

УДК 616-092:577.3

©Коллектив авторов

МИТОХОНДРИИ ПЕЧЕНИ В РЕАЛИЗАЦИИ АНТИГЕННОГО НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА У КРЫС

И.Р.СААКЯН¹, Т.Д.КАРАПЕТЯН², Г.Г.СААКЯН²

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино 142292.

²Институт хирургии Минздрава Республики Армении, Ереван.

Выявлен феномен реципрокных регуляторных изменений активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в митохондриях печени крыс при антигенном напряжении организма, индуцированном введением активированных лимфоцитов, полученных у подвергнутых аллотрансплантации сердца животных, а также при возбуждении животных адреналином, (введенном извне или образованном *in vivo* - иммобилизационный стресс, инфаркт миокарда) и раке желудка у человека. Сопряженно с активацией сукцинатзависимых (СЗ) процессов синтеза АТФ и транспорта кальция наблюдали усиление противоположного процесса – торможения. Торможение коррелирует с активацией биосинтетических процессов в гепатоцитах. Обсуждается возможное значение реципрокной регуляции СДГ.

Ключевые слова: митохондрии, транспорт кальция, антигенное напряжение, трансплантация, адреналин, адаптация.

ВВЕДЕНИЕ. Некоторые авторы [1,2] указывают на прямое участие печени в аллогенном иммунном ответе *in vivo*. В популяции лимфоцитов печени находят увеличение доли функциональных цитотоксических клеток, способных гораздо активнее чем лимфоциты селезенки, атаковать аллогенные клетки-мишени. Другие авторы [3,4] рассматривают печень как место миграции и гибели по механизму апоптоза активированных антигеном лимфоцитов. Во всяком случае, печень, прямо или косвенно, но участвует в общем ответе организма “хозяина” на антигенное воздействие. Это требует определенных энергозатрат и соответственно увеличения энергопродукции на вовлечение в адаптационный процесс митохондрий печени. Однако указание на это имеется лишь в единичных работах [5-8]. Описан феномен реципрокной регуляции в митохондриях гепатоцитов при аллогенной пересадке сердца окисления янтарной кислоты. Показано, что усиление сукцинатзависимых процессов дыхания и транспорта кальция сопровождается параллельным усилением торможения активности сукцинатдегидрогеназы (Т-СДГ). Оно осуществляется естественным

ингибитором фермента щавелевоуксусной кислотой (ЩУК). Торможение-СДГ снимается другим метаболитом – глутаматом. Действие глутамата используется как мера торможения СДГ, смысл которого состоит в защитном ограничении гиперактивации дыхания и избыточного накопления кальция. Регуляторные изменения активности СДГ, по-видимому, определяются катехоламинами, уровень которых при аллогенной пересадке сердца растет в крови и тканях [9,10]. Адреналин, образованный *in vivo* или введенный извне, индуцирует в митохондриях регуляторные изменения активности СДГ [11], что выявляется наиболее чувствительно по реакциям транспорта кальция [8,12].

В данной работе исследовали возможность развития в митохондриях печени адаптационных реакций при введении крысам активированных лимфоцитов, полученных от подвергнутых аллотрансплантации сердца животных. Исследовали процессы входа и выхода кальция. Для сравнения исследовали указанные процессы в митохондриях печени после введения животным физиологических доз адреналина, при иммобилизационном стрессе и инфаркте миокарда, сопряженном с выбросом катехоламинов, а также при раке желудка у человека.

МЕТОДИКА. Модель антигенного напряжения организма вызывали у 15 крыс линии Август массой 220-250 г, которым внутрибрюшинно вводили активированные лимфоциты крови ($1,7 \times 10^6$ клеток на мл физиологического раствора), полученные у крыс Вистар (подвергнутых аллотрансплантации сердца), которым было подсажено к брюшной аорте сердце, изъятое от крыс линии Август [13]. Крыс после пересадки лимфоцитов декапитировали через 2 и 7 суток. Кроме того исследовали митохондрии печени крыс линии Вистар после перевязки коронарной артерии, а также печени (операционный биоптат) человека при раке желудка. В качестве контроля использовали интактных животных: крыс линии Август (10) и Вистар (4). Во всех указанных исследованиях использовали митохондрии, выделенные из печени по модифицированному методу (11), предусматривающему сохранность нативного состояния органелл в ткани. Митохондрии выделяли одновременно у пары животных: контроль-опыт или опыт-опыт, чтобы уменьшить вариации результатов, обусловленных процедурой работы, суточными, сезонными и геокосмическими факторами. Действие адреналина проверяли у 12 крыс Вистар массой 200-220 г. Адреналин вводили внутрибрюшинно по 25 мкг на 100 г массы тела за 30 мин до декапитации. Стресс - реакцию вызывали у 5 крыс Вистар, иммобилизуя животных в специальной камере с обязательной фиксацией головы (за верхние резцы) в течении 1 часа. В качестве контроля использовали 10 интактных животных. В этих исследованиях использовали гомогенаты печени. Процедуры по приготовлению, хранению и отбору гомогенатов описаны ранее (14). Печень после декапитации животного быстро вынимали и помещали в ледяную среду гомогенизации: 120 mM KCl, 10 mM HEPES, pH 7.5, 1 mM ЭГТА. Взвешенную ткань продавливали через пресс из нержавеющей стали с отверстиями 1 мм, затем гомогенизировали при соотношении ткань-среда (1:1). Гомогенат фильтровали через двойной слой капрона. Препарат был готов для измерений через 7-10 мин после декапитации. В каждом исследовании использовали пару животных: контроль-опыт, с часовым интервалом между работой с первым и вторым животным.

Для оценки состояния животного учитывали вид тимуса, а также содержание в печени продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Тимус у интактных животных в нормальном физиологическом состоянии – это хорошо сформированное образование из эластичной с опаловым отливом ткани и массой в 540 ± 20 мг. При стресс-реакции на тимусе появлялись точечные кровоизлияния, железистая ткань становясь дряблой, в отдельных случаях с трудом отличалась от соединительной, весила 400 ± 40 мг.

Измерение продуктов ПОЛ проводили параллельно в тканевых гомогенатах и выделенных из небольшой порции того же гомогената митохондриях по реакции с тиобарбитуровой кислотой и выражали в нмолях малонового диальдегида на мг белка [15]. У интактных животных содержание продуктов ПОЛ было минимальным. При стресс-реакции уровень ПОЛ в обоих типах тканевого препарата был увеличен относительно контроля: в гомогенатах на 51%, в выделенных митохондриях на 32%.

Вход и освобождение ионов кальция в митохондриях регистрировали по противофазному изменению H^+ в среде инкубации с помощью водородного электрода, в некоторых опытах – по изменению концентрации кальция с помощью Ca^{2+} -селективного электрода. $CaCl_2$ добавляли порциями до спонтанного выброса [6,8,16,17]. Сумма поглощенных катионов характеризует кальциевую емкость. По достижении определенного предела возникает спонтанный выброс накопленного кальция. Ранее показано [15,18], что при стресс-реакции выход катиона осуществляется благодаря мягкому повышению проницаемости мембраны митохондрий перекисными соединениями. Ингибирование АДФ или ионолом перекисных процессов предотвращает освобождение Ca^{2+} .

Измерение Ca^{2+} емкости проводили на фоне: эндогенных субстратов, добавленной янтарной кислоты (ЯК), ЯК+глутамата до и после цикла фосфорилирования АДФ и синтеза АТФ [6,7]. Оценивали скорость синтеза АТФ из добавленной АДФ, Ca^{2+} емкость до и после синтеза АТФ и выход Ca^{2+} . В качестве чувствительного критерия оценки энергетического состояния печени при ее вовлечении в адаптационный процесс учитывали отношение Ca^{2+} емкости на ЯК+АДФ к таковой на ЯК+глутамат [19].

Содержание эндогенной янтарной кислоты измеряли по малонатчувствительной фракции (МЧФ) сукцинат-зависимого транспорта Ca^{2+} , которая соответствует арифметической разности Ca^{2+} емкости на эндогенных субстратах без и в присутствии малоновой кислоты [20].

Инкубационная среда для изолированных митохондрий содержала 100 мМ сахарозу, 60 мМ KCl, 1,5 мМ трис-буфер, 1,5 мМ KH_2PO_4 , pH 7,4, 8 мМ янтарную кислоту, 1 мМ глутамат, 5 мг белка в 2 мл; для гомогенатов: 120 мМ KCl, 1 мМ KH_2PO_4 , 1 мМ HEPES, pH 7,3, 2,5 мМ янтарной кислоты, 0,6 мМ глутамата, 8-10 мг белка в 1,6 мл, ($t = 26^0$ C). Везде АДФ добавляли по 200 мкМ, $CaCl_2$ – по 2 нмоль.

Измерение на выделенных митохондриях и тканевых гомогенатах проводили в течении не более 45 мин после получения тканевого препарата.

Во всех исследованиях уровень Ca^{2+} емкости и скорость синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты у интактных крыс приняты за 100%.

Исследовали ультраструктуру гепатоцитов (фиксация кусочков ткани в глутар-параформальдегидной смеси и растворе четырехокиси осмия) электронно-микроскопическим (ЭМВ-100 ЛМ) способом.

Белок измеряли методом Лоури [21]. Результаты обрабатывали по критерию Стьюдента и методом парных сравнений – критерий Вилкоксона U [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При пересадке крысам активированных лимфоцитов, полученных у подвергнутых аллотрансплантации сердца животных, в митохондриях печени отмечается увеличение сукцинат-зависимого транспорта кальция (табл.1). Сопряженно с увеличением процесса накопления кальция нарастает также противоположный процесс – торможение, что отчетливо проявляется в условиях дополнительного внесения к суспензии митохондрий глутамата.

Таблица 1. Изменение кальциевой емкости митохондрий печени при аллогенной пересадке лимфоцитов у крыс.

Вид опыта	Ca ²⁺ емкость, в нг ион Н ⁺ на мг белка на субстратах:			
	Без субстрата	ЯК	ЯК+Глут.	ЯК+АДФ
Контроль (n=10)	80 ± 5 62%	213 ± 29 100%	240 ± 11 113%	399 ± 33* 187%
Пересадка лимфоцитов 2 сут., (n=7)	273 ± 31 128%	487 ± 30+129	564 ± 46* 265%	498 ± 32 234%
7сут., (n=8)	112 ± 16 53%	250 ± 2 117%	397 ± 35* 186%	291 ± 18* 137%

Примечание: Ca²⁺ емкость в присутствии ЯК в контроле принята за 100%.

* Статистически значимое различие по сравнению с Ca²⁺ емкостью на ЯК в контроле (p<0,01)

Из данных таблицы 1 следует, что увеличение сукцинат-зависимой Ca²⁺ емкости в митохондриях печени отмечается уже в начальные сроки, через 2 суток, после пересадки. При этом показатели Ca²⁺ емкости увеличиваются и превышают уровень контроля в присутствии всех источников энергии: эндогенных субстратов, ЯК, ЯК+глутамата, ЯК+АДФ на 28, 129, 165 и 134%, соответственно. С удлинением периода этой пересадки с 2 до 7 суток показатели Ca²⁺ емкости снижаются по сравнению с предыдущим сроком, но продолжают превышать контрольный уровень, на 86% в присутствии глутамата, и 37% после цикла фосфорилирования АДФ. Глутамат у интактных животных статистически незначимо изменяет величину накопленного кальция; наибольшее накопление Ca²⁺ у этих животных отмечается после цикла фосфорилирования добавленной АДФ (+87%, p=0,01). После пересадки лимфоцитов, через 2 и 7 суток, прирост Ca²⁺ емкости после цикла фосфорилирования АДФ изменяется мало, а глутамат стимулирует это накопление на +36 и +67%, p=0,01 соответственно. Имеет место необычная для интактных животных реверсия ответов митохондрий на добавленные АДФ и глутамат: отношение Ca²⁺ емкости на ЯК+АДФ к ЯК+глутамат снижается, относительно контроля, более чем в два раза, что свидетельствует о вовлечении печени в иммунный конфликт [19].

Реверсия ответов митохондрий на воздействие АДФ и глутамата наглядно продемонстрирована на рис.1. Видно, что у интактных крыс предварительный синтез АТФ из добавленной АДФ приводит к увеличению накопления кальция по

сравнению с ЯК+глутамат (без АДФ). После пересадки лимфоцитов, наоборот, самые высокие значения Ca^{2+} емкости наблюдаем в присутствии глутамата, но не АДФ. У всех животных после цикла фосфорилирования АДФ тормозится освобождение Ca^{2+} - удлиняется продолжительность стабильного удержания катиона в митохондриях. Без АДФ полностью весь накопленный катион выходит. Возможно, за счет ограничения выхода и накопление кальция снижается под действием АДФ [18].

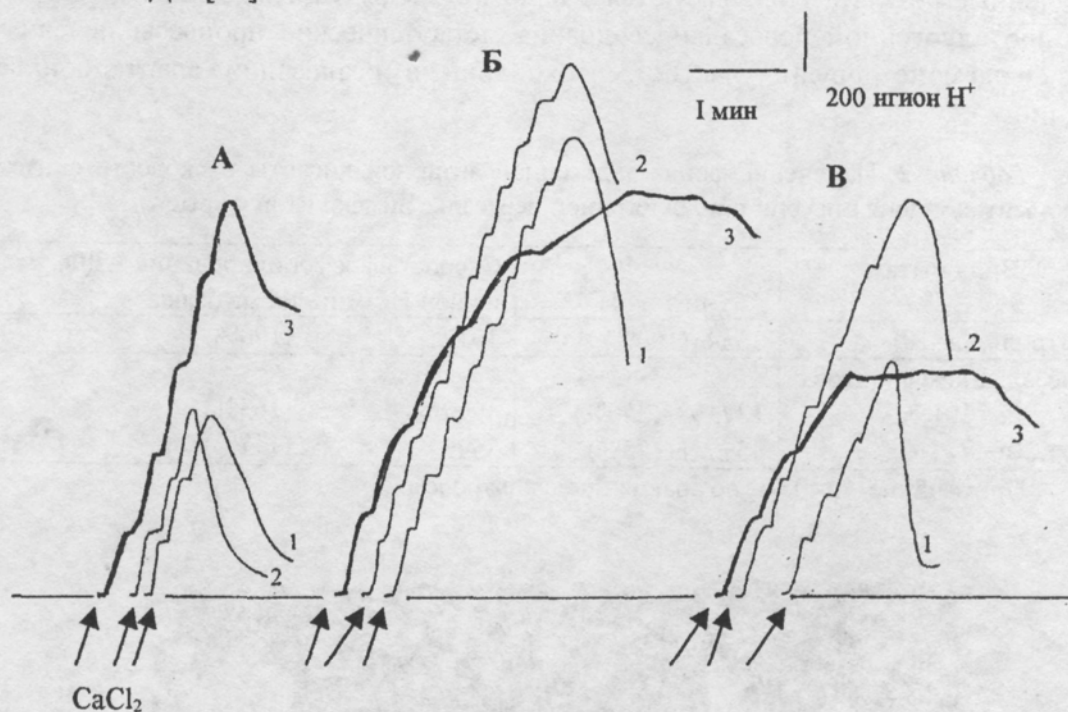


Рисунок 1.

Изменение кальцевой емкости в митохондриях печени при пересадке аллогенно активированных лимфоцитов у крыс.

Интактные животные - А; 2- Животные после пересадки лимфоцитов: 2 суток - Б и 7 суток - В. Ca^{2+} емкость при внесении к суспензии митохондрий: ЯК - 1; ЯК+глутамат - 2 и ЯК+АДФ - 3.

Таким образом в печени после пересадки активированных лимфоцитов отмечается увеличение способности митохондрий к накоплению кальция. Показано, что уровень этого накопления коррелирует с интенсивностью энергообразования, а именно, увеличением притока эндогенной янтарной кислоты и усилением синтеза АТФ (табл. 2).

Увеличение Ca^{2+} емкости глутаматом служит мерой Т-СДГ. При этом торможение только ограничивает чрезмерное накопление Ca^{2+} , но не снижает его уровень ниже уровня в контроле. Оно не приводит к патогенной потере эффективности фосфорилирования. Более того, в ткани печени наблюдаем усиление биосинтетических процессов - активацию ядра (рис.2). Т-СДГ, как показано, развивается уже в начальные сроки после пересадки лимфоцитов, а в динамике усиливается. Первоначально, торможение транспорта Ca^{2+} перекрывается его значительной активацией, которая и маскирует это торможение. В более поздние сроки, наоборот, уже развитие торможения препятствует проявлению усиления транспорта Ca^{2+} . Следовательно, два этих

противоположных процесса развиваются одновременно, в разной степени перекрывая и маскируя друг друга. Реципрокная регуляция активности СДГ хорошо объясняет разнозначность конечных эффектов, которые в каждый конкретный момент определяется соотношением, попеременной "игрой" активации и торможения двух конкурентных процессов. Каждый раз мы регистрируем результирующую двух этих противоположных процессов. Полученные результаты согласуются с нашими предыдущими данными [5-8] по влиянию аллогенной пересадки сердца на метаболические процессы печени у крыс и демонстрируют участие митохондрий в реализации адаптационных реакций.

Таблица 2. Изменение фонда эндогенной янтарной кислоты и скорости синтеза АТФ в митохондриях печени при аллогенной пересадке лимфоцитов у крыс.

Вид опыта	МЧФ: нг ион H^+	Скорость фосфорилирования АДФ, нг ион H^+ /мин. на мг белка	%
Контроль, (n=10)	36±4 (100%)	30±2	(100%)
Пересадка лимфоцитов:			
2 сут., (n= 10)	137±9* (350%)	49±7*	(163%)
7 сут., (n= 7)	45±7* (125%)	35±3*	(117%)

Примечание. *p=0.01, по сравнению с контролем.

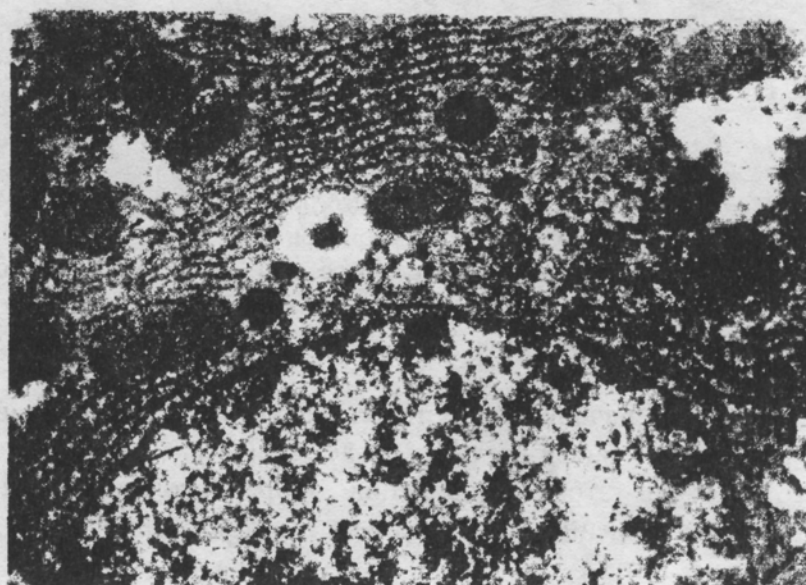


Рисунок 2.

Стимуляция биосинтетических процессов в гепатоцитах чере 7 суток после пересадки активированных лимфоцитов, полученных у подвергнутых аллотрансплантации сердца крыс.

В митохондриях печени наблюдали сходную (реципрокную) регуляцию сукцинат-зависимого транспорта кальция при инфаркте миокарда у крыс, а также раковой болезни желудка у человека (табл.3). Глутамат в условиях патологии стимулирует сукцинат-зависимый транспорт Ca^{2+} в большей степени, чем АДФ,

что соответствует данным [19]. Это действие глутамата дополнительно увеличивается после цикла фосфорилирования АДФ.

Таблица 3. Изменения кальцевой емкости в митохондриях печени при патологических состояниях.

Вид опыта	Ca ²⁺ емкость, в нг ион Н ⁺ на мг белка на субстратах:				Стимуляция транспорта Ca ²⁺ в %	
	ЯК	ЯК+Глут.	ЯК+АДФ	ЯК+Глут +АДФ	ЯК+АДФ / ЯК+Глут.	ЯК+Глут.+АДФ/ ЯК+АДФ
Контроль (крыса)	212	220	348	357	158 (+58)	103 (+3)
*Инфаркт миокарда (крыса)	296	632	430	875	68 (-32)	203 (+103)
*Рак желудка(человек)	294	458	401	630	87 (-13)	157 (+57)

Примечание. * типичные примеры

Сходные регуляторные изменения сукцинат-зависимого транспорта кальция наблюдали в гомогенатах печени после введения в организм физиологических доз адреналина и иммобилизационном стрессе. В гомогенатах печени измерение Ca²⁺ емкости осуществляли в присутствии нескольких источников энергии: ЯК, ЯК+АДФ, ЯК+глутамат+АДФ. Из данных таблицы 4 видно, что в печени указанные воздействия индуцируют достоверные увеличения синтеза АТФ и Ca²⁺ емкости, которые выявляются в присутствии всех источников энергии, но с глутаматом достигают максимума.

Таблица 4. Изменение кальцевой емкости и скорости фосфорилирования АДФ в гомогенатах печени при введении адреналина и иммобилизационном стрессе у крыс.

Вид опыта	Ca ²⁺ емкость на субстратах в нг ион Н ⁺ на мг белка:			Стимуляция транспорта Ca ²⁺ %		Скорость синтеза АТФ, нг ион Н ⁺ /мин. на мг	
	ЯК	ЯК+АДФ	ЯК+Глут. +АДФ	ЯК+АДФ/ ЯК	ЯК+Глут.+ АДФ/ ЯК+АДФ	ЯК+АДФ	ЯК+Глут. +АДФ
Контроль, (n = 10)	93±4 100	138±9* +49	150±8* +62	148	109	28±1.2 100	32±1.7 +13
Адреналин: (25 мкг/кг) (n=12)	165±11 +80	163±14 +77	289±10* +215	99	177	40±1.9* +44	45±2.8* +61
Иммобилизационный стресс, 1 ч. (n = 5)	144±11 +57	144±14+ 57	234±17* +154	100	163	33±2.0 +18	38±1.8* +28

Примечание. *p=0,01 от величины на ЯК в соответствующей группе. Статистически значимое различие по сравнению с Ca²⁺ емкостью на ЯК в контроле

Видно, что величины Ca²⁺ емкости на ЯК, ЯК+АДФ и ЯК+глутамат+АДФ превышают величины таковых в контроле: после введения физиологических доз адреналина на 80, 77 и 215%, а при иммобилизационном стрессе на 57, 57 и 154%, соответственно. Прирост этой емкости с глутаматом после цикла фосфорилирования АДФ составляет относительно таковой без глутамата

соответственно 38 и 97%, против 13% в контроле. Соответственно отношение Ca^{2+} емкости на $\text{ЯК} + \text{глутамат} + \text{АДФ}$ к $\text{ЯК} + \text{АДФ}$ увеличивается относительно контроля, а на $\text{ЯК} + \text{АДФ}$ к ЯК , наоборот, падает. Активации транспорта Ca^{2+} соответствовали более высокие значения скоростей фосфорилирования АДФ. Эти скорости с глутаматом и без глутамата были выше после введения адреналина (+44 и 61%) и снижались при иммобилизационном стрессе (+18 и 28%), но не ниже уровня контроля.

На рис.3 показаны явные отличия кривых измерения (Ca^{2+} -селективным электродом) входа и выхода кальция после цикла фосфорилирования АДФ с и без глутамата у активированных адреналином животных. Видно значительное увеличение глутаматом способности к накоплению и стабильному удержанию катиона в митохондриях.

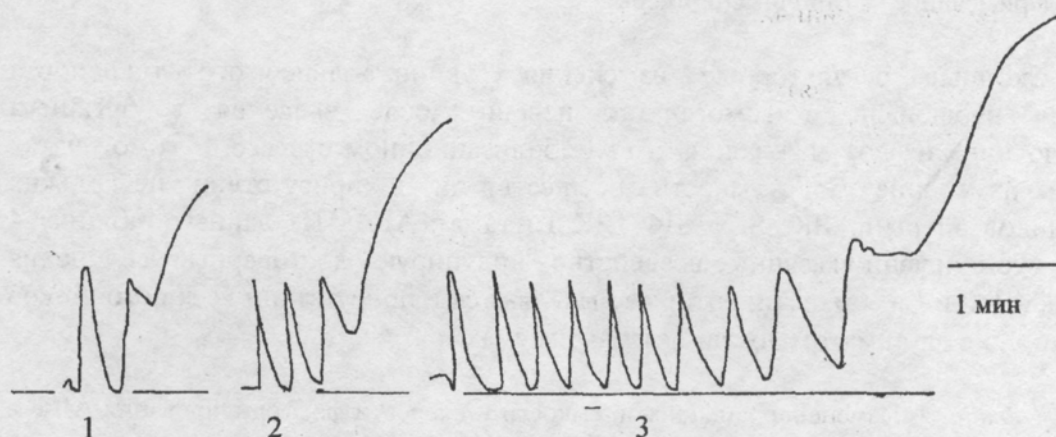


Рисунок 3.

Влияние глутамата на вход и выход кальция в гомогенатах печени крыс, активированных введением физиологических доз (25 мкг на 100 г массы тела) адреналина. Ca^{2+} емкость при добавлении: ЯК – 1; $\text{ЯК} + \text{АДФ}$ – 2 и $\text{ЯК} + \text{глутамат} + \text{АДФ}$ – 3, соответствуют 10, 30 и 60 нмоль катиона на мг белка.

Таким образом, согласно полученным результатам, в печени на уровне митохондрий антигенное напряжение организма, индуцированное пересадкой активированных лимфоцитов, полученных у подвергнутых аллогенной трансплантации сердца животных, проявлялось увеличением образования и окисления ЯК , усилением синтеза АТФ и, соответственно, большим накоплением Ca^{2+} . Степень увеличения этих показателей первоначально, через 2 суток антигенного напряжения организма, была гораздо более выраженной, в динамике уменьшалась, но не ниже уровня в контроле. Сходное увеличение показателей синтеза АТФ и Ca^{2+} емкости наблюдали при реализации адаптационных реакций, индуцированных адреналином, введенным извне или образованным *in vivo* (иммобилизационный стресс, инфаркт миокарда), кроме того при раке желудка у человека. При всех указанных воздействиях глутамат дополнительно повышал накопление кальция, что может указывать на сопряженное развитие усиления и торможения активности СДГ. Сопряженное усиление двух противоположных процессов проявляется с самого начала антигенного воздействия и реализуется на протяжении всего периода его действия. Торможение СДГ ограничивает

транспорт Ca^{2+} , но не снижает его уровень ниже уровня интактных животных, снижая интенсивность синтеза АТФ, но не приводит к падению ее уровня ниже исходного. Попеременное усиление, конкурентная “игра” двух противоположных начал – это выражение “дуалистической” регуляции активности СДГ. Она является, по-видимому, универсальной для различных видов воздействий [11,5-8,12] и хорошо объясняет разнозначность конечного эффекта, который определяется в каждый конкретный момент соотношением усиления и торможения активности СДГ. Такая двойная регуляция активности СДГ придает метаболическим процессам определенную пластичность в выработке адаптационных реакций.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Казанский Д.Б., Чернышева А.Д., Сернова Н.В. и др. (1998) Мол.биол., **32**, №6, 1036-1043.
2. Chernysheva A., Brondz B., Anosova N. (1996) Mol. Biol. **154**, 4333-4344.
3. Huang L., Soldevila G., Leeker M. (1995) Immunity, **1**, 741-749.
4. Hughes D.P., Crispe I.N. (1995) J.Exp.Med. **182**, 1395-1401.
5. Саакян И.Р., Каранетян Т.Д. (1981) Вопросы мед. химии, №6, 755-759.
6. Саакян И.Р., Каранетян Т.Д. (1989) Пат.физиол. и экспер. тер. Деп.ВИНИТИ 11.09.89., №5781-В. 10.
7. Саакян И.Р., Саакян С.Г. (1996) Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. 57-65.
8. Саакян И.Р., Саакян Г.Г. (1998) Вопросы мед. химии, **44**, 151-157.
9. Демин Ю.М., Синявская Л.В., Пилюян А.Г. и др. (1979) Кровоснабжение, метаболизм и функция при реконструктивных операциях, Ереван. с. 273-275.
10. Данилов М.А. (1975) Гетеротопическая пересадка сердца у крыс. Автореф. канд. дисс. М.
11. Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В. (1984) Журнал общей биологии. **66**, 516-526.
12. Шостаковская И.В., Бабский А.М. (1984) Укр. биохим. журнал, **56**, №1, 57-62.
13. Abbot C.P., Lindsey E.C., Crreech J.O. et al. (1964) Arch. Surgery, **89**, 645-650.
14. Кондрашова М.Н., Сирота Т.В., Темнов А.В. и др. (1997) Биохимия. **62**, 154-163.
15. Ohkava H., Onishi N., Yagi K. (1979) Biochem. J. **285**, 65.
16. Fiskum G., Lehninger A.L. (1980) Federat. Proc. **39**, 2432.
17. Kondrashova M.N., Gogvadze V.G. (1982) Biochem. Biophys. Res. Comm. **109**, 386.
18. Саакян И.Р., Гогвадзе В.Г., Сирота Т.В. и др. (1998) Биофизика, **43**, 580-587.
19. Саакян И.Р., Каранетян Т.Д., Шердукалова Л.Ф. (1986) Способ определения недостаточности печени. А.С. №1261624 СССР, МКИ А 61 В 5/02. 2.

20. Саакян И.Р., Карапetyан Т.Д., (1986) Способ оценки фонда внутримитохондриальной янтарной кислоты в печени и сердце как характеристика функционального состояния органов, Ереван, Метод. рекомендация. 9.
21. Lowry O.H., Rosenbrough N.L., Farr A.L. et al. (1951) J.Biol.Chem. **193**, 265-275.
22. Гублер Е.В., Генкин А.А. (1973) Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях Л.: Медицина. 140.

Поступила 04.10.1999 г.

LIVER MITOCHONDRIA IN REALISATION OF ANTIGENIC STRAIN IN RATS.

I.R.SAAKYAN¹, T.D.KARAPETYAN², H.G.SAAKYAN²

¹Institute of theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences, 142292, Pushchino, Moscow Region, Russia;

²Surgery Institute of Armenian Ministry of Health, Republic of Armenia.

The phenomenon of reciprocal regulation of succinate dehydrogenase activity in rat liver mitochondria was elicited in antigenic strain induced by the administration of activated lymphocytes from animals with allotransplanted heart. Two coupled but opposite changes (simultaneous activation and inhibition) in succinate depended ATP synthesis and calcium transport occur. The inhibition was correlated with the activation of synthetic processes in hepatocytes. Similar changes were provoked by epinephrine (either administered i.p. or released endogenously under immobilization stress and in myocardium infarction) as well as in patients with stomach tumor. The physiological significance of the reciprocal regulation of succinate dehydrogenase is discussed.

Key words: mitochondria, Ca²⁺ transport, adrenaline, transplantation, adaptation.