

14. Lucas D., Lamboenf Y., Menez J.-F. Acetaldehyde bound to liver microsomes and alcohol-inducible cutochrome P-450 activity after chronic administration of ethanol or acetaldehyde in rats // *Alcohol and Alcohol.*—1989.—24, N 4.—P. 381—383.
15. Shaw S., Jayatileke E. Acetaldehyde-mediated hepatic lipid peroxidation: role of superoxide and ferritin // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1987.—143, N 3.—P. 984—990.
16. Tang B. K., Devenji P., Teller D. Detection of an alcohol specific product in urine of alcoholics // *Ibid.*—1986.—140, N 3.—P. 924—927.
17. Usyal M., Ozdemirler G., Kutalp G. Mitochondrial and microsomal lipid peroxidation in rat liver after acute acetaldehyde and ethanol intoxication // *J. Appl. Toxicol.*—1989.—9, N 3.—P. 155—158.

Харьков. науч.-исслед. ин-т
неврологии и психиатрии им. В. П. Протопопова
М-ва здравоохранения Украины

Матеріал поступив
в редакцію 22.11.91

УДК 616.651.11+616.158.963.43

І. М. Маньковська, М. М. Середенко, Н. М. Нагнибіда,
А. І. Назаренко, Л. В. Братусь

Особливості механізмів інтенсифікації перекисного окислення ліпідів у тканинах щурів при гіпоксії різного типу

В опытах на крысах установлено, что интенсификация перекисного окисления липидов развивается в тканях печени, головного мозга и сердца при острой гипоксической и гемической гипоксии. Мера этой интенсификации зависит от типа гипоксии и характеризуется тканевой специфичностью. Выявлены особенности механизмов, способствующих активации перекисного окисления липидов в разных тканях: уменьшение отношения окисленных и восстановленных форм пиридиннуклеотидов, накопление катехоламинов, снижение активности ключевых ферментов дыхательной цепи и антиоксидантной глутатионовой системы.

Вступ

Детальному розгляду ролі вільнорадикальних процесів, зокрема перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), у пошкодженні клітинних структур при зміні кисневого режиму організму присвячений ряд оглядів [12, 17, 21]. Твердо встановлено, що активація ПОЛ, яка відбувається при надмірній генерації активних форм кисню, можлива на будь-якому етапі реоксигенації при гіпоксії, а також при гіпербаричній оксигенації, коли мембранні структури перенасичуються киснем [21]. В той же час за умов різкого зниження в тканинах pO_2 , обумовленого типом гіпоксії, описані різні реакції ПОЛ: від його пригнічення [1] і стабілізації [18] до значної активації [12, 25]. Останнім часом чітко визначена можливість запобігання гіпоксичному пошкодженню тканин дією антиоксидантів [8, 15]. Багатьма авторами вивчалися окремі фактори, діючі на інтенсифікацію ПОЛ та деякі механізми цієї інтенсифікації за умов гіпоксії — інгібіція транспорту електронів у дихальному ланцюгу [7], внутрішньоклітинний ацидоз [24], підвищення концентрації катехоламінів у тканинах [12], гідроліз фосfolіпідів клітинних мембран [7], порушення регуляторних функцій АТФ-синтетазної системи [11] і антиоксидантних клітинних систем [15, 22] та деяке інше. Однак численні особливості механізмів інтенсифікації ПОЛ у різних тканинах, а також при різних типах кисневої недостатності залишаються мало дослідженими.

© І. М. МАНЬКОВСЬКА, М. М. СЕРЕДЕНКО, Н. М. НАГНИБІДА,
А. І. НАЗАРЕНКО, Л. В. БРАТУСЬ, 1993

Виходячи зі сказаного вище, була зроблена спроба вивчити деякі особливості механізмів впливу на ПОЛ — зміни енергетичного тканинного метаболізму, вмісту катехоламінів, активності ключових ферментів глутатіонової антиоксидантної системи в тканинах серця, печінки і головного мозку щурів при гострій гіпоксичній і гемічній гіпоксії.

Методика

Досліди проведені на 70 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170—220 г за нормоксичних умов (контроль) та гіпоксичних умов, зокрема гострої гіпоксичної гіпоксії (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка складалася з 7 % O_2 і 93 % N_2) і гострої гемічної гіпоксії (введення під шкіру водного розчину нітриту натрію у дозі 5 мг/100 г). В останній серії дослідів тварин забивали через 50 хв після введення нітриту натрію — на висоті метгемоглобіноутворення [3, 8, 15]. Біохімічні дослідження проводили в тканинних гомогенатах, виготовлених на розчині трис-НСІ-буферу (0,25 моль/л; рН 7,4 при 23 °С). Визначення пірватату і лактату здійснювалося ферментативним методом у модифікації Єщенко [2]. Обчислювали відношення піридинових нуклеотидів (НАД/НАДН) [16], визначали активність цитохром с-оксидази (ЦХО) [26], глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази [6]. Концентрацію адреналіну (А) і норадреналіну (НА) визначали за триоксиндоловим методом [19]. Вміст малонового діальдегіду (МДА) — специфічного продукту розпаду перекисів жирних кислот — визначали за тестом, проведеним із 2-тіобарбітуровою кислотою [16].

Цифровий матеріал оброблений методами варіаційної статистики за допомогою спеціальних розрахункових програм на мікрокалькуляторі «Електроніка» МК-54.

Результати та їх обговорення

Згідно з нашими попередніми даними, у цій роботі ми використовували моделі гострої гіпоксії, які можна співставляти за характеристиками розвиненого гіпоксичного стану: за мірою зниження швидкості споживання кисню організмом і швидкості транспорту O_2 артеріальною і венозною кров'ю, рН артеріальної крові, середньотканинним значенням pO_2 [9]. В той же час інтенсивність ПОЛ у різних органах при гострій гіпоксичній та гемічній гіпоксії зростала неоднаково (табл. 1). За умов гострої гіпоксичної гіпоксії інтенсивність ПОЛ збільшувалася у тканинах печінки на 66,7, мозку на 35,2 %, а у серці була зареєстрована лише тенденція до зростання цього показника. При гострій гемічній гіпоксії інтенсивність ПОЛ збільшувалася значніше; у тканинах печінки — на 113,3, серця — на 95,6, мозку — на 93,8 %. Далі ми спробували ув'язати встановлені розбіжності інтенсифікації ПОЛ з особливостями функціонування деяких механізмів активації ПОЛ, в першу чергу, гальмування оксидазного шляху використання O_2 в окислювальних процесах, що призводить до неповного відновлення O_2 , тобто до генерації його активних форм. Однак при дослідженні активності ЦХО — ключового ферменту дихального ланцюга мітохондрій (див. табл. 1) було встановлено, що при гострій гіпоксичній гіпоксії активність цього ферменту залишалася стабільною в тканинах головного мозку і серця та вірогідно зменшувалася (на 10,6 %) лише в тканинах печінки. При гострій гемічній гіпоксії активність ЦХО знижувалася в тканинах усіх досліджуваних органів: печінки — на 40,3, мозку — на 24,1, серця — на 18,5 %, що свідчить про часткову блокаду кінцевої ланки переносу електронів по дихальному ланцюгу. Як відомо, найбільш чутливою до нестачі кисню є субстратна ділянка оксидазного шляху утилізації кисню в клітинах [7] з накопиченням відновлених форм піридиннуклеотидів і насамперед НАДН, що, в свою чергу, сприяє посиленню ПОЛ [14]. Дійсно, зниження значень НАД/НАДН, яке вказує на збільшення міри відновленості піридиннуклеотидів, відзначене нами

в усіх досліджуваних тканинах при обох типах гіпоксії (табл. 2). Це супроводжувалося однонаправленими змінами вмісту лактату і відношення концентрації лактату до концентрації пірувату (див. табл. 2). При гострій гіпоксичній гіпоксії концентрація лактату зростала у тканинах мозку на 197,4 %, печінки — на 136,5 %, серця на 79,9 %. На цьому фоні збільшувалися значення і лактат/піруват у тканинах мозку на 50,2 %, серця — на 46,3 %, печінки — на 32,6 %, що прямо свідчить про відносно переважання гліколітичних процесів над окислювальними і посередньо — про розвиток внутрішньоклітинного ацидозу [24, 25]. При гострій гемічній гіпоксії вміст лактату у тканинах мозку і печінки також зростав (на 199,5 і 150,0 % відповідно) і досягав майже тих же значень, як і при гіпоксичній гіпоксії, а у серці зростання цього показника досягало 120 %, що істотно перевищувало його значення при гострій гіпоксичній гіпоксії. Зростання відношення концентрації лактату до концентрації пірувату у тканинах мозку, печінки і серця щурів при гострій гемічній гіпоксії мало відрізнялося від такого при гіпоксичній гіпоксії (на 60,8 %, 40,5 % і 52,1 % відповідно).

Оскільки вплив катехоламінів на активацію глікогенолізу і гліколізу при гіпоксії є незаперечним фактом [13] і оскільки існують дані про

Таблиця 1. Вміст малонового діальдегіду (МДА, од. екстинції) і активність цитохром С-оксидази (ЦХО, індофенольні од./г вологої тканини за 1 хв) у тканинах деяких органів щурів при різних типах гіпоксії ($M \pm m$)

Умови досліджу	Головний мозок	
	МДА	ЦХО
Нормоксія (контроль)	$0,065 \pm 0,005$ (10)	$37,7 \pm 0,45$ (12)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$0,088 \pm 0,005$ (9; $P_1 < 0,01$)	$40,2 \pm 1,32$ (12; $P_1 > 0,05$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію 5 мг/100 г)	$0,126 \pm 0,076$ (12; $P_2 < 0,001$)	$28,6 \pm 0,71$ (11; $P_2 < 0,001$)
Умови досліджу	Печінка	
	МДА	ЦХО
Нормоксія (контроль)	$0,075 \pm 0,015$ (10)	$47,9 \pm 0,74$ (11)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$0,125 \pm 0,015$ (12; $P_1 < 0,05$)	$42,8 \pm 0,72$ (11; $P_1 < 0,001$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію 5 мг/100 г)	$0,160 \pm 0,010$ (12; $P_2 < 0,001$)	$28,6 \pm 0,92$ (9; $P_2 < 0,001$)
Умови досліджу	Серце	
	МДА	ЦХО
Нормоксія (контроль)	$0,090 \pm 0,010$ (10)	$58,8 \pm 0,92$ (12)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$0,128 \pm 0,020$ (10; $P_1 = 0,1$)	$58,4 \pm 0,91$ (12; $P_1 < 0,05$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію 5 мг/100 г)	$0,176 \pm 0,026$ (12; $P_2 < 0,001$)	$49,5 \pm 0,54$ (10; $P_2 < 0,001$)

Примітка. Тут і далі в табл. 2—4 у дужках вказано число досліджуваних тварин та коефіцієнти достовірності різниці значень досліджуваних показників за різних умов досліджу та контролю.

інгібіцію ферментів цитохромної системи [14] і перевантаження ланцюга переносу електронів [7] під впливом великих концентрацій катехоламінів, що посилює генерацію активних форм кисню, важливо дізнатися, який вміст А і НА в різних тканинах при гіпоксії (табл. 3).

Встановлено, що загальний вміст катехоламінів закономірно підвищується у тканинах усіх органів при обох типах гіпоксії (відсутність підвищення відзначена лише у серці при гострій гіпоксичній гіпоксії), але міра цього підвищення і міра участі того чи іншого аміну при цьому неоднозначні. Так, підвищення вмісту А відзначається у тканинах мозку при гострій гіпоксичній та гемічній гіпоксії (на 100,0 і 345,7 % відповідно), в тканинах печінки і серця при гострій гемічній гіпоксії (на 57,9 і 48,4 % відповідно). Вміст НА виявився підвищеним у тканинах печінки; при гострій гемічній гіпоксії це підвищення було найбільшим (на 280,0 %) і супроводжувалося зростанням вмісту А, а при гострій гіпоксичній гіпоксії підвищення концентрації НА (на 231,0 %) самостійно зумовлювало зростання загального вмісту катехоламінів у

Таблиця 2. Вміст лактату (мкмоль/г вологої тканини), відношення: лактат/піруват і НАД/НАДН у тканинах деяких органів щурів при різних типах гіпоксії ($M \pm m$)

Умови дослідження	Головний мозок		
	лактат	лактат/піруват	НАД/НАДН
Нормоксія (контроль)	$3,02 \pm 0,11$ (12)	$5,02 \pm 0,28$ (10)	$1792,8 \pm 52,2$ (10)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$8,98 \pm 0,58$ (12; $P_1 < 0,001$)	$7,54 \pm 0,28$ (10; $P_1 < 0,05$)	$1193,6 \pm 34,5$ (10; $P_1 < 0,001$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	$9,04 \pm 0,54$ (12; $P_2 < 0,001$)	$8,07 \pm 0,19$ (10; $P_2 < 0,001$)	$1115,2 \pm 78,4$ (10; $P_2 < 0,001$)
Умови дослідження	Печінка		
	лактат	лактат/піруват	НАД/НАДН
Нормоксія (контроль)	$4,05 \pm 0,54$ (12)	$5,82 \pm 0,24$ (9)	$1546,4 \pm 80,5$ (9)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$9,58 \pm 0,31$ (12; $P_1 < 0,001$)	$7,72 \pm 0,63$ (9; $P_1 < 0,02$)	$1165,8 \pm 54,2$ (9; $P_1 < 0,002$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	$10,13 \pm 1,10$ (12; $P_2 < 0,001$)	$8,18 \pm 0,66$ (9; $P_2 < 0,2$)	$1100,2 \pm 43,8$ (9; $P_2 < 0,001$)
Умови досвіду	Серце		
	лактат	лактат/піруват	НАД/НАДН
Нормоксія (контроль)	$3,69 \pm 0,28$ (10)	$6,05 \pm 0,24$ (10)	$1487,8 \pm 98,1$ (8)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$6,64 \pm 0,35$ (10; $P_1 < 0,001$)	$8,85 \pm 0,53$ (10; $P_1 < 0,001$)	$1013,5 \pm 74,2$ (8; $P_1 < 0,002$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	$8,12 \pm 0,61$ (10; $P_2 < 0,001$)	$9,20 \pm 0,85$ (10; $P_2 < 0,001$)	$97,83 \pm 32,4$ (10; $P_2 < 0,001$)

цьому орга
шувалася
(на 14,8 %

Виявл
органів за
пояснюєть
значно збі
ганів при
ставили за
аналіз вж
зультатів
даними пр
більша ак
ній гіпокс
А та НА
зростання
ці при гост
ня концен
Як ві
мірна ген
вості пот
антиоксид

Таблиця
органів щурів

Нормоксія

Гостра гіп
хання про
сумішшю,

Гостра гем
введення

Нормоксія

Гостра гіп
ня протяг
шю, яка м

Гостра гем
введення

Нормоксія

Гостра гіп
хання про
мішшю, я

Гостра гем
шкірне вв
рію — 5 м

цьому органі (див. табл. 3). В серці концентрація катехоламінів збільшувалася при гемічній гіпоксії за рахунок підвищення вмісту А і НА (на 14,8 %).

Виявлене нами підвищення вмісту А у тканинах досліджуваних органів за гіпоксичних умов узгоджується з даними літератури [17] і пояснюється захватом цього гормону з крові, де його концентрація значно збільшена [13]. Відносно змін вмісту НА у тканинах різних органів при гіпоксії дані літератури більш суперечливі [17], але ми не ставили за мету детальний аналіз причин подібних змін, оскільки такий аналіз вже висвітлений в літературі [12, 13, 17]. При співставленні результатів вивчення вмісту катехоламінів у тканинах деяких органів з даними про посилення в останніх ПОЛ можна дійти висновку, що найбільша активація ПОЛ (у тканинах печінки і серця при гострій гемічній гіпоксії) супроводжувалася одночасним підвищенням концентрації А та НА в досліджуваних тканинах. І, навпаки, у тому випадку, коли зростання вмісту катехоламінів не було зареєстроване (зокрема, в серці при гострій гіпоксичній гіпоксії), ми не відзначали також і зростання концентрації МДА.

Як відомо, активація ПОЛ відбувається у тих випадках, коли надмірна генерація активних форм кисню перевищує фізіологічні можливості потужних антиоксидантних систем клітин або виникає первинна антиоксидантна недостатність (дефіцит вітаміну Е, деяких мікроеле-

Таблиця 3. Вміст катехоламінів (мкмоль/г вологої тканини) у тканинах деяких органів щурів при різних типах гіпоксії ($M \pm m$)

Умови досліджу	Гіпоталамус	
	А	НА
Нормоксія (контроль)	$0,070 \pm 0,007$ (12)	$0,867 \pm 0,066$ (12)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$0,140 \pm 0,020$ (12; $P_1 < 0,01$)	$0,456 \pm 0,042$ (12; $P_1 < 0,001$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	$0,312 \pm 0,070$ (12; $P_2 < 0,001$)	$0,794 \pm 0,032$ (12; $P_2 < 0,05$)
Умови досліджу	Печінка	
	А	НА
Нормоксія (контроль)	$0,038 \pm 0,001$ (14)	$0,020 \pm 0,002$ (14)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$0,042 \pm 0,008$ (14; $0,1 > P_1 > 0,05$)	$0,068 \pm 0,007$ (14; $P_1 < 0,001$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	$0,060 \pm 0,002$ (14; $P_2 < 0,001$)	$0,076 \pm 0,012$ (14; $P_2 < 0,001$)
Умови досліджу	Серце	
	А	НА
Нормоксія (контроль)	$0,062 \pm 0,004$ (12)	$0,486 \pm 0,014$ (12)
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O_2)	$0,085 \pm 0,016$ (12; $P_1 > 0,05$)	$0,524 \pm 0,010$ (12; $P_1 > 0,05$)
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	$0,092 \pm 0,004$ (12; $P_2 < 0,05$)	$0,558 \pm 0,018$ (12; $P_2 < 0,05$)

Таблиця 4. Активність глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази (мкмоль/г вологої тканини за 1 хв) у тканинах деяких органів шурів при різних типах гіпоксії ($M \pm m$)

Умови досліду	Головний мозок		Печінка		Серце	
	глутатіонредуктаза		глутатіонредуктаза		глутатіонпероксидаза	
Нормоксія (контроль)	8,4 $\pm$ 0,15 (10)	11,2 $\pm$ 0,22 (10)	102,4 $\pm$ 12,2 (10)	3,5 $\pm$ 0,24 (10)	36,2 $\pm$ 1,2 (10)	
Гостра гіпоксична гіпоксія (дихання протягом 30 хв газовою сумішшю, яка містить 7 % O ₂)	5,2 $\pm$ 0,19 (10; P ₁ <0,001)	9,4 $\pm$ 0,35 (10; P ₁ <0,001)	78,2 $\pm$ 10,4 (10; P ₁ >0,05)	3,0 $\pm$ 0,12 (10; P ₁ >0,05)	45,0 $\pm$ 2,8 (10; P ₁ =0,1)	
Гостра гемічна гіпоксія (підшкірне введення нітриту натрію — 5 мг/100 г)	4,7 $\pm$ 0,12 (12; P ₂ <0,001)	5,6 $\pm$ 0,18 (12; P ₂ <0,001)	60,8 $\pm$ 11,3 (12; P ₂ <0,05)	2,1 $\pm$ 0,09 (12; P ₂ <0,001)	22,4 $\pm$ 3,1 (12; P ₂ <0,001)	

ментів тощо). В гіпоксичних умовах створюються також передумови для порушень діяльності ферментативних і неферментативних антиоксидантних систем [15], однак залежність розмірів цих порушень у різних тканинах від ступеню і типу гіпоксії вивчена недостатньо. Наші дослідження показали, що при диханні шурів сумішшю з 7 % O₂ протягом 30 хв активність ферментів глутатіонової антиоксидантної системи змінюється неоднозначно у різних тканинах (табл. 4). Активність глутатіонредуктази знижується у тканинах мозку (на 38,1 %) і печінки (на 16,1 %), а у серці залишається без змін. Активність глутатіонпероксидази при цьому незначно змінюється у тканинах печінки, а у серці — підвищується на 24,3 %. Інша картина спостерігається при введенні шурам нітриту натрію (див. табл. 4). Активність досліджуваних ферментів при цьому змінюється однонаправлено: активність глутатіонредуктази знижується у тканинах мозку на 44 %, печінки на 50 %, серця на 40 %, а активність глутатіонпероксидази зменшується в тканинах печінки і серця на 40,6 і 38,1 % відповідно.

Підсумовуючи одержані нами результати, можна зауважити, що активація ПОЛ закономірно розвивається за гіпоксичних умов, а міра цієї активації залежить від типу гіпоксії і характеризується тканинною специфічністю. Як відомо, порушення окислювального метаболізму є провідними і найбільш загальними факторами патогенезу пошкодження тканин при усіх типах гіпоксії, а тому логічно припустити, що активація ПОЛ за гіпоксичних умов зв'язана в першу чергу з цими порушеннями.

Дійсно, виявлене нами в тканинах усіх досліджуваних органів підвищення відновленості електронтранспортного переносника НАД може відігравати значну роль в інтенсифікації ПОЛ [14]. При обох типах гіпоксії виявляли накопичення тканинами лактату, що обумовлює розвиток внутрішньоклітинного ацидозу [25]. Таким чином, суттєвий вклад в активацію ПОЛ при гіпоксії може вносити ацидозозалежне посилення вільнорадикальних процесів [25]. Це пов'язане з тим, що зниження рН у клітинах є фактором, який модулює процеси перетворення супероксидного радикалу у більш агресивні радикали, наприклад HO₂⁻ і гідроксильний радикал ·ОН [20]. Наведені вище результати не пояснюють різниці в активації ПОЛ у досліджуваних тканинах при різних типах гіпоксії. По-

казано, що ПОЛ спостерігається в різних органах з незначною різницею. При гіпоксії печінки, а також у дихальних органах його функція порушується.

Одним з напрямків дослідження є вивчення впливу гіпоксії на активність ферментів антиоксидантної системи. При цьому важливо врахувати, що гіпоксія може бути первинною або вторинною. При первинній гіпоксії активність ферментів антиоксидантної системи змінюється. При вторинній гіпоксії активність ферментів антиоксидантної системи змінюється внаслідок порушення функції органів, що забезпечують нормальний газообмін.

Наші дослідження показали, що гіпоксія впливає на активність ферментів антиоксидантної системи. При гіпоксії активність глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази змінюється. При гіпоксії активність глутатіонредуктази знижується, а активність глутатіонпероксидази змінюється незначно. При гіпоксії активність глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази змінюється внаслідок порушення функції органів, що забезпечують нормальний газообмін.

казано, що при гострій гіпоксичній гіпоксії найбільша інтенсифікація ПОЛ спостерігалася у тканинах печінки, а при гострій гемічній гіпоксії значення показників ПОЛ в тканинах усіх досліджуваних органів були вищими, ніж при гіпоксичній. Частково ці відмінності можна зв'язати з неоднозначними змінами активності ЦХО: при гострій гіпоксичній гіпоксії активність цього ферменту знижувалася лише у тканинах печінки, а при гострій гемічній гіпоксії — у тканинах усіх досліджуваних органів. Відомо, що блокада кінцевої ланки переносу електронів у дихальному ланцюгу призводить до пригнічення нерадикального шляху його функціонування і стимуляції оксигеназного, тобто радикалоутворюючого, шляху [7]. В той же час встановлено, що нітрити специфічно гальмують активність ЦХО [10].

Одним із важливих факторів гіпоксичної інтенсифікації ПОЛ може бути посилення периферичних симпатoadреналових впливів. Адренергічна активація ПОЛ визначається підвищенням функціонування різноманітних механізмів генерації вільних радикалів. Це — утворення активних форм O_2 під час біосинтезу і хімічного розпаду катехоламінів [4], інгібіція ферментів цитохромної системи з розвантаженням дихального ланцюга від постійно його поповнюючих електронів за рахунок радикалоутворюючого шляху [7, 12], роз'єднання дихання і фосфорилювання, яке усуває лімітуючу роль АТФ-синтетази і активує вільнорадикальне окислення [11], посилення генерації вільних радикалів в ксантинооксидазній системі [12] і деякі інші. Нами показано, що загальний вміст катехоламінів у тканинах мозку, печінки і серця при гострій гемічній гіпоксії перевищував такий у тканинах цих органів при гострій гіпоксичній гіпоксії, що співпадає з даними визначення вмісту катехоламінів у серці при цих типах кисневої недостатності [17]. Результати наших досліджень узгоджуються також із даними про те, що введення тваринам нітриту натрію у дозі 5 мг/100 г маси тіла викликає виражену стресорну реакцію з боку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка полягає у підвищенні синтезу і переважанні виведення нейрогормонів у загальний кровоток, а також супроводжується значним зростанням вивільнення НА у нервових закінченнях [3]. При цьому НА за участю цАМФ активує фосфоліпазу A_2 , що може призвести до розладу організованого розташування ліпідів у клітинних мембранах, яке виступає як структурний антиоксидант [23].

Наші наступні дослідження найважливішої з розчинних антиоксидантних клітинних систем — глутатіонової — показали, що активність її основних ферментів (глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази) знижується у тканинах усіх досліджуваних органів при гострій гемічній гіпоксії. При гострій гіпоксичній гіпоксії активність глутатіонредуктази знижувалася у тканинах мозку і печінки, що узгоджується з іншими даними [18], які показали зменшення активності цього ферменту в тканинах печінки, еритроцитів і яєшників у щурів при їх «під'юмі» в барокамері на «висоту» 6000—7000 м над рівнем моря. Дихання сумішшю з 7 % O_2 протягом 30 хв не призводило до зменшення активності глутатіонредуктази в серці щурів, а активність глутатіонпероксидази в цьому органі навіть зростала, що свідчить про більш активний антиоксидантний захист серця за умов гіпоксичної гіпоксії у порівнянні з іншими органами. Щодо більш значного пригнічення активності ферментів перетворення глутатіона при введенні щурам нітриту натрію можна припустити, що нітрити, не зв'язуючись безпосередньо з глутатіоном [15], можливо, викликають опосередковані зміни конформації цих ферментів.

Таким чином, ми припускаємо, що більш значна активація ПОЛ у тканинах при гострій гемічній гіпоксії (у порівнянні з гіпоксичною) пов'язана із специфічним пригніченням нітритами цитохром *c*-оксидази, більш значним накопиченням катехоламінів у тканинах, більш вираженою антиоксидантною недостатністю. Не виключена і можливість того, що нітрит натрію у дозі, яка викликає помірну метгемоглобінемію (до 29—30 % Met Hb від загальної кількості гемоглобіну у наших дос-

лідах), діє як окислювач, відновлюючись до NO і додатково стимулюючи цим ПОЛ [15]. Більш значне посилення ПОЛ у тканинах печінки при обох типах гіпоксії пояснюється, очевидно, специфічними взаємовідносинами оксидазного і оксигеназного шляхів окислення ліпідів [7], більшою реактивністю ферментів метаболізму глутатіона [5] в цьому органі та, можливо, іншими факторами, що потребує подальшого вивчення.

I. N. Mankovskaya, M. M. Seredenko, N. N. Nagnibeda,
A. I. Nazarenko, L. V. Bratus

PECULIARITIES OF MECHANISMS OF LIPID PEROXIDATION INTENSIFICATION IN TISSUES OF RATS UNDER VARIOUS TYPES OF HYPOXIA

The mechanisms of lipid peroxidation (LP) intensification in the rat myocardium, brain and liver were studied under hypoxic hypoxia and hemic hypoxia. The level of intensification depends on the type of hypoxia and is characterized by tissue specificity. It is shown that LP is activated by hypoxia. This activation is more pronounced under hemic hypoxia associated with more marked catecholamine accumulation, deficiency of the antioxidant glutathione system, decrease of the cytochrome c-oxidase activity. The level of lipid peroxides was higher in the rat liver under both types of hypoxia.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Великанова Д. М., Биленко М. В., Каган В. Е. Перекисное окисление липидов и повреждение системы оксигеназ со смешанной функцией в мембранах эндоплазматического ретикула при ишемии печени // Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1981.— № 7.— С. 50—52.
2. Ещенко Н. Д. Определение содержания молочной кислоты в тканях и активности лактатдегидрогеназы // Методы биохимич. исследований. (липиды и энергетический обмен).— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та.—1982.— С. 222—226.
3. Иваницкая Н. Ф. К механизму гипоталамической регуляции гипоталамико-надпочечниковой системы при гемической гипоксии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Донецк, 1978.— 32 с.
4. Коган А. Х., Литвицкий П. Ф., Кудрин А. Н. и др. О механизмах активации перекисного свободнорадикального окисления липидов при регионарной ишемии и последующей реперфузии сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1981.— № 9.— С. 283—285.
5. Колесниченко С. Л., Кулинский В. И., Манторова И. С., Шапиро Л. А. Влияние фенотербитала, ионола и цАМР на активность ферментов метаболизма глутатіона у грызунов // Укр. биохим. журн.—1990.— 62, № 4.— С. 60—66.
6. Кругликова А. А., Штутман Ц. М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия // Там же.—1976.— 48, № 2.— С. 223—228.
7. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // Фармакологич. коррекция гипоксич. состояния.— М.: Наука, 1989.— С. 11—44.
8. Маньковська І. М., Назаренко А. І., Носар В. І. та ін. Нові шляхи патогенетичної корекції гемічної гіпоксії // Фізіол. журн.—1992.— 38, № 2.— С. 43—47.
9. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Влияние гипоксии различного происхождения на кислородный режим мышечной ткани и механизмы его регуляции // Там же.—1988.— 34, № 2.— С. 56—63.
10. Маркосян К. А., Пайтян Н. А., Налбандян Р. М. Влияние нитрита на цитохром-оксидазу // Биохимия.—1981.— 46, № 9.— С. 1615—1621.
11. Маршанский В. Н., Новгородов С. А. Индукция ионной проницаемости мембран митохондрий при реакциях перекисного окисления и ее подавление ингибиторами АТФ-синтазы // Митохондрии. Механизмы сопряжения и регуляции.— Пущино, 1981.— С. 50—51.
12. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.— М.: Медицина, 1988.— 219 с.
13. Нagnибeдa Н. Н. Роль катехоламинов в компенсации гипоксических состояний и предупреждения развития вторичной тканевой гипоксии // Вторичная тканевая гипоксия / Под ред. А. З. Колчинской.— К.: Наук. думка, 1983.— С. 119—139.

14. Ольбинскость.— М.
15. Побережков процессов сии и ее
16. Современ 1977.— 39
17. Хитров 1991.— 23
18. Шафранная активная при высо
19. Euler U. catecholam
20. Fridovich Springer.
21. Guarneri reoxygena 808.
22. Julicher in rat h tion // Li
23. Katz A., damage i
24. Malloy C metabolic Suppl. 1.
25. Minyailen peroxidat 28.
26. Straus V Chem,—

Ин-т фізіолог
АН України

УДК 612.223.1

Д. В. Тищенко

Розподіл
з нікотин
у тканин
факторів

Изучено р
головного
при под
([1-¹⁴C]Гл
никотинов
в норме и
но, что в
в крови (Г
ноил-ГАМ
единений
и в проме
ера для Г
по сравне
пространс

© Д. В. Тищенко

ISSN 0201-