազդեցությունները
հանգեցնում են հակաօքսիդանտային համակարգի հյուծմանը և ՃԳՕ
երկրորդային բռնկմանը, որն արդեն հանդես է գալիս ախտաբանական
գործոնի դերում և իրենից ներկայացնում է տարբեր սթրեսային հիվան-
դությունների և/կամ ախտահարումների զարգացման պատճառ [5]:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքում ցույց է տրվել, որ
սակավաշարժության (ՄՇ) պայմաններում զգալիորեն նվազում է արյան
հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվությունը, որտեղ հատուկ
ուշադրության է արժանանում վիտամին E-ի մակարդակի նվազումը [7]:
Վերջինս խաղում է կարևոր դեր բջջի օքսիդա-վերականգնիչ հավասա-
րակշռության կարգավորման մեջ՝ ցուցաբերելով ազատ ռադիկալային
«սկավենջեր» ազդեցություն, ինչպես նաև ազդելով տարբեր կինազային
համակարգերի, տրանսկրիպցիայի գործոնների, հակաօքսիդանտային

համակարգի և միտոքոնդրիումներում օքսիդացման գործընթացներին մասնակցող ֆերմենտների սինթեզը կարգավորող գեների էքսպրեսիայի վրա [10, 11, 21, 26, 31]: Սակայն, հարկ է նշել, որ իր ազատ ռադիկալային «սկավենգեր» ազդեցության արդյունքում ալֆա տոկոֆերոլը վերածվում է ալֆա տոկոֆերոլ խիճոն ռադիկալի, որը վիտամին E-ի գերքանակների և/կամ վերականգնիչների հյուծման հետևանքով կարող է հանդես գալ պրոօքսիդանտի դերում և խթանել ճԳՕ-ը [5]: Մյուս կողմից ցույց է տրվել, որ ալֆա տոկոֆերոլ խիճոն ռադիկալի գերքանակները գերօքսիդացվող միտոքոնդրիումային թաղանթներում նվազեցնում են աէրոբ շնչառության ինտենսիվությունը և $O_2^{\cdot-}$ -ի առաջացումը [19]:

Հաշվի առնելով սթրեսային ռեակցիայի ձևավորման մեջ հիպոթալամուսի առաջնայնությունն ու կարևորությունը, ինչպես նաև վերը նշվածը՝ տվյալ հետազոտության նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել ՄՇ-ն պայմաններում հիպոթալամուսում ճԳՕ-ն գործընթացները ժամանակային կտրվածքով, նշված գործընթացների տեղաշարժերի հիմքում ընկած մեխանիզմները և պարզաբանել այդ տեղաշարժերի վրա վիտամին E-ի թողած ազդեցությունները:

Նյութերը և մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 160-180գ զանգվածով 168 արու առնետների վրա: Առնետները բաժանվել են 4 խմբի: Առաջին խմբի առնետները գտնվել են նորմալ վիվարիումի պայմաններում: Մյուս 3 խմբի առնետները գտնվել են համապատասխանաբար 15, 30 և 45 օրյա ՄՇ-ն պայմաններում և իրենց հերթին բաժանվել են 2 ենթախմբի: Առաջին ենթախմբի առնետները գտնվել են միայն ՄՇ-ն պայմաններում, իսկ երկրորդ ենթախմբի առնետներին ՄՇ-ն հետ միաժամանակյա ամեն օր ենթաորովայնային ուղիով ներարկվել է վիտամին E 1մգ/կգ քաշին օրական դեղաչափով:

ՄՇ-ն յուրաքանչյուր շրջանից հետո առնետները մեմբուտալային անոգայացման տակ (40 մգ/կգ) ենթարկվել են գլխատման, գլխուղեղից անջատվել է հիպոթալամուսը և անմիջապես սառեցվել հեղուկ ազոտում: Հյուսվածքներից պատրաստվել են 5%-անոց հոմոգենատներ, որոնք այնուհետև ցենտրիֆուգվել են 0-4°C-ի պայմաններում: Ստացված վերնստվածքային հեղուկները օգտագործվել են հետագա կենսաքիմիական ցուցանիշների որոշման նպատակով: Առնետների հիպոթալամուսում NADPH-կախյալ (ՆԿՃԳՕ) և ասկորբատ-կախյալ ճԳՕ-ն (ԱԿՃԳՕ) ինտենսիվությունը որոշվել է ըստ Ա.Լ. Արչակովի և համահեղինակների [4]: Մալոնային երկալդեհիդի (ՄԵԱ) և ընդհանուր թիոլային խմբերի (ԸԹԽ) մակարդակը որոշվել է համապատասխանաբար ըստ Տ. Իոշիկայի [29] և Լիմոսեյ Ա. Սեդլակի [27]: Սուպերօքսիդդիսմուտազի (ՍՕԴ), կատալազի և գլուտաթիոն ռեդուկտազի (ԳՌ) ակտիվությունները համապատասխանաբար որոշվել են համաձայն Մ. Նիշիկիմիի [22], Տ.Տ. Բերեզովի [3] և Ռ.Ե. Պինտոյի [24]: Սպիտակուցի մակարդակը որոշվել է ըստ Լոուրիի [20]:

Բոլոր տվյալները բերված են $M \pm SD$ տեսքով: Խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի փոփոխությունների առկայությունը որոշվել է ըստ *Man-Whitney U* թեստի, $p < 0.05$ -ի դեպքում խմբերի միջև փոփոխությունը ընդունվել է որպես վիճակագրորեն հավաստի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ինչպես հայտնի է, կենսաբանական համակարգերում, կախված երկաթի իոնների վերականգնումից, թթվածնի ազատ ռադիկալների առաջացումը հիմնականում ընթանում է ասկորբատ- և NADPH-կախյալ մեխանիզմներով [4]: Նորմալ ֆիզիոլոգիական պայմաններում ասկորբատ-կախյալ մեխանիզմով ազատ ռադիկալները առաջանում են առավելապես միտոքոնդրիումներում օքսիդացման-ֆոսֆորիլացման ռեակցիաների արդյունքում: Թաղանթային և միկրոտոմային NADPH-կախյալ օքսիդացների մասնակցությամբ էլ տեղի է ունենում ազատ ռադիկալների առաջացումը NADPH-կախյալ ուղիով [14, 23]:

Աղյուսակ 1

ՄՇ-ն պայմաններում ՆԿԳ և ԱԿԳ ինտենսիվությունը և ՄԵԱ-ի մակարդակի փոփոխությունները հիպոթալամուսում

Խումբ		ՆԿԳ		ԱԿԳ		ՄԵԱ	
		(նՄ/մգ)	%	(նՄ/մգ)	%	(նՄ/մգ)	%
Ազատ հսկիչ		17.71 $\pm$ 1.18	0	26.84 $\pm$ 1.58	0	0.49 $\pm$ 0.03	0
15ՄՇ	ՄՇ հսկիչ	31.58 $\pm$ 0.64*	78.32%	37.19 $\pm$ 2.85*	38.56%	0.69 $\pm$ 0.05*	40.82%
	Վիտամին E	28.9 $\pm$ 2.39*	63.18%	26.74 $\pm$ 0.8**	-0.37%	0.66 $\pm$ 0.1*	34.7%
30ՄՇ	ՄՇ հսկիչ	25.14 $\pm$ 3.19*	41.95%	26.42 $\pm$ 3.95	-1.56%	0.28 $\pm$ 0.02*	-42.86%
	Վիտամին E	24.86 $\pm$ 2.92*	40.37%	41.73 $\pm$ 4.85**	55.48%	1.09 $\pm$ 0.07**	122.45%
45ՄՇ	ՄՇ հսկիչ	27.07 $\pm$ 2.72*	52.85%	61.35 $\pm$ 3.72*	128.58%	0.57 $\pm$ 0.06*	16.33%
	Վիտամին E	28.05 $\pm$ 1.8*	58.39%	40.09 $\pm$ 4.33**	49.37%	0.76 $\pm$ 0.02**	55.1%

Բոլոր մեծությունները տրված են $M \pm SD$ տեսքով, ինչպես նաև տոկոսային փոփոխություններով:

*- $P < 0.05$ համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ

** - $P < 0.05$ համեմատած համապատասխան ՄՇ-ն հսկիչ խմբի հետ

Հաշվի առնելով վերը նշվածը՝ ՄՇ-ն պայմաններում թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացմանը բերող համակարգերի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը որոշելու նպատակով մեր կողմից ուսումնասիրվեցին ԱԿՃԳՕ-ը և ՆԿՃԳՕ-ը: Պարզվեց, որ ՄՇ-ն 15-, 30- և 45-րդ օրերին, ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած, հիպոթալամուսում դիտվում է ՆԿՃԳՕ-ն զգալի խթանում համապատասխանաբար 78.32, 41.95 և 52.85%-ով (աղ.1): ԱԿՃԳՕ-ն ինտենսիվությունը ըստ վիճակագրության հավաստի փոփոխության է ենթարկվում և խթանվում ՄՇ-ն 15- և 45-րդ օրերին համապատասխանաբար 38.56% և 128.58%-ով: Նշված տեղաշարժերը կարելի է բացատրել հիպոթալամուսի ֆունկցիոնալ ակտիվության և համապատասխանաբար օքսիդացման-ֆոսֆորիլացման գործընթացների, ինչպես նաև գլյուկոկորտիկոիդների [28] և մերքջային կալցիումի իոնների մակարդակի [8, 30] հնարավոր փոփոխություններով: ՄՇ հետ միաժամանակյա վիտամին E-ի ամենօրյա ներմուծումները հիպոթալամուսում ՆԿՃԳՕ-ն վրա ոչ մի էական ազդեցություն չթողեցին, սակայն ՄՇ-ն 15-րդ օրը ամբողջությամբ, իսկ 45-րդ օրը 61.6%-ով համոզողեցին ԱԿՃԳՕ-ն գործընթացների խթանումը: ՄՇ-ն 30-րդ օրը վիտամին E-ի ազդեցության տակ դիտվեց 55.48%-ով ԱԿՃԳՕ-ն ռեակցիաների ինտենսիվացում՝ ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած: Ինչպես հայտնի է, ազատ ռադիկալային «սկավենգեր» հատկությամբ օժտված միացությունները հավասարաչափ ընկճում են խթանված և՛ ԱԿՃԳՕ-ը, և՛ ՆԿՃԳՕ-ը [4]: Զանի որ ՆԿՃԳՕ-ն պրոցեսներն այստեղ զգալի փոփոխության չեն ենթարկվում, ապա կարելի է ենթադրել, որ վիտամին E-ն նպաստում է ՆԿՃԳՕ համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվության մեծացմանը: Վերջինիս հիմքում կարող են ընկած լինել վիտամին E-ի հնարավոր ազդեցությունները գլյուկոկորտիկոիդների [5], ցիտոքրոմ P-450-ի և/կամ NADPH-կախյալ օքսիդոռեդուկտազների էքսպրեսիայի և ակտիվության վրա: ԱԿՃԳՕ վրա վիտամին E-ի թողած ազդեցությունները կարելի է բացատրել նրա ազատ ռադիկալային «սկավենգեր», միտոքոնդրիումներում օքսիդացման գործընթացների, ռադիկալ գոյացնող կենտրոնների էքսպրեսիայի վրա թողած ազդեցություններով: Հարկ է նշել, որ *in vitro* պայմաններում խթանված ՃԳՕ-ն որոշումը ցույց է տալիս միայն պրոօքսիդանտային համակարգի առավելագույն գործունեության հնարավորության սահմանները և բոլորովին պարտադիր չէ, որ հետազոտությունների ընթացում ստացված ցուցանիշները համընկնեն *in vivo* պայմաններում ազատ ռադիկալների առաջացման իրական ինտենսիվություններին:

Այսպիսով, ՄՇ-ը հանգեցնում է պրոօքսիդանտային համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվության զգալի բարձրացմանը, որը, կախված ՄՇ տևողությունից, կարող է զգալիորեն համոզողվել վիտամին E-ի ազդեցության տակ:

Աղյուսակ 2

ՄՇ-ն պայմաններում հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվության փոփոխությունները հիպոթալամուսում

Խումբ		ՍՕԴ- (ԱՄ/մգ սպիտ.)	Կատալազ (ԱՄ/մգ հյուս.)	ԳՌ- (μM NADPH/ր/մգ սպիտ.)	ԸԹԽ (մՄ/ մգ սպիտ.)
Ազատ հսկիչ		2.19±0.27	0.22±0.02	0.95±0.15	1.06±0.03
15ՄՇ	ՄՇ հսկիչ	2.68±0.1* 22.37%	0.391±0.031* 77.7%	0.84±0.13 -11.58%	1.06±0.08 0%
	Վիտամին E	1.48±0.08** -32.42%	0.37±0.12* 68.18%	0.78±0.07* -17.83%	0.89±0.04** -16.04%
30ՄՇ	ՄՇ հսկիչ	1.33±0.05* -39.27%	0.31±0.04* 40.91%	0.85±0.06 -10.53%	1.11±0.14 4.72%
	Վիտամին E	2.15±0.23* -1.83%	0.26±0.02** 18.18%	0.82±0.08 -13.68%	1.29±0.06** 21.7%
45ՄՇ	ՄՇ հսկիչ	1.36±0.12* -37.9%	0.31±0.03* 40.91%	0.78±0.06* -17.83%	0.96±0.03* -9.43%
	Վիտամին E	2.00±0.05* -8.68%	0.33±0.04* 50%	0.78±0.04* -17.89%	0.91±0.07* -14.15%

*- P<0.05 համեմատած ազատ հսկիչ խմբի հետ

** - P<0.05 համեմատած համապատասխան ՄՇ-ն հսկիչ խմբի հետ

Պրոօքսիդանտային համակարգի վերը նշված փոփոխություններին ի պատասխան հակաօքսիդանտային համակարգի ռեակցիան պարզաբանելու նպատակով հետազոտությունների հաջորդ փուլում մեր կողմից ուսումնասիրվեցին պաշտպանության առաջին գծի ֆերմենտներ ՍՕԴ-ի և կատալազի ակտիվությունները [6]:

Ինչպես հայտնի է, ՍՕԴ-ը խաղում է գլխավոր դեր գլխուղեղի հակաօքսիդանտային պաշտպանությունում և, դիսմուտացնելով սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալները, հանգեցնում է դրանց վնասազերծմանը [6]: Մեր կողմից կատարված հետազոտությունների արդյունքում պարզվեց, որ ՍՕԴ-ը ՄՇ-ն 15-րդ օրը հիպոթալամուսում 22.37%-ով հավաստիորեն ակտիվանում է, սակայն 30- և 45-րդ օրերին այն ընկճվում է համապատասխանաբար 39.27 և 37.9%-ով (աղ.2): ՄՇ սկզբնական շրջանում ՍՕԴ-ի ակտիվության բարձրացումը կարելի է բացատրել հակաօքսիդանտային պաշտպանության սկզբնական ակտիվացմամբ: Շարունակվող ՄՇ պայմաններում ՍՕԴ-ի հետագա ակտիվազերծումը կարող է պայմանավորված լինել ազատ ռադիկալների գերառաջացման հետևանքով ֆերմենտի ձևափոխմամբ, ակտիվազերծմամբ ու քայքայմամբ

[2, 15, 18]: ՄՇ-ն 15-րդ օրը վիտամին E-ն հանգեցնում է 44.78%-ով ՄՕԴ-ի ակտիվության նվազմանը՝ համեմատած 15-ՄՇ-ն խմբի հետ (աղ. 2), սակայն ՄՇ-ն 30- և 45-րդ օրերին գրեթե ամբողջությամբ համուղղում է նրա ակտիվազերծումը: ՄՇ-ն սկզբնական շրջանում վիտամին E-ի ազդեցության տակ ՄՕԴ-ի ակտիվազերծումը կարող է պայմանավորված լինել NF-UB ազդանշանային համակարգի և համապատասխանաբար գենային մակարդակով ՄՕԴ-ի էքսպրեսիայի ընկճմամբ [13]: Վիտամին E-ի ազդեցության տակ ՄՕԴ-ի ակտիվազերծման հետագա համուղղումը կարող է պայմանավորված լինել ինդուցիբել NO-սինթազի ընկճմամբ [10], ներթոշանային ազդանշանային և գենային համակարգերի վրա թողած ազդեցությամբ [21]:

ՄՕԴ-ի գործունեության արդյունքում առաջացած ջրածնի գերօքսիդը հետագա վնասազերծման է ենթարկվում կատալազի ազդեցության տակ [6]: Պարզվեց, որ 15-, 30- և 45-օրյա ՄՇ-ը հիպոթալամուսում հանգեցնում է համապատասխանաբար 77.73, 40.91 և 40.91%-ով կատալազի ակտիվացմանը: Քանի որ կատալազը հիմնականում տեղակայված է և գործում է պերօքսիտներում [17], ՄՇ-ն պայմաններում նրա ակտիվության բարձրացումը կարող է բացատրվել ՆԿՃԳՕ-ն խթանմամբ: Վիտամին E-ն կատալազի ակտիվության վրա հավաստիորեն ազդում է միայն ՄՇ-ն 30-րդ օրը և 55.56%-ով համուղղում է նրա ակտիվացումը: Սա կարող է պայմանավորված լինել բջջի օքսիդավերականգնիչ կարգավիճակի, կատալազի էքսպրեսիայի, ինչպես նաև ակտիվության վերականգնման վրա վիտամին E-ի թողած հնարավոր ազդեցություններով:

Այնուամենայնիվ, երբ ՄՕԴ-ը և կատալազը ամբողջությամբ չեն կարողանում վնասազերծել թթվածնի ակտիվ ձևերին, վրա է հասնում պաշտպանության հաջորդ՝ գլուտաթիոն պերօքսիդազային համակարգը [5]: Հաշվի առնելով դա՝ հետազոտությունների հաջորդ փուլում մեր կողմից ուսումնասիրվեցին ԸԹԽ-ի մակարդակը և ԳՌ-ի ակտիվությունը:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ՄՇ-ն ընթացքում հիպոթալամուսում ԸԹԽ-ի մակարդակը ըստ վիճակագրության հավաստի փոփոխության է ենթարկվում միայն ՄՇ-ն 45-րդ օրը և 9.43%-ով նվազում է: Վիտամին E-ի ամենօրյա ներմուծումները ՄՇ-ն 15-րդ օրը 16.04%-ով նվազեցնում, սակայն 30-րդ օրը 16.21%-ով բարձրացնում են ԸԹԽ-ի մակարդակը՝ համապատասխան ՄՇ-ն հսկիչ խմբի հետ համեմատած:

Ինչ վերաբերում է ԳՌ-ի ակտիվությանը, ապա այն ևս փոխվում է միայն ՄՇ-ն 45-րդ օրը և 17.89%-ով նվազում է: ՄՇ-ն 15-րդ օրը վիտամին E-ն նպաստում է ԳՌ-ի ակտիվազերծմանը (17.89%-ով՝ ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատած): 45-օրյա ՄՇ-ն պայմաններում ԸԹԽ-ի մակարդակի և ԳՌ-ի ակտիվության նվազումը կարող է պայմանավորված լինել շարժողական ակտիվության սահմանափակման այս շրջանում հակաօքսիդանտային համակարգի հյուծմամբ և ազատ ռադիկալային գործընթացների խթանմամբ: ՄՇ-ն սկզբնական շրջանում վիտամին E-ի ազդեցության տակ դիտվող ԳՌ-ի ակտիվազերծումը կարող է պայմանավոր-

ված լինել NF-UB ազդանշանային համակարգի ընկճմամբ: Դա էլ իր հերթին կարող է պայմանավորել ԸԹԽ-ի մակարդակի համապատասխան նվազումը: ՄՇ-ն 30-րդ օրը ԸԹԽ-ի մակարդակի բարձրացումը ևս կարող է միջնորդված լինել գենային համակարգի, ինչպես նաև նյութափոխանակության վրա վիտամին E-ի թողած հնարավոր ազդեցություններով:

Այսպիսով, ՄՇ-ը հիպոթալամուսում հանգեցնում է հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվության սկզբնական խթանմանը, որը, սակայն, շարժողական ակտիվության երկարատև սահմանափակման պայմաններում փոխարինվում է այդ համակարգի հյուծմամբ և ակտիվության զգալի նվազմամբ: Վիտամին E-ի ամենօրյա ներմուծումները ՄՇ-ն սկզբնական շրջանում ընկճում են հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվությունը, սակայն հետագայում զգալիորեն համուղղում են նրա ակտիվագերծումը:

ՄՇ-ն պայմաններում պրո- և հակաօքսիդանտային համակարգերի բաղադրիչների հետ տեղի ունեցող վերը նշված փոփոխությունների արդյունքում հիպոթալամուսում ճԳՕ-ն ինտենսիվության մասին վերջնական պատկերացում կազմելու մատակարար հետազոտությունների վերջին փուլում մեր կողմից որոշվեց ՄՇԱ-ի մակարդակը: Վերջինս հանդիսանում է ճԳՕ-ն երկրորդային արգասիք և բազմաթիվ գիտնականների կողմից ընդունվում է որպես ճԳՕ-ն ինտենսիվության ցուցանիշ: Կատարված փորձերի արդյունքում պարզվեց, որ ՄՇ-ն 15- և 45-րդ օրերին դիտվում է համապատասխանաբար 40.82 և 16.33%-ով ՄՇԱ-ի մակարդակի հավաստի բարձրացում, սակայն ՄՇ-ն 30-րդ օրը այն 42.86%-ով նվազում է (աղ. 1): Հիպոթալամուսում ճԳՕ-ն գործընթացների սկզբնական ակտիվացումը հետագա ընկճմամբ և երկրորդային ակտիվացմամբ մատնանշում է 15-օրյա ՄՇ-ն սուր սթրեսային լինելը, 30-օրյա ՄՇ-ը՝ սթրեսի ռեզիստենտականության փուլին անցնելը, իսկ արդեն 45-օրյա ՄՇ-ն պայմաններում դիտվող ճԳՕ երկրորդային ակտիվացումը ահագանգում է ՄՇ-ն ախտաբանական բնույթ ձեռք բերելը:

Սակավաշարժական սթրեսորի ազդեցության տակ ճԳՕ գործընթացների տեղաշարժերի նման դինամիկան համընկնում է այլ սթրեսային ազդեցությունների դեպքում նկարագրվող ազատ ռադիկալային գործընթացների դինամիկային [5] և մեկ անգամ ևս կարող է արտացոլել դրանց համընդհանրությունը: ՄՇ-ն պայմաններում հիպոթալամուսում ընթացող ճԳՕ վրա վիտամին E-ն զգալի ազդեցություն է թողնում միայն երկարատև կիրառման պայմաններում և ՄՇ-ն 30- և 45-րդ օրերին հանգեցնում է համապատասխանաբար 289.29 և 33.33%-ով ՄՇԱ-ի մակարդակի բարձրացմանը՝ համապատասխան ՄՇ-ն հսկիչ խմբի հետ համեմատած: Վիտամին E-ի երկարատև ներմուծումների հետևանքով ճԳՕ-ն խթանման պաթոգենեզում, բացի վերը նշված պրո- և հակաօքսիդանտային համակարգերի ակտիվության փոփոխություններից, հատկապես կարևոր դեր կարող է խաղալ տոկոֆերոլ խիմոն ռադիկալների պարունակության

մեծացումը: Վերջինս կարող է պայմանավորված լինել վիտամին E-ի հնարավոր գերքանակով (կուտակման հետևանքով), ինչպես նաև՝ ֆերմենտային համակարգերի հնարավոր դիսֆունկցիայի հետևանքով տոկոֆերոլ խինոն ռադիկալների վերականգնման խանգարմամբ: ՄՇ-ն հատկապես 30-րդ օրը վիտամին E-ի ազդեցության տակ դիտվող ՃԳՕ-ն զգալի խթանումը հնարավոր է, որ իր մեջ ներառում է նաև որոշակի պաշտպանողական նշանակություն՝ ուղղված բջջաթաղանթների ֆոսֆոլիպիդային կազմի և կենսաֆիզիկական հատկությունների կարգավորմանը:

Այսպիսով, սակավաշարժությունը հիպոթալամուսում հանգեցնում է ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացների զգալի տեղաշարժերի առաջացմանը, որն ունի ալիքաձև բնույթ և համընկնում է պրոօքսիդանտային համակարգի ակտիվության տեղաշարժերի դինամիկային: Երկարատև ՄՇ-ն պայմաններում, պրոօքսիդանտային համակարգի ակտիվացմամբ և հակաօքսիդանտային համակարգի ընկճմամբ պայմանավորված, ՃԳՕ-ն խթանումը վկայում է հարմարվողական ռեակցիաների վերածումը ախտաբանականի և կարող է հանգեցնել զանազան վնասումների և խանգարումների զարգացմանը: Սակավաշարժության հետ միաժամանակյա վիտամին E-ի ամենօրյա երկարատև կիրառումը, չնայած հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվացմանը, հանգեցնում է ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացների զգալի խթանմանը և կարող է նպաստել քաղանքային ախտահարումների զարգացմանը:

Поступила 13.03.08

Стимуляция перекисного окисления липидов при длительном применении витамина Е в условиях гипокинезии

В.П. Акопян, А.С. Оганесян

Целью данной работы явилось исследование динамики сдвигов процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гипоталамусе при гипокинезии, а также возможного действия витамина Е на эти сдвиги. Данные наших исследований показывают, что ограничение двигательной активности приводит к волнообразной интенсификации процессов ПОЛ, в основе которой лежит повышение функциональной активности систем NADPH- и аскорбатзависимого ПОЛ. Динамика сдвигов ПОЛ указывает на то, что гипокинетический стресс на 15-е сутки находится в стадии тревоги, на 30-е — резистентности, а на 45-е — в стадии истощения.

Было обнаружено, что длительный гипокинетический стресс приводит к выраженному истощению антиоксидантной защиты, которому предшествует начальная активация ферментов первой линии антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы. Было показано, что длительное применение витамина Е приводит к значительной интен-

сификации процессов ПОЛ в гипоталамусе, несмотря на активацию антиоксидантной системы, что может способствовать развитию различных нарушений.

Stimulation of lipid peroxidation processes by vitamin E prolonged use in conditions of hypokinesia

V. P. Hakobyan, A. S. Hovhannisyan

The investigation of lipid peroxidation processes infringements dynamics in hypothalamus in hypokinesia, as well as the possible effects of vitamin E on these infringements was the aim of this study.

It has been revealed that restriction of movement activity leads to the wave-like intensification of lipid peroxidation processes in hypothalamus by increasing NADPH- and ascorbate-dependent lipid peroxidation systems functional activity. Dynamics of lipid peroxidation displacements in hypothalamus testifies that hypokinetic stress on the 15th day is in alarm stage, on the 30th day – in resistance stage and on the 45th day – in exhaustion stage. It has been observed, that a long-term hypokinetic stress causes expressed exhaustion of antioxidant defense, which is preceded by initial activation of the first line antioxidant protection enzymes – superoxide dismutase and catalase. It has been shown that prolonged administration of vitamin E leads to a significant intensification of lipid peroxidation processes in hypothalamus in hypokinesia despite the antioxidant system activation, which can promote development of different disorders.

Գրականություն

1. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, с.120-142.
2. Ашрафян К.Б. Участие оксида азота в развитии нарушений кровоснабжения мозга и нейроповеденческих изменений в условиях гипокинезии. Автореф. дис. канд. мед. наук, Ереван, 2006.
3. Березов Т.Т., Буробина С.С., Волкова Л.В. и др. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. М., 1976, с.74-80.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, М., 1972, с. 114-146.
5. Зозуля Ю.А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М., 2000.
6. Ланкин В.З., Тихазе А.К. и др. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология, 2000, т. 7, с.48-58.
7. Манукян А.А. Гипокинетический стресс и система ГАМК. Автореф. дис. докт. мед. наук. Ереван, 2004.
8. Мелконян К.В., Геворкян Г.А., Манукян А.А. Изменения внутриклеточного кальция в головном мозге в условиях гипокинезии. Международный журнал по иммуно-реабилитации, М., 1997, т.4, с.224.
9. Перцов С.С., Пирогова Г.В. ПОЛ в головном мозге и печени крыс при острой

- стрессорной нагрузке и введении мелатонина. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2004, т.138, 7, с.19-23.
10. *Adelina M., Zingg J.-M., Azzi A.* Anti-atherosclerotic effects of vitamin E – myth or reality? *J. Cell. Mol. Med.*, 2004, 8, 1, p. 59-76.
 11. *Amy J. and Danny M.* The transcriptional signature of vitamin E, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, 1031, p. 337-338.
 12. *Despina A.T. and Bryan K.Y.* Interactions between methamphetamine and environmental stress: role of oxidative stress, glutamate and mitochondrial dysfunction, *Addiction*, 2007, 102 (Suppl. 1), p. 49-60.
 13. *Ekstrand-Hammarström B., Österlund C., Lilliehöök B. et al.* Vitamin E down-modulates mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-kB and inflammatory responses in lung epithelial cells, *Clinical and Experimental Immunology*, 2006, 147, p. 359-369.
 14. *Guzik T., Channon K.* Measurement of vascular reactive oxygen species production by chemiluminescence, *Methods Mol. Med.*, 2004, 108, p.73-90.
 15. *HuĖlya B., Valerian E.K., Robert S.B. et al.* Neuronal NOS-mediated nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in brain after experimental and human brain injury, *Journal of Neurochemistry*, 2007, 101, p.168-181.
 16. *Kerry J.S.* Physical activity and aging, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2005, 1055, p. 193-206.
 17. *Kim S.H., Won S.J., Sohn S., Kwon H.J., Lee J.Y., Park J.H., Gwag B.J.* Brain-derived neurotrophic factor can act as a proinflammatory factor through transcriptional and translational activation of NADPH oxidase, *J. Cell. Biol.*, 2002, 159, p.821-831.
 18. *Lalini Ramanathan, Seema Gulyani et al.* Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem, *Neurochemistry*, 2002, 13, 11, 7 August, p.1387-1390.
 19. *Lars G., Wolfgang G., Katrin S. et al.* Oxidized vitamin E and ubiquinone competition for binding sites of the mitochondrial cytochrome bc1 complex? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, 1031, p. 341-343.
 20. *Lowry O., Rosenbrough N., Farr A.* Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 1952, 193(1), p.265-275.
 21. *Meilin L., Agneta W. et al.* Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2003, 77, 3, p.700-706.
 22. *Nishikimi M., Rao N., Yagi K.* The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen, *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1972, 46(2), p.849-853.
 23. *Park J.B., Touyz R.M., Chen X. et al.* Chronic treatment with superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Am. J. Hypertens.*, 2002, 15, p. 78-84.
 24. *Pinto R.E., Bortner W.* The nature of the sex-linked differences in glutathione peroxidase and aerobic oxidation of glutathione in male and female rat liver, *Biochem. J.*, 1969, 115 p.449-456.
 25. *Popkin B.M., Kim S., Rusev E.R. et al.* Measuring the full economic costs of diet, physical activity and obesity-related chronic diseases, *Obesity reviews*, 2006, 7, p. 271-293.
 26. *Regina Brigelius-Flohé, Frank J.K., Jukka T.S. et al.* The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research, *Journal of Clinical Nutrition*, 2002, 76, 4, p.703-716.
 27. *Sedlak J., Lindsay K.N.* Protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent, *Analyt. Biochem.*, 1968, 25, p.192.
 28. *Waxman D.J.* P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1999, 369, p.11-23.
 29. *Yoshioka T., Kawada K., Shimoda T., Mori M.* Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood, *Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1979, 135(3), p.372-376.
 30. *Yuan Y., Chao-liang W., Wan-rui Z. et al.* Cross-talk between calcium and reactive oxygen species signaling, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2006, 27 (7), p. 821-826.
 31. *Yumiko N., Tadahiro N., Tomoya M. et al.* Vitamin E protected cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death through the activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase, *Journal of Neurochemistry*, 2006, 97, p. 1191-1202.