

© В.И. Коржов, А.Н. Алфёров (25 октября 2005). Нарушение функции монооксигеназной системы микросом печени крыс при бронхообструктивном синдроме и возможность её коррекции омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами [FTP архив].  
URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2005/korzhov2005-2.pdf>

УДК: 616.233-02-092.6/.9:566.595.586.2

В.И. Коржов, А.Н. Алфёров

Нарушение функции монооксигеназной системы микросом печени крыс при  
бронхообструктивном синдроме и возможность её коррекции омега-3  
полиненасыщенными жирными кислотами

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Одним из важных звеньев в развитии бронхолегочной патологии является нарушение клеточного метаболизма, в частности, снижение активности различных биохимических систем детоксикации [ 1, 11, 13 ]. При этом вопрос о функционировании монооксигеназной системы детоксикации при бронхообструктивном синдроме до настоящего времени мало изучен.

В последнее время пристальное внимание уделяется вопросу о возможностях использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) как противовоспалительного фактора в лечении средней и тяжелой форм бронхиальной астмы [ 5, 7, 12 ]. В связи с этим целью работы явилось изучение функционального состояния монооксигеназной системы печени при экспериментальном бронхообструктивном синдроме средней степени тяжести и воздействии омега-3 ПНЖК.

Работа выполнена на 85 половозрелых беспородных белых крысах массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на группы: интактные; получавшие омега-3 ПНЖК; сенсibilизированные; сенсibilизированные и получавшие омега-3 ПНЖК; с бронхообструктивным синдромом; с бронхообструктивным синдромом получавших омега-3 ПНЖК с профилактической и лечебной целью.

Экспериментальный бронхообструктивный синдром средней степени тяжести у крыс вызывали путем внутрибрюшинного введения через день в течение двадцати дней лиофилизированного кристаллического яичного овальбумина 99 % чистоты в концентрации 10 мкг в 0,5 мл стерильного физиологического раствора, содержащего 100 мг  $Al(OH)_3$  [ 3 ]. Начиная с 30 дня эксперимента каждому сенсibilизированному животному через день в течение месяца проводили 10 минутные ингаляции аэрозоля овальбумина в провоцирующей дозе – 100 мкг овальбумина на 1 мл дистиллированной воды. Ингаляции проводили в

специальной камере. При этом голова животного фиксируется и в нос поступает поток аэрозоля овальбумина из ультразвукового ингалятора.

Для получения у животных бронхоспазма крысам ингалировали разрешающую дозу овальбумина – 1000 мкг овальбумина на 1 мл воды в течение 15 минут. Ингаляции в разрешающей дозе проводили по одному сеансу 2 дня подряд, после чего животных забивали [ 4 ].

Бронхообструктивный синдром средней степени тяжести у крыс характеризовался снижением тонуса мышц конечностей, слабостью и заторможенностью движений, одышкой, учащением ритма дыхания, появлением жидкого секрета в носу, цвет носа, конечностей и хвоста становился синюшным, животные постоянно валились на бок, тяжело поднимались и с трудом передвигались.

Омега-3 ПНЖК (препарат “ЭПАДОЛ” с содержанием омега-3 ПНЖК не менее 45 %) в дозе 0,1 мл/кг массы тела вводили животным рег-ос ежедневно в одно и тоже время на протяжении одного месяца.

Объектом исследования были микросомы печени животных. После ингаляции крыс овальбумином в разрешающей дозе, соблюдая правила работы с экспериментальными животными [ 9 ], крыс забивали декапитацией под кратковременным оглушающим эфирным наркозом. Микросомы печени получали методом дифференциального центрифугирования [ 14 ] в ледяной среде выделения (0,25 М сахарозы, 0,01 М этилендиаминтетраацетата). Белок определяли спектрофотометрически по методу Лоури-Фолина [ 2 ].

Скорость поглощения кислорода в микросомах печени изучали полярографическим методом [ 6 ].

Полученные результаты исследований подлежали закону нормального распределения вариационного ряда и обрабатывались параметрическим методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента при использовании пакета статистических прикладных программ “Excel” [ 10 ].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что более высокая скорость поглощения кислорода микросомами печени животных наблюдается при использовании ими экзогенного никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (НАДН) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН), чем при свободном окислении (без НАДН и НАДФН) (табл.). При этом, использование НАДФН увеличивает скорость потребления кислорода микросомами на 55,3 % больше, чем при применении НАДН, что согласуется с литературными данными, которые свидетельствуют, что ведущую роль в метаболизме ксенобиотиков играют НАДФН-зависимые реакции, составляющие

около 80 % от общей активности монооксигеназной системы, а НАДН-зависимые реакции – 20 % [ 8 ].

Вводимый в течение месяца интактным животным омега-3 ПНЖК не оказывает существенного влияния на скорость поглощения кислорода микросомами как при свободном окислении, так и при НАДН- и НАДФН-зависимом дыхании (табл.).

Не выявлены изменения и у сенсibilизированных животных при свободном и НАДН- и НАДФН-зависимом окислении, а также у сенсibilизированных крыс и получавших омега-3 ПНЖК (табл.).

Достоверное снижение показателей скорости поглощения кислорода микросомами печени крыс с бронхообструктивным синдромом по отношению к интактным животным наблюдается как при окислении без НАДН (на 31,7 %) и НАДФН (на 30,6 %), так и при использовании доноров электронов НАДН (на 37,3 %) и НАДФН (на 48,9 %).

Следовательно, моделирование у крыс бронхообструктивного синдрома средней степени тяжести приводит к достоверному снижению скорости поглощения кислорода микросомами как при свободном дыхании (без НАДН и НАДФН), так и при НАДН- и НАДФН-зависимом дыхании, что свидетельствует о нарушении активности цепей переноса электронов, окисляющих НАДН и НАДФН [ 14 ].

Омега-3 ПНЖК, применяемые с лечебной целью у крыс с бронхообструктивным синдромом, достоверно повышают скорость свободного окисления, а также НАДН (на 51,4 %) и НАДФН (на 52,8 %) зависимого дыхания.

Применение омега-3 ПНЖК с профилактической целью к аналогичному эффекту не привело.

Таким образом, применение омега-3 ПНЖК с лечебной целью у животных с бронхообструктивным синдромом средней степени тяжести приводит к нормализации показателей скорости поглощения кислорода микросомами печени, что благоприятствует повышению активности монооксигеназной системы печени и увеличению количества восстанавливаемых цитохромов.

Таблица – Влияние омега-3 ПНЖК на скорость поглощения кислорода ( $V_{O_2}$  в нмоль  $O_2$  мин/мг белка) в микросомах печени животных с экспериментальным бронхообструктивным синдромом средней степени тяжести ( $M \pm m$ )

Группы животных:	Показатели			
	$V_{O_2}$ – без добавления НАДН	$V_{O_2}$ – с добавлением НАДН	$V_{O_2}$ – без добавления НАДФН	$V_{O_2}$ – с добавлением НАДФН
интактные n = 27	3,15±0,10	6,11±0,15	3,17±0,10	9,49±0,21
получавшие омега-3 ПНЖК n = 9	2,85±0,18	5,99±0,28	2,79±0,18	9,94±0,47
сенсibilизированные n = 8	3,50±0,17	6,21±0,20	3,65±0,19	9,11±0,37
сенсibilизированные и получавшие омега-3 ПНЖК n = 8	3,67±0,17	6,24±0,23	3,48±0,18	9,01±0,29
с бронхообструктивным синдромом n = 9	2,15±0,1*	3,83±0,21*	2,20±0,15*	4,84±0,18*
с бронхообструктивным синдромом, получавшие омега-3 ПНЖК с профилактической целью n = 9	2,31±0,12*	3,61±0,20*	2,48±0,17*	4,61±0,16*
с бронхообструктивным синдромом, получавшие омега-3 ПНЖК с лечебной целью n = 9	3,32±0,18#	5,80±0,21#	3,49±0,19#	7,40±0,27*#

Примечания:

- 1) \* - разница показателей по отношению к интактным животным достоверна ( $P < 0,01$ );
- 2) # - разница показателей по отношению к животным с бронхообструктивным синдромом достоверна ( $P < 0,01$ ).

## Литература

1. Герасимов С.В. Пероксидна оксидація ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі // Український медичний часопис. – 2002. – Т. 2, № 1. – С. 86 – 94.
2. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У. Справочник биохимика: Справочник / Под ред. О.А. Реутова. - Перевод В.Л. Друцы, О.Н. Королёвой. - 3-е издание доп. и переработ. - Москва: Мир, 1991. – 543 с.
3. Елисеева Е.В., Кулакова Н.В., Невзорова В.А. Нитрооксидсинтаза эпителия бронхов и легких у крыс с моделью бронхиальной астмы // Бюллетень экспериментальной биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 176 – 180.
4. Комплексная электронномикроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте / А.К. Загорулько, Т.А. Аскара, А.А. Загорулько и др. // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 51 – 53.
5. Победенная Г.П. К вопросу о перспективах использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных бронхиальной астмой // Український медичний альманах. – 2004. – № 2. – С. – 136 – 139.
6. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Под ред. Г.М. Франка, М.Н. Кондрашовой, Е.Н. Моховой и др. – Москва: Наука, 1973. – 280 с.
7. Свинцицкий А.С., Путинцева Н.В. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 42 – 45.
8. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник Российской АМН. – 1995. – № 3. – С. 9 – 13.
9. Червонская Г.П., Панкратова Г.П. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях // Токсикологический вестник. – 1998. – № 3. – С. 2 – 8.
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: Военномедицинская Академия, 2002. - 266 с.
11. Яшина Л.О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми // Нова медицина. – 2003. – № 1 (6). – С. 10 – 17.
12. Ячник А.И., Победенная Г.П. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению легких // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 60 – 63.

13. Sibship Characteristics and Risk of Allergic Rhinitis and Asthma / Tine Westergaard , Klaus Rostgaard , Jan Wohlfahrt et all. // Am. J. Epidemiol. – 2005. - Vol. 162. - P. 125-132.

14. Silman N., Artman M., Engelderg H. Effect of magnesium and spermine on the aggregation of Bacterial and mammalian ribosomes // Biochimica et biophysica acta. – 1965. – № 103. – P. 231 – 240.