

УДК 612.015.397+605.916"16]:547.964.4 · ГАСНТИ 31.27.15:31.27.51

*И.Н.Звягольская, ЦНИЛ Украинской медицинской стоматологической академии (Полтава)*

## **КОРРЕКЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КАК СОСТАВНЫХ ЗВЕНЬЕВ АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА ОРГАНИЗМ ПЕПТИДНЫМ ВЕЩЕСТВОМ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

В опытах на морских свинках выявлено корректирующее действие пептидного экстракта печени на перекисное окисление липидов и функциональное состояние антиоксидантной системы в крови и тканях печени в условиях хронической фтористой интоксикации.

*Звягольська І.М.*

КОРЕКЦІЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЯК СКЛАДОВИХ ЛАНОК АДАПТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ ОРГАНОЮ ПЕПТИДНОЮ РЕЧОВИНОЮ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ФТОРИСТОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

В дослідях на морських свинках виявлена корегуюча дія пептидного екстракту печінки на перекисне окислення ліпідів та функціональний стан антиоксидантної системи в крові і тканинах печінки в умовах хронічної фтористої інтоксикації.

Широкомасштабное использование фторсодержащих соединений в современном промышленном производстве и наличие обширных, загрязненных соединениями фтора регионов, обуславливают повышенное поступление фтора в организм человека и животных. По данным литературы [1,2] избыток фтора оказывает токсическое действие практически на все структурно-функциональные системы организма, вследствие чего происходит угнетение специфической резистентности биологического объекта и снижение его адаптационного потенциала [3–7]. Значительный интерес в связи с этим представляет вопрос о возможности коррекции возникших нарушений посредством введения в организм препаратов-биорегуляторов, в частности пептидов, выделенных из клеток и тканей различного происхождения, которые, по данным исследований последних лет [8–13], оказывают би-

орегулирующее действие на составные звенья единой системы гомеостаза. К настоящему времени сформировалась гипотеза [14], что регуляция метаболических и иммунохимических процессов на уровне тканей может осуществляться пептидами, выделенными из молекул главного комплекса гистосовместимости, которые обеспечивают антигенное распознавание разнообразных субстанций.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния органического пептида, выделенного из тканей печени, на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ)—ключевого звена общей цепи повреждений в органах и тканях, участвующих в возникновении и развитии структурного «следа» адаптации, и состояние его лимитирующей альтернативы—антиоксидантной (АО) системы защиты в условиях хронической фтористой интоксикации.

• Звягольская Ирина Николаевна в 1973 году окончила Полтавский медицинский стоматологический институт. Ст.научн.сотр. Украинской медицинской стоматологической академии (1995). Канд.биол.наук (1986), доцент (1992).

**Методика**

Работа выполнена на 40 половозрелых морских свинках-самцах массой 350–400 г. Животных распределили на три группы: первая—интактные, вторая—контрольные, третья—опытные животные. При моделировании хронической фтористой интоксикации руководствовались общепринятой методикой [1], согласно которой морским свинкам второй и третьей групп вводили раствор фторида натрия из расчета 10–12 мг на 1 кг массы тела животных в течение 100 дней. Морским свинкам

опытной группы ежедневно в течение 10 дней вводили органический пептидный экстракт в дозе 0,1 мг/кг, а контрольной группы—равный объем физиологического раствора.

В работе применяли пептидный экстракт, полученный из тканей печени оригинальным методом, разработанным в ЦНИЛ Украинской медицинской стоматологической академии (А.с. N 93080807 от 29.06.93).

Процессы ПОЛ и функциональную активность антиоксидантной системы оценивали по степени спонтанного гемолиза эритроцитов [15], кинети

ке накопления ТБК-реактивных продуктов в тканях и приросту малонового диальдегида (МДА) после 1.5 часовой инкубации в железо-аскорбатном буферном растворе [16,17], активности супероксиддисмутазы (СОД), активности каталазы, цитохром-оксидазы, содержанию церулоплазмينا [18,19].

В ходе исследований радиоиммунным методом определяли у экспериментальных животных концентрацию циклических нуклеотидов (ц-АМФ и ц-ГМФ).

Лабораторные животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе питания в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» и при работе с ними соблюдались «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Кровь и органы для исследований забирали от животных в условиях гексеналового наркоза. Все операции проводили на холоде.

**Результаты и их обсуждение**

В условиях хронической фтористой интоксикации у экспериментальных животных произошли сдвиги интенсивности процессов перекисного окисления липидов и функционального состояния антиоксидантной системы защиты. Однако, выраженность выявленных изменений имела органную и тканевую зависимость. Наиболее существенные изменения показателей изучаемых систем наблюдали в тканях печени и в крови (табл. 1,2).

Из представленных данных следует, что при длительном избыточном поступлении фтора в тканях печени морских свинок интенсификация про-

Таблица 1  
Показатели ПОЛ и активность АО ферментов в тканях печени морских свинок при хронической фтористой интоксикации и их коррекция пептидным экстрактом печени

Исследуемые показатели	Единицы измерения	Статистические показатели	Интактные животные	Фтористая интоксикация	
				контроль	опыт (пептид)
ТБК-активные продукты до инкубации	мкмоль/кг	M	12.58	1.41	12.98
		±m	0.93	1.06	0.80
		p p <sub>1</sub>		<0.05	<0.5 <0.5
ТБК-активные продукты после 1.5 часовой инкубации	мкмоль/кг	M	15.94	21.18	16.48
		±m	0.92	1.58	0.98
		p p <sub>1</sub>		<0.02	<0.5 <0.01
Прирост МДА за 1.5 часа инкубации	мкмоль/кг	M	3.34	6.75	3.48
		±m	0.31	0.77	0.20
		p p <sub>1</sub>		<0.01	<0.01 <0.01
Активность СОД	единицы активности	M	0.88	1.78	0.87
		±m	0.05	0.06	0.09
		p p <sub>1</sub>		<0.001	<0.5 <0.001
Каталазный показатель	усл. ед.	M	1.36	1.04	1.52
		±m	0.08	0.03	0.02
		p p <sub>1</sub>		<0.05	<0.1 <0.001

Примечание к таблицам 1–2. Количество животных в каждой группе—n=10; p—статистическая обработка произведена между интактными животными и животными, которые подвергались фтористой интоксикации; p<sub>1</sub>—статистическая обработка произведена между животными контрольной и опытной групп.

Таблица 2  
Показатели ПОЛ и активность АО ферментов в крови морских свинок при хронической фтористой интоксикации и их коррекция пептидным экстрактом печени

Изучаемые показатели	Единицы измерения	Статистические показатели	Интактные животные	Фтористая интоксикация	
				контроль	опыт (пептид)
Спонтанный гемолиз эритроцитов	% гемолиза	M	20.27	30.62	27.49
		±m	1.67	2.65	2.11
		p		<0.01	<0.05
		p <sub>1</sub>			<0.5
ТБК-активные продукты до инкубации	мкмоль/л	M	4.01	7.47	6.52
		±m	0.39	1.14	0.51
		p		<0.01	<0.01
		p <sub>1</sub>			<0.5
ТБК-активные продукты после 1.5 часовой инкубации	мкмоль/л	M	4.83	9.49	7.62
		±m	0.34	0.87	0.81
		p		<0.001	<0.05
		p <sub>1</sub>			<0.01
Прирост МДА за 1.5 часа инкубации	мкмоль/л	M	0.82	2.02	1.10
		±m	0.15	0.34	0.31
		p		<0.01	<0.5
		p <sub>1</sub>			<0.01
Активность СОД	единицы активности	M	1.07	1.78	1.42
		±m	0.09	0.11	0.13
		p		<0.01	<0.05
		p <sub>1</sub>			<0.05
Каталазный индекс	усл. ед.	M	2.06	0.94	1.34
		±m	0.48	0.10	0.18
		p		<0.05	<0.01
		p <sub>1</sub>			<0.01
Церулоплазмин сыворотки крови	мг/л	M	30.81	24.42	28.32
		±m	1.71	2.12	2.13
		p		<0.02	<0.5
		p <sub>1</sub>			<0.05

цессов пероксидации происходила на фоне сниженного антиокислительного потенциала этого органа: содержание ТБК-реактивных продуктов и прирост МДА за 1.5 ч инкубации увеличились соответственно на 32.87% и 102.10%, активность СОД повысилась на 102.28%, активность каталазы снизилась на 22.39%.

Аналогичная направленность осуществления реакций ПОЛ и функционирования антиоксидантной системы отме-

чена в крови: снизилась резистентность эритроцитов к гемолизу на 51.06%, увеличилось содержание ТБК-реактивных продуктов за 1.5 ч инкубации на 96.0%, увеличился прирост МДА на 146.34%, повысилась активность СОД на 66.36%, снизилась активность каталазы на 54.37%, уменьшилось содержание церулоплазмينا на 20.74%.

В тканях головного мозга, почки и сердца уровень активности реакций пероксидации

и напряженность антиокислительного потенциала практически не изменились.

Известно, что уровень концентрации циклических нуклеотидов является одним из важнейших показателей биологической надежности механизмов метаболической адаптации. При хронической фтористой интоксикации наблюдали повышение содержания ц-АМФ в печени—в 5.1 раза, в сердце—в 7.5 раза, в головном мозге—в 3.3 раза и его снижение в почке на 40%. В меньшей степени изменился уровень ц-ГМФ. Полученные результаты согласуются с литературными данными [20] и свидетельствуют о нарушении пластических и энергетических процессов у экспериментальных животных.

Введение пептидного экстракта печени опытной группе морских свинок оказало коррегирующее действие на изучаемые показатели: снизилась активность процессов ПОЛ в печени и крови, нормализовалось функциональное состояние антиоксидантной системы защиты, восстановилась антиокислительная способность печени (табл. 1,2). Так, в печени содержание ТБК-реактивных продуктов и МДА за 1.5 ч инкубации по сравнению с контрольной группой животных уменьшилось на 22.19% и 48.44%, активность СОД снизилась на 51.12%, активность каталазы повысилась на 46.15%. Положительные сдвиги отмечены и в крови, но несколько в меньшей мере, чем в печени: содержание ТБК-реактивных продуктов и МДА за 1.5 ч инкубации по сравнению с контрольной группой животных уменьшилось на 19.70% и 45.54%, активность СОД снизилась на 20.22%, активность каталазы повысилась на 42.55%.

Спад интенсивности процессов перекисного окисления липидов на фоне стабилизации антиоксидантного потенциала несомненно снижает вероятность нарушения ферментных ансамблей, цито- и мембранодеструктивных изменений, происходящих в результате каскадного запуска реакций липоперекисления в условиях хронической фтористой интоксикации, и тем самым создаются реальные предпосылки для формирования адаптивно-компенсаторных реакций в создавшейся экстремальной для организма ситуации. Подтверждением этому является выраженная тенденция нормализации содержания ц-АМФ и ц-ГМФ в изучаемых органах у морских свинок опытной группы.

Полученные результаты позволяют полагать, что пептидный экстракт печени как органоспецифический биорегулятор влияет на активность ферментных систем гепатоцитов, нивелируя функциональное состояние печени в зависимости от степени адекватности (или неадекватности) для организма условий внешней среды. В то же время полученные результаты подтверждают положение о том, что подобные пептиды-биорегуляторы, являясь органоспецифическими по действию веществами, обладают вместе с тем широким спектром биологической активности и представляют собой полифункциональные структуры.

Таким образом, выявленное биорегулирующее действие пептидного экстракта печени открывает принципиальную возможность коррекции нарушений, возникших

при длительном избыточном поступлении фтора, а также при поступлении других органотропных промышленных соединений.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. - Новосибирск: Наука -1981, 334 с.
2. Окунев В.Н., Смоляр В.И., Лаврушенко Л.Ф. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации. - Киев: Здоров'я - 1987, 147 с.
3. Авцын А.П., Строчкова Л.С., Жаворонков А.А. Клеточный гомеостаз и микроэлементы. //Архив патологии.- 1988, вып.9, с.6-11.
4. Жирнов В.В., Окунев В.Н. Влияние ионов фтора на перекисное окисление липидов в печени крыс. // Всесоюзн. симпозиум по биохимии: Тез докл.- Киев -1983, с. 49-50.
5. Костенко А.Г., Тыртышников И.М. Влияние фтора на энергетический метаболизм в печени и резистентность организма к гипоксии. // Мед. реферат. журн.- 1984, разд. 7, N 11, публ.3715.
6. Окунев В.Н., Жирнов В.В. Биохимические механизмы действия фтора. //Укр. физиол. журн.- 1985, т.57, N 2, с.103-113.
7. Цебржинский О.И. Антиоксидантный статус при фтористой интоксикации. // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюзн. конф. - М.- 1988, т.2, с.55-56.
8. Ашмарин И.П., Обухова М.Д. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность. // Биохимия. - 1986, 51, N 4, с. 531-545.
9. Иванов В.И., Цыбиков Н.Н., Колбина Н.А., Юрьев А.М. Влияние щелочных полипептидов-цитомединов из ткани почки на иммунитет, гемостаз и на течение нефрита Мазуги. //Бюл. exper. биол. - 1989, N 1, с. 19-21.
10. Кайдашев И.П., Кайдашева И.С. Тканевые полипептиды. Некоторые эффекты и возможные механизмы действия. //VII Всесоюзн.

конф. молодых ученых: Доклады. - Полтава - 1991, с. 24-26.

11. Комаров Ф.И. Перспективы использования пептидных биорегуляторов (цитомединов) в клинической медицине. //Полипептидные биорегуляторы-цитомедины. СПб.- 1992, с.3-4.
12. Мищенко В.П., Кайдашев И.П., Силенко Ю.И., Хавинсон В.Х. Влияние почечных полипептидов-цитомединов на гемокоагуляцию и перекисное окисление липидов при экспериментальном нефрите Хейманна. //Патофизиология.- 1991, N 6, с. 35-36.
13. Степанова Т.Н. Влияние полипептидов из сосудистой стенки на состояние иммуногенеза и неспецифической резистентности организма в норме и патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск - 1987, 20 с.
14. Кайдашев И.П. Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів-цитомедінів. // Фізiol. журн.- 1994, N 1, с.51-53.
15. Спиричев В.Б., Матусис И.И., Бронштейн Л.М. Витамин Е //Экспер. витаминология. - Минск: Наука и техника - 1979, с.18-57.
16. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука - 1972, 249 с.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. //В кн.: Современные методы в биохимии.- М.: Медицина - 1977, с. 66-68.
18. Брусков О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина. //Бюл. exper. биол.- 1976, N 1, с.33-35.
19. Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П. Оценка антиоксидантной системы организма. //Лабор. дело. - 1982, N 1, с.19-22.
20. Дорофеев Г.И., Кожемякин Л.А., Ивашкин В.Г. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. - Л.: Наука - 1978, 182 с.