

Архив журнала

## Вопросы медицинской химии

*ISSN 0042-8809*

1985

**Внимание!** Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

## Voprosy meditsinskoi khimii

*ISSN 0042-8809*

1985

**Attention!** OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИ-  
МОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН,  
Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ,  
Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС,  
С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)  
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)  
БЫЧКОВ С. М. (Москва)  
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)  
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)  
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)  
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)  
ТАРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)  
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)  
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)  
ШАПОТ В. С. (Москва)  
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)  
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

34. Gimsing P., Hippe E., Nex E. — In: Vitamin B<sub>12</sub>/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 665—669.
35. Higginbottom M., Sweetman L., Nyhan W. — New Engl. J. Med., 1978, v. 299, p. 317—323.
36. Kishimoto Y., Williams M. — J. Lipid. Res., 1973, v. 14, p. 69—77.
37. Kolhouse J. F., Kondo H., Allen N. C. et al. — New Engl. J. Med., 1978, v. 299, p. 785—792.
38. Kubasik N. P., Ricotta M., Sine H. E. — Clin. Chem., 1980, v. 26, p. 598—600.
39. Linnell J. C. — In: Cobalamin. Biochemistry and Pathophysiology./Ed. B. M. Babior. New York, 1975, p. 287—333.
40. Linnell J. C., Mackenzie H. M., Wilson J. et al. — J. clin. Path., 1969, v. 22, p. 545—550.
41. Linnell J. C., Matthews D. M. — In: Vitamin B<sub>12</sub>/Ed. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 1101—1113.
42. Linnell J. C., Wilson J., Crampton R. F. et al. — Toxicology, 1979, v. 14, p. 81—90.
43. McLaren D. S. — Amer. J. clin. Nutr., 1981, v. 34, p. 1611—1616.
44. Mahoney M. J., Hart A. C., Steen V. D. et al. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1975, v. 72, p. 2799—2803.
45. Matthews D. M. — In: Vitamin B<sub>12</sub>/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 681—694.
46. Matthews D. M., Linnell J. C. — Europ. J. Pediatr., 1982, v. 138, p. 6—16.
47. Masami J., Masanori T. — Int. J. Vitam. Nutr., 1982, v. 52, p. 423—429.
48. Nexø E. — In: Vitamin B<sub>12</sub>/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 967—970.
49. Nexø E. — Scand. J. Haemat., 1983, v. 30, p. 430—432.
50. Ohta H., Beck W. S. — Arch. Biochem., 1976, v. 174, p. 713—725.
51. Quadros E. V., Matthews D. M., Wise I. J. et al. — Biochim. biophys. Acta, 1976, v. 421, p. 141—152.
52. Reed B., Dinn J., McCann S. et al. — In: Vitamin B<sub>12</sub>/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 1061—1064.
53. Reynolds E. H. — Ibid., p. 1001—1008.
54. Sanderg D. P., Begley J. A., Hall C. A. — Amer. J. clin. Nutr., 1981, v. 34, p. 1717—1725.
55. Sauer H. J., Wilms K., Wilmanas W. et al. — Acta haemat. (Basel), 1973, v. 49, p. 200—210.
56. Schneider J. — In: Vitamin B<sub>12</sub>/Eds. B. Zagalak, W. Friedrich. Berlin, 1979, p. 673—674.
57. Snulman R. — Brit. med. J., 1966, v. 3, p. 266—270.
58. Small D. H., Carnegie P. R. — Trends Neurosci., 1981, v. 4, p. 10—11.
59. Taylor R. T., Hanna M. L. — Arch. Biochem., 1974, v. 165, p. 787—795.
60. Young J. E., Barrows C., Okuda K. et al. — Obstet. a. Gynec., 1959, v. 14, p. 149—153.

Получила 13.06.84.

## COBALAMINES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL STATES

E. S. Tsukerman, T. L. Korsova,  
A. A. Poznanskaya

Scientific-Industrial Association «Vitamins»,  
Moscow

Four cobalamines (methyl-, hydroxy-, adenosyl- and cyanocobalamines) are considered as natural forms of vitamin B<sub>12</sub> in human and animal tissues. Methyl- and adenosylcobalamines are the coenzymes of more than 10 enzymes, catalyzing important reactions of lipid, carbohydrate and protein metabolism. The four natural forms of vitamin B<sub>12</sub> are interconverted in presence of corresponding enzymatic systems. Content of individual forms of cobalamines and of corresponding coenzymes depends on the function of enzymatic systems involved in their synthesis as well as on the enzymes, which use these derivatives as coenzymes. Spectra of cobalamines in human and animal bodies are dynamic systems, distinctly and specifically responding to various effects. The data on the ratio of individual forms of vitamin B<sub>12</sub> in human and animal blood and tissues as well as their alterations under physiological and pathological conditions are discussed. Differentiation of individual physiologically active forms of vitamin B<sub>12</sub> and their estimation is very important and may contribute to elucidation of molecular mechanisms of impairments in cobalamin metabolism in various diseases.

УДК 616.36-008.931:577.152.21-07

Н. В. Лашинева, А. В. Хан, В. А. Тютельян

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНОЛА И ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ ДИФЕНИЛОВ

Лаборатория энзимологии Института питания АМН СССР, Москва

Индукция монооксигеназной системы эндоплазматического ретикулума (ЭР) печени как проявление защитной реакции организма в ответ на воздействие многих ксенобиотиков может приводить к существенной модификации конечных

эффектов чужеродных соединений, в частности к уменьшению или, что особенно важно, усилению их биологической активности [1, 9, 12, 16, 23].

В связи с этим все возрастающее значение приобретают проблема регуля-

ции функциональной активности и индукции микросомальных монооксигеназ, поиск путей целенаправленного изменения скорости и способов биотрансформации ксенобиотиков. В этом плане особый интерес представляет изучение эффектов антиоксидантов как регуляторов процессов метаболизма и клеточной пролиферации [3, 4]. Вызывая изменения интенсивности свободнорадикальных реакций, липидного состава и свойств мембранных структур клетки, антиоксиданты, по-видимому, могут оказывать влияние на различные этапы процесса индукции окислительных ферментов ЭР гидрофобными соединениями. В связи с тем что антиоксиданты находят все более широкое применение в клинической практике [7], выяснение принципиальной возможности их использования для регуляции степени и характера индукции монооксигеназ представляется весьма актуальным.

Среди индукторов ферментов микросомального окисления особую группу составляют полихлорированные дифенилы (ПХД) — повсеместно распространенные загрязнители окружающей среды, встречающиеся в пище и воде [8, 12, 13, 15, 22, 25, 26]. Как было показано в наших предыдущих исследованиях [10], индуцирующее действие ПХД на монооксигеназную или цитохром Р-450-гидроксилазную систему печени сопровождается стимуляцией реакций перекисного окисления эндогенных липидов, что может вызывать повышение потребности организма в антиоксидантах.

В настоящей работе была предпринята попытка изучить влияние синтетического антиоксиданта 2,6-дитребутил-4-метилфенола (ионола, или тублокситолуола) на изменение функционального состояния монооксигеназной системы ЭР печени при воздействии ПХД.

### Методика

Опыты проводили на крысах-самках линии Вистар с исходной массой 170—180 г. Животные находились на общевиварином рационе, получая пищу и воду без ограничений.

Индукцию монооксигеназной системы печени крыс вызывали введением совола — смеси ПХД отечественного производства — в дозе 50 мг на 1 кг массы тела, оказывающей, как показано ранее [11], умеренное индуцирующее действие.

Совол вводили зондом в желудок в виде раствора в кукурузном масле (2 мл/кг однократно). Предварительно, за 3 дня, и в по-

следующие 3 дня (в общей сложности в течение 7 дней) животные получали ионол\*. Антиоксидант растворяли в кукурузном масле и вводили внутривентрально в дозе 500 мг/кг ежедневно. Крысам двух других подопытных групп вводили либо однократно смесь ПХД, либо в течение 7 дней ионол, причем вместо второго препарата крысы в соответствующие сроки получали кукурузное масло. Животным контрольной группы по указанной схеме вводили равные объемы кукурузного масла.

С целью выявления полного индуцирующего эффекта ПХД крыс декаптитировали на 8-й день опыта, через 4 дня после воздействия совола (24 ч после последнего введения ионола). За 12 ч до этого их лишали пищи. Печень извлекали, взвешивали и промывали охлажденным 0,15 М КСl. Гомогенаты печени готовили общепринятым методом на 0,15 М КСl в 0,02 М трис-НСl-буфере. Фракцию микросом осаждали из постмитохондриальной надосадочной жидкости (10 000 *g*) на центрифуге «Бекман-Л-5» при 105 000 *g* в течение 60 мин. Изолированные микросомы промывали в среде выделения и повторно осаждали при тех же условиях. Осадки ресуспендировали в среде выделения и хранили при —20 °С не более 3 сут. В изолированных микросомах определяли содержание цитохромов Р-450 и *b<sub>5</sub>* [20], скорость *p*-гидроксилирования анилина (АН), *N*-деметилирования амидоприна (АП) и диметиланилина (ДМА) [5], *O*-деметилирования нитроанизола (р-НА) [24], а также содержание белка [19]. Содержание гемоглобинов и скорость ферментативных реакций рассчитывали на 1 мг белка, 1 г ткани, массу печени и 100 г массы тела. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Введение смеси ПХД или ионола не оказывало существенного влияния на прирост массы тела крыс, лишь при совместном воздействии препаратов отмечали тенденцию ( $P=0,05$ ) к его снижению (табл. 1). В то же время относительная масса печени у крыс всех подопытных групп достоверно возрастала, в меньшей степени (на 12%) — в случае введения совола и более значительно — на 33 и 39% соответственно — после воздействия ионола или сочетанного введения препаратов.

Данные об изменениях функционального состояния микросомальной монооксигеназной системы печени у крыс, получавших смесь ПХД и ионол, представлены в табл. 2.

\* Авторы выражают глубокую признательность зав. лабораторией химических добавок для полимеров НИИР проф. Я. А. Гурвичу и ст. науч. сотр. НИИР С. Т. Кумок, предоставившим высокоочищенный препарат ионола.

Изменение массы тела и массы печени крыс при раздельном и сочетанном введении смеси ПХД и ионола

Условие опыта	Прирост массы тела за 8 дней, г	Масса печени, г	Относительная масса печени, г
Контроль	46,0±3,14	8,60±0,32	3,92±0,11
Смесь ПХД	42,2±4,57	9,21±0,44	4,38±0,13*
Ионол	45,0±8,16	11,28±1,31	5,22±0,49*
Ионол+ смесь ПХД	34,0±5,38	11,04±0,69*	5,45±0,23*

\*  $P < 0,05$ , в остальных случаях  $P > 0,05$  по сравнению с контролем.

Примечание. Среднее ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ) из 4—9 опытов.

Как видно из табл. 2, при индукции соволом наблюдалось значительное увеличение содержания гемопротенидов и параллельное повышение скорости реакций N-деметилирования в микросомах печени. Содержание цитохрома Р-450 составляло при этом 236%, а скорость окисления АП и ДМА — 211 и 218% от исходного уровня соответственно. Вместе с тем некоторое увеличение анилингидроксилазной активности в микросомах печени подопытных животных оказалось недостоверным.

Следует отметить, что СО-дифференциальные спектры восстановленных дитионитом микросом у крыс, получавших совол, имели максимумы поглощения при 449 нм.

Введение крысам ионола также приводило к увеличению функциональной активности монооксигеназной системы печени. В микросомах печени крыс, получавших антиоксидант, содержание

цитохромов Р-450 и  $b_5$  возрастало практически вдвое, а скорость N-деметилирования АП и ДМА — соответственно в 2,7 и 3,2 раза. В несколько меньшей степени (150% от контроля) увеличивалась при этом скорость гидроксилирования АН. В отличие от совола ионол не вызывал изменений дифференциальных спектров восстановленных микросом: максимумы поглощения комплексов гемопротенида с СО в микросомах печени животных этой группы соответствовали 450 нм.

Сочетанное введение совола и ионола сопровождалось аналогичными по характеру, но более существенными по степени изменениями всех исследованных показателей (см. табл. 2). Весьма показательное четырехкратное увеличение содержания цитохрома Р-450 в микросомах печени по сравнению с контролем. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень цитохрома Р-450 по-

Т а б л и ц а 2

Содержание гемопротенидов и скорость окисления некоторых субстратов в микросомах печени крыс при раздельном и сочетанном введении смеси ПХД и ионола

Условие опыта	Цитохром Р-450	Цитохром $b_5$	N-деметили- рование ДМА	N-деметили- рование АП	p-гидроксилиро- вание АН
	нмоль на 1 г печени		нмоль/мин на 1 г печени		
Контроль	10,27±0,48	8,43±0,78	141,5±12,4	77,0±2,18	8,02±0,41
Смесь ПХД	24,25±2,83	14,84±1,05	308,0±38,4	162,2±3,9	8,94±0,29*
Ионол	19,90±2,52	17,23±1,57	449,4±30,1	207,2±7,6	12,03±1,10**
Ионол+ смесь ПХД	41,60±1,28	26,20±1,26	537,3±23,8	259,7±17,3	13,50±0,84

\*  $P > 0,05$ .

\*\*  $P < 0,05$ , в остальных случаях  $P < 0,01$  по сравнению с контролем.

Примечание. Среднее ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ) из 4 опытов. В каждом опыте исследовали фракцию микросом из печени 2 животных.

своей абсолютной величине достигал значения, фактически равного сумме его концентраций у крыс, получавших совол или понол отдельно, а степень прироста содержания гемопротенда превышала арифметическую сумму отдельных эффектов. Скорость окисления АП и ДМА в микросомах печени при «комбинированной» индукции достигала соответственно 337 и 380%, что достоверно отличалось от ее значений после раздельного воздействия препаратов.

Примечательно, что при введении как смеси ПХД, так и антиоксиданта имело место существенное повышение О-деметилазной активности микросом, степень которого в условиях сочетанной индукции также возрастала: если у крыс, получавших совол и понол раздельно, скорость О-деалкилирования р-НА увеличивалась в 4,4–3,8 раза, то при совместном воздействии — практически в 8 раз по сравнению с контролем.

Следует отметить, что в связи со значительным увеличением содержания белка в микросомах печени подопытных животных, особенно при сочетанном введении препаратов, изменения удельной активности и содержания цитохромов в расчете на 1 мг микросомального белка были менее выраженными. Однако при пересчетах на всю печень и 100 г массы тела аддитивный эффект совместного воздействия смеси ПХД и понола выявлялся еще более отчетливо. В расчете на 100 г массы тела, например, прирост содержания цитохрома Р-450 при раздельном введении совола и антиоксиданта составлял 164–158%, тогда как в случае сочетанного воздействия — 463%. Примечательно, что для микросом печени крыс, получавших совол и понол, было характерно такое же положение максимума поглощения в СО-дифференциальном спектре, как и после введения одного совола (449 нм).

При обсуждении полученных результатов необходимо подчеркнуть, что использованная в работе доза совола, по нашим предварительным данным, на порядок ниже доз, вызывающих максимальную индукцию цитохрома Р-450 в печени [11] и почти в 100 раз меньше LD<sub>50</sub> (5,75 г/кг). Значительное (практически двукратное) увеличение содержания гемопротендов и скорости гидроксилирования АП, ДМА и р-НА в микросомах печени, наблюдавшееся после однократного введения совола в этой сравнительно низкой дозе, является еще од-

ним подтверждением высокой индуцирующей способности ПХД. Отмеченный при воздействии совола сдвиг СО-пика в дифференциальном спектре восстановленных микросом может указывать на одновременный синтез различных форм СО-связывающего гемопротенда, т. е. на смешанный тип индукции, свойственный и другим смесям ПХД [12, 15, 21, 22, 26]. Наличие в составе совола компонентов со свойствами индукторов не только широкого, но и узкого спектра действия прослеживается и при анализе зависимости между изменением содержания цитохрома Р-450 и скорости отдельных гидроксилазных реакций. Так у крыс, получавших совол, на фоне общего увеличения N-деметилазной активности отмечено некоторое снижение скорости деметилирования АП в расчете на 1 нмоль гемопротенда.

Что касается понола, то сведения относительно его влияния на функциональное состояние монооксигеназной системы печени весьма противоречивы [2, 6, 14, 17, 18]. Полученные в работе данные убедительно свидетельствуют о том, что понол как высоколипофильное соединение, связывающееся с цитохромом Р-450 [14] и, по-видимому, метаболизирующееся при его участии, обладает способностью индуцировать микросомальные монооксигеназы при повторных введениях в высоких дозах. Имеющееся предположение [14] о возможном конкурентном ингибировании антиоксидантом окисления других субстратов, вероятно, справедливо лишь для опытов *in vitro*. В наших экспериментах *in vivo* понол не вызывал снижения скорости окисления ни одного из изученных субстратов.

Характер обнаруженных после его введения изменений (гипертрофия печени, увеличение содержания СО-связывающего гемопротенда в форме цитохрома Р-450, ускорение реакций N- и O-деметилирования, а также р-гидроксилирования в микросомах печени) отражают специфичность действия индуктора фенобарбиталового типа. Как было предварительно установлено, при ежедневном введении антиоксиданта в дозе 500 мг/кг через 4–7 дней достигалось практически максимальное увеличение содержания цитохрома Р-450 в печени крыс.

Примечательно, что введение совола на фоне максимально выраженной индукции микросомальных ферментов

ионолом приводило к изменениям, значительно превышающим эффекты раздельного воздействия препаратов. Важно, что при этом эффект ПХД не только проявлялся полностью, но и несколько усиливался (более значительно, в частности, снижалась АП-деметилазная активность в расчете на 1 нмоль цитохрома Р-450).

Аддитивное увеличение активности монооксигеназной системы печени при сочетании введении совола и ионола, как и взаимное усиление индуцирующего действия барбитуратов и полициклических ароматических углеводов [12], можно объяснить различиями в механизмах инициации и развития процесса индукции в том и другом случае. Вместе с тем в литературе имеются сообщения об отсутствии подобного эффекта при одновременном введении смеси ПХД (Арохлора<sub>1254</sub>) с фенobarбиталом или 3-метилхолантеном [12, 15]. Заметим, что в этих исследованиях были использованы максимально индуцирующие дозы как смеси ПХД, так и указанных индукторов. Поскольку вводимая доза совола была значительно меньше максимально индуцирующей, можно высказать предположение, что влияние ионола на индуцирующее действие ПХД выявляется при условии их введения в сравнительно низких дозах, вызывающих лишь умеренную индукцию монооксигеназной системы.

Нельзя не учитывать и тот факт, что по своему влиянию на процессы микросомального окисления ионол как ингибитор свободнорадикальных реакций может отличаться от классических индукторов микросомальных ферментов и его антиоксидантное действие может играть важную роль в повышении индекса индукции монооксигеназ при совместном введении с ПХД. Вместе с тем результаты проведенных исследований позволяют предположить, что эффект данного пространственно экранированного фенола на индукцию ферментов ЭР хлорированными дифенилами в значительной мере обусловлен его индуцирующим действием.

Предварительная индукция ионолом может способствовать увеличению скорости метаболизма ПХД в мембранах ЭР печени, облегчению связывания исходных молекул или их производных с соответствующими рецепторами и т. д. Следует отметить, что в случае ароматических полициклических углеводов

именно продуктам первичного метаболизма отводят важную роль в инициации процесса индукции микросомальных монооксигеназ [12]. На возможное увеличение скорости первоначального метаболизма ПХД при их введении на фоне индукции ионолом могут, в частности, указывать данные о возрастании дифенил-4-гидроксилазной активности после воздействия антиоксиданта [17]. Принимая во внимание низкую скорость биodeградации высокохлорированных дифенилов, это может иметь немаловажное значение.

Факт аддитивного индуцирующего действия ионола и ПХД на ферменты окислительного метаболизма ксенобиотиков может свидетельствовать о возможности изменения биологической активности данных соединений при их совместном воздействии.

Полученные в работе данные о влиянии ионола на функциональное состояние монооксигеназной системы печени, по-видимому, могут способствовать объяснению некоторых биологических эффектов антиоксиданта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. Микросомальное окисление. М., 1975.
2. Биленко М. В., Каган В. Е., Велиханова Д. М., Комаров П. Г. — Бюл. экпер. биол., 1983, № 4, с. 30—32.
3. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982.
4. Бурлакова Е. Б. — Биофизика, 1967, т. 12, № 1, с. 82—88.
5. Карузина И. И., Арчаков А. И. — В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 49—63.
6. Ковалев И. Е., Хлопушина Т. Г., Марокко И. Н., Лысенкова Е. М. — Пат. физиол., 1983, № 4, с. 22—25.
7. Корман Д. В. — В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 213—222.
8. Крыжановская М. В., Широкая Л. Г. — Новости мед. и мед. техники (Экспресс-информ.), 1978, № 7, с. 1—26.
9. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М., 1981.
10. Лашнева Н. В. и др. — Вопр. питания, 1983, № 1, с. 53—57.
11. Лашнева Н. В., Тутельян В. А. — Фармакол. и токсикол., 1984, № 6, с. 77—80.
12. Ляхович В. В., Цырляв И. Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. Новосибирск, 1981.
13. Полихлорированные бифенилы и терфенилы. М., 1980.
14. Шуляковская Т. С., Аршинов В. Б., Пахомов В. Ю. и др. — Докл. АН СССР, 1980, т. 254, № 1, с. 242—246.
15. Alvares A. P., Kappas A. — J. biol. Chem., 1977, vol. 252 p. 6373—6378.

16. Conney A. H. — Pharmacol. Rev., 1967, vol. 19, p. 317—366.
17. Creaven P. J., Davies W. H., Williams R. T. — J. Pharm. Pharmacol., 1966, vol. 18, p. 485—489.
18. Gilbert D., Golberg L. — Food Cosmet. Toxicol., 1965, vol. 3, p. 417—432.
19. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. — J. biol. Chem., 1951, vol. 193, p. 265—275.
20. Omura T., Sato R. — Ibid., 1964, vol. 239, p. 2370—2377.
21. Parkinson A., Cocherline R., Safe S. — Chem. — Biol. Interact., 1980, vol. 29, p. 277—289.
22. Poland A., Glover E. — Molec. Pharmacol., 1977, vol. 13, p. 924—938.
23. Remmer H. — Europ. J. clin. Pharmacol., 1972, vol. 5, p. 116—136.
24. Richter C., Azzi A., Wegar U., Wandel A. — J. biol. Chem., 1977, vol. 252, p. 5061—5066.
25. Saito M., Ikegami S., Ito Y., Innami S. — J. Nutr. Sci. Vitaminol., 1982, vol. 28, p. 455—466.
26. Yoshimura H., Ozawa N., Saeki S. — Chem. pharm. Bull., 1978, vol. 26, p. 1215—1221.

Поступила 28.04.84

## THE FUNCTIONAL STATE OF MONOOXYGENASE SYSTEM IN RAT LIVER TISSUE AFTER EFFECT OF IONOL AND POLYCHLORINATED DIPHENYLS

N. V. Lashneva, A. V. Khan, V. A. Tutelyan

Laboratory of Enzymology, Institute of Nutrition, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

After a single administration of polychlorinated diphenyls (sovol) at a dose of 50 mg/kg content of hemoproteins was increased simultaneously with an increase in the rate of N- and O-demethylation in rat liver microsomes. Repeated administrations of a synthetic antioxidant 2,6-ditert-butyl-4-methylphenol (ionol) at a dose of 500 mg/kg stimulated also the liver tissue monooxygenase system; in this case, an increase in content of cytochromes P-450 and  $b_5$  was accompanied by a distinct acceleration in oxidation of the first and second types of substrates in microsomes. A combined effect of sovol and ionol maintained the rate of microsomal enzymes induction, which exceeded markedly the values caused by individual effects of the compounds.

УДК 616-018.1:576.311.347]-02:613.8631-092.9

А. М. Бабский, М. Н. Кондрашова

## ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПРИ СТРЕССЕ НА ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ

Львовский университет им. Ивана Франко, Институт биологической физики АН СССР, г. Пущино

Изменения энергетического обмена являются важной составляющей общего адаптационного синдрома или стресса [5, 9]. Они включают и перестройки процессов в митохондриях (МХ). Исследование этих изменений можно проводить путем изучения как реакций МХ, выделенных из тканей животных при стрессе [5, 6] или при введении гормонов [10, 11], так и воздействия сыворотки крови животных с измененным состоянием организма на МХ, полученные от интактных животных [3, 7]. В частности, показано, что дыхание МХ мозга кошки под действием сыворотки крови больных психозами изменяется в зависимости от тяжести состояния больного [2, 3]. При увеличении глубины заболевания наблюдается прогрессирующее ослабление энергетического контроля дыхания МХ, выражающееся в ингибировании фосфорилирующего дыхания (активное состояние, состояние 3) и подъеме дыхания покоя (контролируемое состояние, состояние 4) [2]. Пред-

ставлялось вероятным, что изменение энергетических процессов в выделенных МХ под действием сыворотки крови может явиться чувствительным показателем состояния энергетического обмена при различных воздействиях на организм. Это предположение проверено в настоящей работе на примере адаптационного синдрома (иммобилизационный стресс). При этом использовали комплекс условий, повышающих чувствительность выявления изменений в организме с использованием выделенных МХ [5].

Обнаружена дополнительная к рассмотренным выше показателям начальная стадия активации фосфорилирующего дыхания МХ, более сильно выраженная при стрессе, чем в норме. Указанные изменения отчетливо проявляются на МХ мозга и печени крыс, что позволяет шире применять описываемый метод для оценки степени изменений митохондриальных процессов в организме животных и человека.