

сомальный аппарат в большинстве гепатоцитов гипертрофирован (см. рис. 2, г), ядро обычно крупное, с отчетливым ядрышком (см. рис. 2, б), митохондрии увеличены в количестве и размере, имеют электронно-плотный матрикс (см. рис. 2, г). Особого внимания заслуживает увеличение количества пероксисом (рис. 2, д), рассматриваемое нами как свидетельство активации метаболических процессов в клетке, в частности метаболизма липидов, и уменьшения в связи с этим жировой дистрофии гепатоцитов.

Таким образом, результаты экспериментов подтвердили выдвинутое нами ранее предположение, что в основе острого токсического повреждения печени хлорсилом лежит инициирование ПОЛ, которое можно блокировать АО. Наибольшей антиоксидантной активностью обладает натрия селенит, меньшей — витамин Е, при действии комбинации АО наблюдается усиление эффекта витамина Е натрия селенитом. Это усиление, по-видимому, обусловлено тем, что указанные АО ингибируют свободнорадикальное окисление липидов мембран гепатоцитов на разных уровнях этого многостадийного процесса [6, 11]. В условиях патологии регуляция интенсивности свободнорадикального и перекисного окисления липидов АО обеспечивает целостность субклеточных и клеточных мембран, создавая условия для нормальной жизнедеятельности клеток, что было подтверждено исследованием действия указанных АО на активность АлАТ и АсАТ — маркеров цитолиза гепатоцитов в сыворотке крови и структуру пораженной печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова Т. П., Виноградова Л. Ф., Мирзоян Ж. А. // Актуальные проблемы клинической морфологии. — М., 1982. — С. 67—69.

2. Виноградова Л. Ф., Мирзоян Ж. А., Бекетова Т. П. // Всесоюзный съезд фармакологов, 5-й: Тезисы докладов. — Ереван 1982. — С. 64—65.
3. Виноградова Л. Ф., Мирзоян Ж. А., Бекетова Т. П. // Актуальные проблемы эпидемиологии, клиники, лечения и профилактики тропических заболеваний. — М., 1984. — С. 94—95.
4. Виноградова Л. Ф., Мирзоян Ж. А., Харлицкая Е. В., Бекетова Т. П. // Биантиоксидант. — Черноголовка, 1986. — Т. 2. — С. 77.
5. Кудрин А. Н., Левшин Б. И., Мехтиев М. А. Фармакотерапия препаратами селена экспериментального гепатита. — Баку, 1982.
6. Петрович Ю. А., Гуткин Д. В. // Пат. физиол. — 1986. — № 5. — С. 85—92.
7. Пуртова З. Д. Влияние хлорсила на функциональное состояние печени и меры предупреждения гепатоксических эффектов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977.
8. Folch J., Lees M., Stanley G. // J. biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497.
9. Placer Z., Kuzela L. // Acta biol. med. germ. — 1968. — Bd 21. — S. 121—124.
10. Reilman S., Frankel S. // Amer. J. clin. Path. — 1957. — Vol. 28. — P. 56—64.
11. Tappel A. L. // Fed. Proc. — 1965. — Vol. 24. — P. 73.

Поступила 11.03.87

EXPERIMENTAL ANTIOXIDANT THERAPY IN TOXIC CCL₄ AND CHLOXYL DAMAGE TO THE LIVER

L. F. Vinogradova, Zh. A. Mirzoyan, E. V. Kharlitskaya, T. P. Beketova

The authors studied the pharmacotherapeutic efficacy of antioxidants vitamin E, sodium selenite, and their combination in damage to rat liver by CCl₄ and the anthelmintic agent chloxy. Changes of the intensity of peroxidation of biological membrane lipids, the activity of enzymes-markers of hepatocyte cytolysis — alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase — in blood serum, and changes in the structure of the liver were studied. Antioxidants and their combination blocked lipid peroxidation, reduced the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in blood serum considerably, and caused a protective effect on the structure of rat liver in its damage by CCl₄ and chloxy.

УДК 613.863-092:612.766.2]-07:616.36-008.939.45]-092.9

В. И. Кузнецов, Ю. В. Сараев, А. А. Чиркин

АКТИВАЦИЯ ГЛИКОЛИЗА, СНИЖЕНИЕ ГЛИКОГЕННОГО РЕЗЕРВА И ОТСУТСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО КОНТРОЛЯ ФЕРМЕНТОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТИПОКИНЕТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Кафедра биохимии (зав. — проф. А. А. Чиркин) Витебского медицинского института

Продолжительные и частые психоэмоциональные перегрузки, связанные

с интеллектуальной и операторской деятельностью, усложнение межлич-

ностных отношений создают объективные предпосылки для стрессовых реакций хронического типа [2]. В этих условиях большой интерес представляет печень — орган, ранимый при стрессе [7]. При напряженной деятельности страдают энергетические резервы печени, механизмы регуляции метаболизма углеводов, а следовательно, и процессы обеспечения других органов и тканей глюкозой [9, 10].

Целью настоящей работы явилась оценка гликогенного резерва, соотношения гликолиза и гликонеогенеза в печени, а также активности ключевых глюкокортикоидзависимых ферментов при действии на организм длительно-го гипокинетического стресса.

Методика. Опыты поставлены на 76 беспрородных крысах-самцах со средней массой тела 170 г. Для воспроизведения гипокинетического стресса животных помещали в индивидуальные клетки из оргстекла, в которых фиксировалась голова, что обеспечивало жесткое ограничение двигательной активности. Крысы получали воду и сбалансированный корм без ограничений. На 5, 15, 30, 45 и 60-е сутки стресса животных забивали декапитацией. Содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови определяли спектрофотометрическим способом на приборе MPF-2A фирмы «Hitachi» (Япония) по методу [8], содержание глюкозы — глюкозооксидазным методом [4]. Содержание глюкозы в плазме крови выражали в миллимолях на 1 л, а содержание 11-ОКС — в микрограммах на 1 л. В ткани печени оценивали количество гликогена антроновым методом [1] и выражали в граммах на 1 кг свежей ткани. Гомогенаты печени готовили при 2—4 °C на среде выделения, содержащей 0,05 М трис-буфера, 0,15 М KCl и 0,001 М ЭДТА (pH 7,8). Активность ферментов определяли в микросомально-цитоплазматической фракции, полученной центрифугированием гомогенатов в рефрижераторной центрифуге при 18 000 g. Определяли активность ключевых ферментов гликолиза — фосфофруктокиназы (ФФК; КФ 2.7.1.11) по прописи А. И. Куликовой [6] и гликонеогенеза — фруктозо-1,6-бисфосфатазы (Ф-1,6-БФаза; КФ 3.1.3.11) по методу [13]. Содержание белка в микросомально-цитоплазматической фракции определяли по методу Лоури.

Активность ФФК выражали в микромолях диоксиацетона в 1 мин на 1 г, активность Ф-1,6-БФазы в микромолях фосфора неорганического (P_u) в 1 мин на 1 г ($\mu\text{моль } P_u/\text{мин} \times \text{г}^{-1}$). Удельную активность ферментов рассчитывали на 100 мг белка и по ней определяли их соотношение.

Результаты и обсуждение. Данные, представленные в таблице, позволяют оценить количественно изменения углеводного обмена в печени. Содержание 11-ОКС в плазме крови увеличивалось на 84 % на 5-е сутки гипокинезии, снижалось почти до контрольного уровня на 15—30-е сутки и вновь возрастало на 51—85 % на 45—60-е сутки. Содержание гликогена в печени на 15-е сутки стресса достоверно не менялось, затем начиналось закономерное снижение и на 45—60-е сутки его содержание уменьшалось в 2,4—2 раза. При этом уровень глюкозы превышал исходные значения только на 5-е и 45-е сутки.

Активность ФФК, рассчитанная на 100 мг белка, снижалась на 5-е сутки гипокинезии (во время наибольшего подъема уровня 11-ОКС) в 2,5 раза, к 15-м суткам на фоне нормального содержания 11-ОКС нормализовалась, опять падала на 30-е сутки, а затем на протяжении 2-го месяца гипокинезии неуклонно возрастала, превышая к концу 2-го месяца контрольный уровень в 2 раза. Активность Ф-1,6-БФазы, рассчитанная на 100 мг белка, повышалась только на 5-е сутки гипокинезии на 29 %, а в остальные сроки опыта не менялась. Соотношение между указанными ферментами уменьшалось в 3,2 раза на 5-е сутки гипокинезии, возрастало к контрольному уровню на 15-е сутки, снижалось на 30-е сутки, находилось на субнормальном уровне на 45-е сутки и увеличивалось в

Содержание 11-ОКС и глюкозы в плазме крови и показатели углеводного обмена в печени крыс при гипокинетическом стрессе ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (27)	Продолжительность стресса, сут				
		5(10)	15(13)	30(8)	45(8)	60(7)
11-ОКС, мкг/г	275 ± 11,9	505 ± 53,7*	320 ± 24,3	348 ± 41,8	509 ± 39,0*	416 ± 38,2**
Глюкоза, ммоль/л	6,43 ± 0,13	7,19 ± 0,20**	6,69 ± 0,22	7,03 ± 0,40	7,21 ± 0,11*	6,23 ± 0,38
Гликоген, 1 г на 1 кг свежей ткани	36,5 ± 1,8	—	41,7 ± 3,1	25,4 ± 3,7***	15,0 ± 3,0*	18,3 ± 4,7**
ФФК ^а , ммоль диоксиацето- на/мин·г ⁻¹	6,46 ± 0,46	2,57 ± 0,60*	6,58 ± 0,73	2,33 ± 0,38*	4,75 ± 0,44***	12,3 ± 1,67**
Ф-1,6-БФаза ^а	7,41 ± 0,36	9,48 ± 0,37*	5,69 ± 0,41**	6,02 ± 0,56***	8,79 ± 0,35**	7,46 ± 0,80
ФФК ^б , ммоль диоксиацето- на/мин·г ⁻¹	6,97 ± 0,49	2,78 ± 0,65*	8,63 ± 1,04	2,69 ± 0,43*	4,35 ± 0,41***	14,2 ± 1,93**
Ф-1,6-БФаза ^б	7,99 ± 0,38	10,3 ± 0,40*	7,47 ± 0,54	6,96 ± 0,64	8,05 ± 0,32	8,58 ± 0,92
ФФК/Ф-1,6-БФаза	0,87	0,27	1,16	0,39	0,54	1,65

Примечание. Одна звездочка — $p < 0,001$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,05$; ^а — активность ферментов рассчитана на 1 г ткани; ^б — активность ферментов рассчитана на 100 мг белка, в скобках — число крыс.

1,9 раза в конце 2-го месяца гипокинезии.

Обнаруженное на 5-е сутки увеличение 11-ОКС в плазме крови свидетельствует об острой стрессовой реакции, наступающей при гипокинезии, что подтверждается данными других исследователей [5, 9]. Типичным для действия глюкокортикоидов являются противоположные по направленности изменения активности ключевых ферментов гликолиза (уменьшение активности ФФК) и глюконеогенеза (повышение активности Ф-1,6-БФазы). Следовательно, на 5-е сутки стресса, обусловленного гипокинезией, ключевые ферменты гликолиза и глюконеогенеза находились под строгим гормональным контролем. Соотношение активности этих ферментов свидетельствовало о значительном преобладании глюконеогенеза над гликолизом, что сопровождалось повышением уровня глюкозы в крови. Стресс-реакция, возникшая в начальной стадии, была выражена и на 45—60-е сутки опыта. Это значит, что стресс-реализующая система, если судить по такому показателю, как содержание 11-ОКС в плазме крови, не истощалась. На 45-е сутки активность Ф-1,6-БФазы не была изменена, а активность ФФК была снижена. Указанные сдвиги нельзя считать скомпенсированными, поскольку они выявлены на фоне уменьшения запасов гликогена в печени. При этом небольшое преобладание глюконеогенеза над гликолизом уже не было связано с повышением активности Ф-1,6-БФазы глюкокортикоидами, а полностью определялось угнетением активности ФФК. Можно предполагать, что в данной ситуации имело место нарушение строгого гормонального контроля за активностью Ф-1,6-БФазы. На 60-е сутки активность ФФК, вопреки теоретическому ожиданию, увеличивалась в 2 раза и вследствие этого повышалось соотношение ФФК и Ф-1,6-БФазы. Это указывает на преобладание гликолиза над глюконеогенезом.

Активация ФФК при повышенном содержании 11-ОКС в плазме крови свидетельствует о неспособности 11-ОКС ингибировать активность этого фермента, т. е. ФФК не находилось под гормональным контролем. Следовательно, при длительной непрерывно действующей стрессовой ситуации имеет место снижение чувствительности

ферментов углеводного обмена к гормональному контролю со стороны 11-ОКС. Вероятно, таким образом проявляется эффект десенситизации, развивающийся в печени. Этот эффект связан с механизмами адаптации к стрессу и продемонстрирован в исследованиях последних лет в виде уменьшения количества β -адренорецепторов [12] и цитоплазматических рецепторов кортикостероидов в сердце [11]. В связи с весьма вероятной десенситизацией рецепторов кортикостероидов в печени вступают в силу метаболические пути регуляции активности ферментов. Доказано, что в этот период стресса (60-е сутки) в печени уменьшено количество цитрата [3] — метаболического ингибитора ФФК, что, во-первых, приводит к активации ФФК, а во-вторых, ведет к субстратному «голоду» цикла трикарбоновых кислот. С точки зрения восполнения этого «голода» активация превращения метаболитов по реакциям гликолиза может являться целесообразной.

Обращает на себя внимание также уменьшение гликогенного депо печени при длительной непрерывно действующей стрессовой ситуации. Этот феномен может иметь значение в практике при переходе от условий хронического стресса к физической активности, при которой необходима мобилизация глюкозы для работы мышц. Поскольку резерв образования глюкозы из гликогена в печени исчерпан, могут возникнуть неблагоприятные последствия, связанные с недостаточным энергообеспечением функции органов. В связи с этим представляется целесообразным изучение методов предупреждения изменений углеводного обмена в печени при стрессе и истощения ее гликогенного резерва в непрерывных стрессовых ситуациях, что составит предмет наших последующих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Н. Х. Патохимия и патогенетическая терапия хронических гепатитов и циррозов печени. — Ташкент, 1968.
2. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М., 1984.
3. Ганин Ю. А. // Изменение метаболизма у животных при гипокинезии. — Ярославль, 1984. — С. 4—18.
4. Городецкий В. К. // Современные методы в биохимии. — М., 1964. — Т. 1. — С. 311—316.

3. Коваленко Е. А., Гуровский Н. Н. Гипокинезия.— М., 1980.
3. Куликова А. И. // *Вопр. мед. химии.*— 1966.— Т. 12, № 2.— С. 196—199.
7. Меерсон Ф. З., Явич М. П. // *Там же.*— 1987.— Т. 25, № 2.— С. 90—93.
3. Усватова И. Я., Панков Ю. А. // *Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях.*— М., 1968.— С. 38—48.
- Федоров И. В. Обмен веществ при гиподинамии.— М., 1982.
- Федоров И. В. // *Изменения метаболизма у животных при гипокинезии.*— Ярославль, 1984.— С. 81—88.
1. Eller A., Nyakas C., Szabo G. et al. // *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*— 1981.— Vol. 53, N 3.— P. 205—211.
2. Torda T., Yamaguchi I., Hirata el al. // *J. Pharmacol. exp. Ther.*— 1981.— Vol. 216, N 2.— P. 334—338.
3. Weber G., Cantero A. // *Cancer Res.*— 1953.— Vol. 19, N 7.— P. 763—768.

Поступила 23.11.88

УДК 616-006-092.9-07:616.151.5

Н. Н. Петрищев, Г. М. Георгадзе, Т. Г. Натадзе

ТРОМБОГЕННОСТЬ АРТЕРИОЛ И ВЕНУЛ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

Кафедра патологической физиологии (зав.— проф. Н. Н. Петрищев) I ЛМИ им. И. П. Павлова и кафедра патологической физиологии (зав.— проф. Т. Г. Натадзе) Тбилисского медицинского института

Тромбозы и мигрирующие тромбозы занимают специальное место в классификациях паранеопластических синдромов в качестве одной из их форм. Характер этой формы паранеоплазии может быть различным: от локальных тромбозов до генерализованной коагулопатии, получившей название диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Возникновение паранеопластических изменений свертывающей системы крови связывают с разными причинами: с действием продуцируемых опухолевой тканью активных тромбопластических и прокоагулянтных субстанций; с депрессией противосвертывающей системы крови, которую объясняют неспособностью основных компонентов фибринолиза отвечать адекватной реакцией на стресс, вызванный прогрессией опухоли [4, 10]. Указывают, например, на низкое содержание в крови больных со злокачественными опухолями гепарина и антитромбина III [13], выделение из опухолевой ткани тромбопластина, антиплазмина и других факторов [5, 12]. Оказалось также, что клетки большинства раковых опухолей синтезируют

ACTIVATION OF GLYCOLYSIS, REDUCTION OF GLYCOGEN RESERVE, AND ABSENCE OF GLUCOCORTICOID CONTROL OF CARBOHYDRATE METABOLISM ENZYMES IN RAT LIVER IN LONG-TERM HYPOKINETIC STRESS

V. I. Kuznetsov, Yu. V. Saraev, A. A. Chirkin

The content of 11-oxycorticosteroids in blood plasma, the content of glycogen in the liver and the correlation of processes of glycolysis and gluconeogenesis in it (according to the activity of the key enzymes) were studied in rats in the course of chronic stress (on day 5, 15, 30, 45, and 60) induced by keeping the animals under conditions of severe hypokinesia. The 11-oxycorticosteroid content increased on the 5th, 45th, and 60th day of stress. On the 5th day processes of gluconeogenesis in the liver prevailed over processes of glycolysis, on the 60th day glycolysis prevailed over gluconeogenesis. On the 45th—60th days the content of glycogen in the liver reduces and the activity of the key enzymes becomes exempt from hormonal control.

сериновую протеазу, непосредственно активирующую фактор X [15].

Что касается состояния тромборезистентности сосудов при опухолевой болезни, то этот вопрос совершенно выпадал из поля зрения исследователей. Между тем известно, что тромбогенные и тромборезистентные свойства сосудистой стенки играют важную роль в тромбообразовании и что нарушения способности стенки сосудов ограничивать или стимулировать этот процесс имеют существенное значение в патогенезе тромбоза при некоторых патологических процессах [14]. Естественно предположить, что изменения этих свойств сосудистой стенки могут участвовать и в изменениях коагуляционной потенции крови при опухолевом росте.

В настоящее время можно считать установленным, что опухолевый рост сопровождается глубокими системными изменениями в организме, в том числе в системах регионарного кровообращения и микроциркуляции [9], и в этом плане также можно было ожидать, что в такие генерализованные паранеопластические процессы вовлекаются не