© Гаркович О.Л.
УДК 616.36:615.45

ВПЛИВ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ ПЕЧІНКИ, НА МЕТАБОЛІЗМ ЦЬОГО ОРГАНУ В УМОВАХ ДІЇ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ОТРУТИ

Гаркович О.Л.
Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава

Останні роки велику увагу привертає дослідження пептидергічної системи регуляції [2,13]. Виявлено більше 350 пептидних і білкових біологічноактивних речовин, які синтезуються в нервовій системі, ендокринних залозах, клітинах АПУД-системи [6]. До пептидергічної системи регуляції належать низькомолекулярні речовини пептидної природи, що синтезуються в клітинах окремого органу і впливають на багато систем організму, але в першу чергу на функціональну кооперацію клітин того органу де вони синтезуються [9]. Нами було виділено за оригінальною методикою пептидний комплекс з тканин печінки [11].

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню пептидергічної регуляції, багато сторін дії пептидів залишаються не вивченними, особливо вплив пептидів на метаболізм органів. Одним із таких органів є печінка, яка перетворює речовини, що поступають в неї, в форми, які засвоюються іншими тканинами, або виводяться із організму.

Метою нашого дослідження було вивчення ефектів пептидних комплексів, одержаних із печінки , на особливості обміну в печінці пігментів та білків. Особливістю методичного підходу у зв'язку з метою роботи було використання гемолітичної жовтяниці, викликаної інтоксикацією фенілгідразином солянокислим (ФГС).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідах використовували статевозрілих золотистих хом`яків середньою масою 140 г., обох статей. Тварин розділили на 4 групи: 1-інтактна, 2-контрольна, 3- і 4-дослідні. Тваринам контрольної та обох дослідних груп внутрішньошлунково вводили 0,66% водний розчин фенілгідразину солянокислого в дозі 72 мг/кг на протязі двох днів, що близько до розрахованого ЛД-20 для малих лабораторних гризунів [5]. Тваринам третьої групи внутрішньом`язево вводили комплекс пептидів печінки (КПП) в дозі ЕД-16 (32,5 мг/кг) за 1 годину до першого введення фенілгідразину. Тваринам четвертої групи вводили КПП у раніш вказаній дозі, протягом 5 днів. Тварин забивали шляхом декапітації через 24 години після останнього введення фенілгідразину.

В сироватці крові визначали: білкові фракції методом електофорезу [8] , рівень гемоглобіну по поглинанню при 570 нм, та вміст білірубіну [8]. В тканинах печінки визначали: концентрацію РНК [12], малонового діальдегіду (МДА) до та після інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині[4], активність супероксиддисмутази (СОД) [3], цитохромоксидази (ЦХО) [14].

Статистичну оцінку результатів проводили, використовуючи критерій Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фенілгідразин викликає прямий розклад еритроцитів і лейкоцитів, метгемоглобінемію, зниження концентрації нікотинамідних коферментів, зниження вмісту відновленого глютатіону, пригнічує глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, підвищує вміст перекисних ліпідів в печінці тварин [1,5].

Таблица 1. Білковий спектр та вміст гемоглобіну в сироватці крові хом'яків.

Показники	Стат. Показ.	1 група n=3	2 група n=3	3 група n=4	4 група n=4
Вміст гемоглобіну, один. Екст.	M±м p1 p2 p3	0,056±0,012	0,263±0,073 <0.02	0,165±0,0085 <0.001<0.002	0,125±,01 <0.001 <0.001 <0.02
Вміст загального білірубіну, ммоль/л	M±м p1 p2 p3	3,80±0,15	5,40±0,12 <0.001	4,20±0,11 <0.1 <0.001	4,99±0,05 <0.001 <0.05 <0.002
Альбуміни, %	M±м p1 p2 p3	59,61±2,19	66,17±3,08 >0.5	59,97±2,94 >0.5 >0.5	60,66±2,86 >0.5 >0.5 >0.5
α1-глобуліни	M±м p1 p2 p3	3,72±0,15	5,60±0,57 <0.05	6,51±0,69 <0.02 >0.5	5,67±0,73 <0.05 >0.5 >0.5
α2-глобуліни	M±м p1 p2 p3	9,69±0,16	4,85±1,13 <0.01	9,07±1,28 >0.5 <0.01	13,11±0,77 <0.01 <0.001 <0.01
β-глобуліни	M±м p1 p2 p3	10,93±0,35	9,10±1,01 >0.5	11,63±1,58 >0.5 >0.5	11,55±1,41 >0.5 >0.5 >0.5
γ-глобуліни	M±м p1 p2 p3	15,94±1,68	14,27±2,23 >0.5	12,79±1,22 >0.5 >0.5	13,77±1,48 >0.5 >0.5 >0.5
Альбуміно/глобуліновий коеф.	M±м	1,47	1,95	1,49	1,54

Примітка: p1 - порівняння з інтактною групою 0; p2 - порівняння з контрольною групою; p3 - порівняння різних термінів введення пептидів.

В результаті введення фенілгідразину розвивинувся гемоліз еритроцитів, що підтверджувалось 5-кратним збільшенням в сироватці крові вмісту гемоглобіну (табл.1). Цим створюються передумови для розвитку гемолітичної жовтяниці. В результаті порушилась білоксинтетична функція печінки, можливо через посилене використання гаптоглобіну для зв'язування вільного гемоглобіну, що випливає з підвищення на 32% білкового коефіцієнту за рахунок суттевого збільшення α_1-глобулінів (основна фракція - α_1-інгібітор протеаз) та зниженні α_2-глобулінів (в значній мірі наданих гаптоглобіном в сироватці крові)[10]. Концентрація загального білірубіну виявилася підвищеною (табл.1), однак фракції його буловажко визначити через велику кількість гемоглобіну в сироватці. Паралельно зниженню синтезу альфа-2-глобулінів знижується вміст РНК в тканинах печінки і підвищується активність ЦХО (табл.2). Накопичення білірубіну в печінці в результаті перетворення гемоглобіну посилює її антиоксидантний потенціал, так як відомо, що білірубін проявляє антиоксидантні властивості [7], що демонструється незмінністю активності СОД та вмісту у тканинах печінки ТБК-реагуючих продуктів до та після інкубації, а також проценту приросту МДА за час інкубації (табл.2).

Попереднє введення КПП за 1 годину до отруєння фенілгідразином гальмувало розвиток гемоглобінемії. В цих умовах білковий коефіцієнт в сироватці крові відповідає нормі, хоча процент альфа-1-глобулінів був різко підвищений (табл.1). Активність СОД, ЦХО, РНК у тканинах печінки тварин третьої групи відповідає нормі, але відмічається підвищення в них вмісту ТБК-реагуючих продуктів до та після інкубації.

П'ятиденне попереднє введення КПП гальмувало розвиток гіпергемоглобінемії, сприяло збільшенню рівня альфа-глобулінів, підвищенню α_2-глобулінів. Одночасне збільшення долі α_2-глобулінів може вказувати на достатню кількість у печінці гаптоглобіну (табл.1). В печінці підвищилась активність ЦХО і вміст РНК вище значень норми здорових та контрольних тварин. Це свідчило про нормалізацію порушених параметрів обміну білків під впливом пептидів, але відмічалось зниження активності СОД в тканинах печінки у 2,77 рази порівняно з нормою та у 3,42 рази порівняно з величинами контролю на інтоксикацію ФГС. Зниження активності СОД викликало підвищення вмісту ТБК-реагуючих продуктів до та після інкубації, але без накопичення МДА в тканинах печінки (табл.2).

Таким чином, введення фенілгідразину хом'якам у дозі 72 мг/кг призводить до розвитку гемолітичної жовтяниці, виражається в появі гіпергемоглобінемії, гіпербілірубінемії. Розвиток гемолітичної жовтяниці обумовлює порушення синтезу білків в печінці на експорт, знижує концентрацію РНК і активує дихальний ланцюг. Введення тваринам КПП приводить до зменшення концентрації вільного гемоглобіну, відновленню білоксинтезуючої функції печінки, рівня РНК та подальшому активуванню дихального ланцюга, причому ефект найбільш виражений при введенні комплексу пептидів печінки на протязі 5 днів. Можна припустити,

Таблиця 2. Характеристика показників метаболізму печінки хом'яків при введенні фенілгідразину та пептидного комплексу.

Показники	Стат. Показ.	1 група n=3	2 група n=3	3 група n=4	4 група n=4
РНК мг/г	M±м p1 p2 p3	1.049±0,04	0,933±0,03 <0.02	1.061±0,007 >0.5 >0.1	1.375±0,06 <0.002 <0.001 <0.01
ЦХО індоф. один.	M±м p1 p2 p3	0.032±0,002	0.045±0,003 <0.001	0.038±0,005 >0.05 <0.002	0.053±0,032 <0.001 <0.002 <0.001
СОД один. акт.	M±м p1 p2 p3	2.91±0.22	3.60±0,50 >0.5	2.71±0.085 >0.5 >0.5	1.051±0.15 <0.001 <0.002 <0.001
ТБК-реаг. Продукти 0 годин	M±м p1 p2 p3	68.11±4.01	76.12±10.60 >0.05	108.18±4.90 <0.002 <0.05	120,20±10,95 <0.01 <0.05 >0.5
ТБК-реаг. Продукти 1,5 години	M±м p1 p2 p3	96.16±6.94	100.16±4.01 >0.05	147.24±5.75 <0.01 <0.01	156.26±4.91 <0.002 <0.002 >0.05
% накопичення МДА	% min max	41.4 33.3 50.0	35.26 12.5 60.0	36.20 30.08 60.0	33.15 9.09 62.5

Примітка : p1 - порівняння з інтактною групою 0; p2 - порівняння з контрольною групою; p3 - порівняння різних термінів введення пептидів.

що ефект КПП реалізується на рівні трансляції, що призводить до активації синтезу РНК і відновленню синтезу білків в печінці на експорт.

Література

1. Антипов Н.Г. Никотиноин-1-метионин как регулятор свободного окисления липидов при гидразиновой интоксикации // Фармакология и токсикология.- Киев, 1981, N 16.- С. 69-72

2. Ашмарин И.П., Обухова М.С. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия.- 1986, Т.51, вып. 4.- С.531-534;

3. Брусов О.С., Герасимов Л.Ф., Панченко И.Н. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, N 1, 1976, С. 33-35

4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.- М.: Наука.- 1972.- 252с.

5. Вредные вещества в промышленности. Т.2., Л.: Химия, 1976. - 624с.

6. Гомазков О.А. Физиологически активные пептиды. М.: ИПГМ, 1995.- С.144

7. Дудник Л.Б., Храпова Н.Г., Майоре А.Я. Исследование антиокислительной и антирадикальной активности желчного пигмента билирубина // Биоантиоксидант. -М., 1989. -Т.1. -С.14-15

8. Лабораторные методы исследования в клиннике. // Под. ред. В.В.Меньшикова.- М.: Медицина, 1889.- 386с.

9. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического исследования).- С.Пб.: Наука, 1996.- 74с.

10. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. -М.: Медицина, 1985. -432с.

11. Препарат тканинних біологічно-активних речовин, який має регенераторну дію, та спосіб його одержання. Патент України N 5743.

12. Трудолюбова М.Т. Количественное определение РНК, ДНК в субклеточных фракциях клеток животных // Современные методы в биохимии.- М.: Медицина.- 1977.- 313с.

13. Чипенс Г.И., Склярова С.М. Олигопептиды "третьей" системы биорегуляции и перспективы их применения в медицине.// Физиологически активные пептиды.- Пушкино, 1988.- С. 14-25

14. Straus Werner Colorimetric microdetermination of cytochrome c oxodase // The journal of Biological Chemistry, 1954, Vol. 207, N 2.- p. 733-743

The influence of peptide complex secreted from liver affected by hemolytic poison on metabolism of this organ

A.L.Garchovihc

Administering of phenylhydrazine to hamsters at a dosis of 72 mf/kg led to appearance of symptoms of jaundice (hemoglobinemia, hyperbilirubinemia) which appeared in the form of disorder of protein synthesis to export, decrecasing of ribonucleic acid (RNA) concentration, intensification of breathing. Administering complex of liver peptins (CLP) to animals led to reducing concentration of bree hemoglodinum, restoration of protein - synthesising function of liver and to further increasing the activity of the respiratory tract and this effect is best noticed rohen CLP has been administered for five days.

Supposedly, the effect of CLP is raelised at the level of translation rohich leads to the activation of RNA and to restoration of protein synthesis to export in liver.

Ministry Public Health of Ukraine
Ukrainian Medical Stomatological Academy
314024, Shevchenko str. 23, Poltava, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 5/XI/1997