

Получена: 29 марта 2017 / Принята: 24 апреля 2017 / Опубликовано online: 30 апреля 2017

УДК 577.121.-616-097\98-542.943-92'78

## **ИММУННЫЙ СТАТУС, СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ ПРИ СИМПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАКТИВАЦИИ**

**Салават О. Тапбергенов**, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

**Бақытбек С. Советов**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан.  
Кафедра химии и химических дисциплин

**Введение.** Известно, что активация симпатoadреналовой системы усугубляет течение ишемической болезни сердца. А повышенный уровень катехоламинов служит фактором риска развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти.

**Цель исследования.** При гипердреналинемии, вызванной введением адреналина животным в дозе 4 мг/кг за 60 минут до исследования, изучить состояние иммунного статуса, системы антиоксидантной защиты и ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов.

**Материал и методы.** Дизайн исследования: экспериментальный. В крови, в сердце и печени беспородных белых крыс в возрасте 3-3,5 месяца, массой тела 160-180 г. изучено состояние иммунного статуса, активность ферментов глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), каталазы, аденозиндезаминазы (AD), АМР-дезаминазы (АМРD), 5'-нуклеотидазы (5'Н), уровень малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК).

Результаты исследования обрабатывали при помощи t-критерия Стьюдента. В работе приведены среднеарифметические данные  $\pm$  ошибка средних ( $X \pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Обнаружено, что при гипердреналинемии усиливается функциональная взаимосвязь Т- и В-звеньев иммунитета, увеличивается общее число лейкоцитов и лимфоцитов, снижается количество Т-супрессоров, повышается активность АМРD, AD, 5'Н и ГПО, увеличивается уровень ДК, снижается реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и НСТ-тест.

В сердце гипердреналинемия, сопровождается активацией AD, АМРD, каталазы, увеличением уровня МДА, снижением активности 5'Н и увеличением соотношения активностей ферментов AD+АМРD/5'Н в сторону усиления дезаминирования аденозина и АМФ. В печени введение адреналина вызывает увеличение уровня МДА и ДК, активацию каталазы и ферментов метаболизма пуринов AD, АМРD и 5'Н.

**Выводы.** При симпатической гиперактивации усиливается функциональная взаимосвязь Т- и В-звеньев иммунитета, происходят сдвиги приближенные к состоянию окислительного стресса, что проявляется активацией ГПО, каталазы и ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD, АМРD, 5'Н, увеличением уровня МДА и ДК.

**Ключевые слова:** Адреналин, иммунный статус, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, аденозиндезаминаза, АМР-дезаминаза, 5-нуклеотидаза.

## Summary

**IMMUNE STATUS, ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM  
AND ENZYMES OF METABOLISM OF PURINE  
NUCLEOTIDES IN SYMPATHETIC HYPERACTIVATION****Salavat O. Tapbergenov**, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>**Bakhytbek S. Sovetov**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>**Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan.  
Department of Biochemistry and Chemical disciplines**

**Introduction.** It is known that activation of the sympathoadrenal system aggravates the course of coronary heart disease. And elevated levels of catecholamines are a risk factor for the development of repeated myocardial infarction and sudden death.

**Purpose of the study.** With hyperadrenalinemia caused by the administration of adrenaline to animals at a dose of 4 mg / kg 60 minutes before the study, to study the status of the immune status, the parameters of the antioxidant defense system and the enzymes of the purine nucleotide metabolism.

**Material and methods.** Study design: experimental. In the blood, in the heart and liver of mongrel white rats aged 3-3.5 months weighing 160-180, the status of the immune status, the activity of glutathione peroxidase (GPO), glutathione reductase (GR), catalase, adenosine deaminase (AD), AMP deaminase (AMPD), 5'-nucleotidase (5'H) and the level of malonic dialdehyde (MDA) and diene conjugates (DC).

The results of the study were processed using the t-test of the Student. The paper presents the arithmetic mean  $\pm$  mean error ( $X \pm m$ ). Differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results.** It was found that with hyperadrenalinemia, the functional interrelation between the T and B immunity links is enhanced, the total number of leukocytes and lymphocytes increases, the number of T suppressors is increased, the activity of AMPD, AD, 5'H and GPO increases, the level of DC increases, the inhibition of migration of leukocytes decreases (RTML) and the NCT test. In the heart, hyperadrenalinemia is accompanied by activation of AD, AMPD, catalase, an increase in the level of MDA, a decrease in the activity of 5'H, and an increase in the ratio of the activities of AD + AMPD / 5'H enzymes towards the enhancement of deamination of adenosine and AMP. In the liver, the injection of epinephrine causes an increase in the level of MDA and DC, the activation of catalase and enzymes of the metabolism of purines AD, AMPD and 5'H.

**Conclusions.** With sympathetic hyperactivation, the functional interrelation of the T- and B-links of immunity is enhanced, shifts approximate to the state of oxidative stress occur, which is manifested by activation of GPO, catalase and enzymes of the metabolism of purine nucleotides AD, AMPD and 5'H, an increase in the level of MDA and DC.

**Key words:** Adrenaline, immune status, glutathione reductase, glutathione peroxidase, adenosine deaminase, AMP-deaminase, 5-nucleotidase.

Түйіндеме

## СИМПАТИКАЛЫҚ ГИПЕРАКТИВАЦИЯ КЕЗІНДЕГІ ИММУНДЫ СТАТУС, АНТИОКСИДАНТТЫ ҚОРҒАНЫС ЖҮЙЕСІ ЖӘНЕ ПУРИНДІ НУКЛЕОТИДТЕР АЛМАСУЫНЫҢ ФЕРМЕНТТЕРІ

**Салават О. Тапбергенов**, <http://orcid.org/0000-0003-0703-7458>

**Бақытбек С. Советов**, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Биохимия және химиялық пәндер кафедрасы, Семей қ., Қазақстан

**Кіріспе.** Симпатоадреналды жүйенің белсендірілуі жүректің ишемиялық ауруының дамуын күрделендіретіні белгілі. Ал катехоламиндердің жоғары деңгейі миокард инфарктысының қайталануы мен кенет өлімнің қауіп-қатер факторы болып табылады.

**Зерттеу мақсаты.** Зерттеуге дейін 60 минут бұрын жануарларға 4 мг/кг дозада адреналин енгізу арқылы жасалған гипердреналинемия кезінде иммунды статустың, антиоксидантты қорғаныс жүйесінің жағдайын және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерін зерттеу.

**Материал және әдістер.** Зерттеу дизайны: экспериментальды. Дене салмағы 160-180 г. болатын 3-3.5 айлық егеуқұйрықтардың қанында, жүректе және бауырында иммунды статус жағдайы, глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР), каталаза, аденозиндезаминаза (AD), АМР-дезаминаза (АМРD), 5'-нуклеотидаза (5'Н) ферменттерінің белсенділігі, малонды диальдегид (МДА) және диенді конъюгаттар (ДК) деңгейі анықталды.

Зерттеу нәтижелері Стьюденттік t-тест пайдаланып емделді. Ғылыми-зерттеу деректердің орташа көрсетеді ± орта қате ( $X \pm m$ ). Айырмашылықтар  $p < 0,05$  кезінде айтарлықтай қаралды.

**Нәтижелер.** Гипердреналинемия кезінде иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысы күшейеді, лейкоциттердің және лимфоциттердің жалпы саны жоғарылайды, Т-супрессорлардың мөлшері төмендейді, АМРD, AD, 5'Н және ГПО белсенділігі артады, ДК деңгейі жоғарылайды, лейкоциттердің миграциясын тежеу реакциясы (РТМЛ) және НСТ-тест төмендейді.

Жүректе гипердреналинемия, AD, АМРD, каталаза белсендірілуімен, МДА деңгейінің артуымен, 5'Н белсенділігінің төмендеуімен және аденозин мен АМФ дезаминденуі күшеюі жағына қарай AD+АМРD/5'Н ферменттері белсенділіктерінің қатынасы артуымен қатар жүреді.

Бауырда адреналинді енгізу МДА және ДК деңгейлерінің жоғарылауын, каталаза және пуриндер алмасуы ферменттерінің AD, АМРD мен 5'Н белсендірілуін тудырады.

**Қорытындылар.** Симпатикалық гиперактивация кезінде иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысы күшейеді, тотықтырғыш стресс жағдайына жуық өзгерістер жүреді, бұл ГПО, каталаза және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің AD, АМРD, 5'Н белсендірілуі, МДА және ДК деңгейінің жоғарылауы арқылы көрінеді.

**Негізгі сөздер:** адреналин, иммунды статус, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, аденозиндезаминаза, АМР-дезаминаза, 5-нуклеотидаза.

### Библиографическая ссылка:

Тапбергенов С.О., Советов Б.С. Иммунный статус, система антиоксидантной защиты и ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов при симпатической гиперактивации // Наука и Здоровоохранение. 2017. №2. С. 80-91.

Tapbergenov S.O., Sovetov B.S. Immune status, antioxidant protection system and enzymes of metabolism of purine nucleotides in sympathetic hyperactivation. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 2, pp. 80-91.

Тапбергенов С.О., Советов Б.С. Симпатикалық гиперактивация кезіндегі иммунды статус, антиоксидантты қорғаныс жүйесі және пуринді нуклеотидтер алмасуының ферменттері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №2. Б. 80-91.

**Введение.**

Адреналин - это мощный стимулятор  $\alpha$ , и  $\beta$ -адренорецепторов, и поэтому его эффекты многообразны и сложны. Особенно сильное действие адреналина оказывает на сердце, а также на сосуды и другие гладкомышечные органы. Известно, что активация симпатoadrenalовой системы усугубляет течение ишемической болезни сердца. А повышенный уровень катехоламинов служит фактором риска развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Известно значительное увеличение содержания адреналина в различных зонах сердца при его ишемии [9]. В зоне ишемии миокарда его концентрация повышается более чем в 1,5 - 2 раза по сравнению с фоновыми данными; в отдаленных от нее участках сердца - в 1,4 - 1,6 раза. Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее снижение содержания адреналина в надпочечниках. Это свидетельствует в основном о надпочечниковом происхождении адреналина в мышце сердца при ишемии.

При симпатической гиперактивации наиболее часто проявляются синусовая тахикардия, функциональная экстрасистолия, кардиалгии, эпизодическое повышение артериального давления, гипергидроз и другие вегетативные проявления.

Симпатическая гиперактивация, наблюдаемая при тахикардиях, при ишемии миокарда сопровождается усиленным образованием продуктов не ферментативного окисления адреналина, в частности образованием адренохрома и  $H_2O_2$ , способствующие усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ). Механизмы проокислительного действия катехоламинов в условиях ишемии миокарда на сегодняшний день изучены еще недостаточно. Однако анализ литературы дает основание выделить несколько возможных путей интенсификации ПОЛ под влиянием избытка адреналина [9].

Во-первых, окисление адреналина в адренохром в норме проходит при участии супероксидного анион-радикала, а скорость этого процесса в существенной мере зависит от содержания продуктов ПОЛ, в частности гидроперекисей липидов.

Во-вторых, при ишемии миокарда, когда содержание адреналина в нем повышено, должно увеличиться образование продуктов ферментативного и неферментативного окисления адреналина, в частности  $O^{\cdot 2}$ , адренохрома,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ , обуславливающих в свою очередь интенсификацию ПОЛ.

В-третьих, накопление адреналина в сердце при его ишемии совпадает со снижением активности антиоксидантных ферментов. Причем динамика обоих процессов имеет сходный характер.

Таким образом, имеет место противоречивость данных о действии адреналина: накопление адреналина в сердце, с одной стороны, потенцирует процесс ПОЛ, а с другой - может подавлять активность антиоксидантных ферментов. Кроме того, катехоламины могут способствовать усилению ПОЛ в связи с увеличением под их влиянием расхода АТФ, что ведет к накоплению продукта его гидролиза - ксантина. Метаболизм последнего также сопровождается образованием активных форм кислорода.

Адреналин, ускоряя использование клетками АТФ, способствует его метаболизму и увеличению уровня аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозина (АД).

На уровне клеток как регуляторная, действует система пуриновых нуклеотидов и их производных (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ), компоненты которых выступают в роли модуляторов или служат универсальными внутриклеточными регуляторами не только нервно-мышечной, секреторной и других физиологических функций, регуляторами энергетического обмена и иммунной системы.

Уровень специфических внутриклеточных модуляторов, таких как АМФ, АД и инозина контролируется ферментами цикла пуриновых нуклеотидов: АМФ-дезаминазой (АМФД), аденозиндезаминазой (АД), 5'-нуклеотидазой (5'Н), изменения активности которых, может служить показателем функциональной активности клеток иммунной системы и отражать состояния адаптационных процессов в ответ на стрессорные воздействия [12,13].

К настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных о воздействии нейроэндокринной системы на

функциональные свойства иммунной системы [4,16]. Катехоламины могут изменять дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов, их реактивность на иммунизацию [3,5], влиять на продукцию лимфокинов [6], миграцию клеток, функцию специфических рецепторов, однако данные, представленные в литературе, достаточно противоречивы. действие катехоламинов зависит от их концентрации в момент восприятия антигенной информации [22]. Изучая влияние катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток, В.П. Репина установила [10] следующее:

- Дофамин и норадреналин стимулируют лимфопролиферацию иммунокомпетентных клеток.
- При повышении концентраций в периферической крови катехоламинов наблюдается повышение продукции IL-6. IL-6.
- Дофамин и адреналин ингибируют продукцию противовоспалительного цитокина IL-10.
- Катехоламины влияют на формирование Т-хелперов, стимулируя их функциональную активность.
- Повышенные концентрации катехоламинов ассоциируются с повышением содержания реактинов на фоне низких уровней IgA; дофамин и адреналин повышают содержание IgM.

Принимая во внимание особенности надклеточных и противоречивость сведений о метаболических эффектах катехоламинов, данные о взаимосвязи системы антиоксидантной системы с активностью ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунным статусом, в работе поставлена **цель:** в комплексном плане при симпатической гиперактивации, вызванной введением адреналина экспериментальным животным, изучить состояние иммунного статуса, активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов - АМР-дезаминазы (АМРД), аденозиндезаминазы (АД), 5'-нуклеотидазы (5'Н), ферментов антиоксидантной защиты - каталазы, глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) и уровень малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в крови, в сердце и печени.

## Материал и методы

Дизайн исследования: экспериментальный. Исследования проведены на 35 беспородных белых крысах в возрасте 3-3,5 месяца массой тела 160-180 г. В исследованиях руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Проведение экспериментальных исследований разрешено Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол № 5 от 16.04.2014 г.).

Исследования проводились в Объединенной учебно-научной лаборатории Государственного медицинского университета г. Семей в период с 2015 по 2016 годы. Симпатическую гиперактивацию (гиперадреналинемию) создавали внутрибрюшинным введением адреналина в дозе 0,4 мг на 100 г массы тела за 60 минут до исследования. После одномоментной декапитации брали кровь, сердце и печень животных. Сердце и печень животных промывали физиологическим раствором и гомогенизировали тefлоновым пестиком в среде, содержащей 0,25 М сахарозы. Гомогенаты тканей фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали в течение 10 мин (0° – 2°С) при 600 g для удаления обломков клеток и ядерной фракции. Супернатант после центрифугирования, использовали для исследования.

Для адекватной оценки состояния антиоксидантной защиты рекомендовано определять соотношение активности глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО), как наиболее полноценные показатели функционального состояния антиоксидантной защиты и показатели вероятных функциональных колебаний тиолдисульфидного равновесия глутатионовой редокс-системы [15]. В этой связи в экспериментах определяли активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) по методу С.Н. Власовой с соавтор [1]. В крови активность ГР выражали в мкмоль NADPH/мл в мин., в тканях в мкмоль

NADPH/г в мин. Активность ГПО выражали в крови в мкмоль окис. глутатиона/ мл в мин., в тканях в мкмоль окис. глутатиона/ г в мин.

Активность каталазы определяли по реакции перекиси водорода с молибдатом аммония по методу М.А. Королук и соавтор [7] и выражали в крови мкат/л в минуту, в тканях в мкат/г в минуту.

Ранее нами была установлена функциональная взаимосвязь глутатионовой редокс-системы не только с ферментами антиоксидантной защиты, но и с активностью ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунным статусом [14]. Ферменты обмена пуриновых нуклеотидов: аденозиндезаминаза (AD), AMP-дезаминаза (AMPD) определяли по методике С.О. Тапбергенова [11]. В сердце и печени активность этих ферментов выражали в мкмоль аммиака на мг белка в минуту (мкмоль/мг в мин), в сыворотке крови в мкмоль аммиака на мл в минуту (мкмоль/мл в мин). Об активности 5'-нуклеотидазы (5'N) судили по скорости гидролиза AMP до аденозина и фосфорной кислоты. В тканях активность 5'-нуклеотидазы выражали в количестве мкмоль  $H_3PO_4$  на мг белка в минуту (мкмоль/мг в мин), в сыворотке крови в мкмоль  $H_3PO_4$  на мл в минуту (мкмоль/мл в мин). Количество белка определяли общепринятым методом Лоури.

Известно, что пуриновые нуклеотиды и их производные 3'5'AMP, аденозин, ИМР участвуют в регуляции биоэнергетических процессах, выполняют функции вторичных медиаторов в реализации гормонального сигнала на эффекторные клетки, участвуют в регуляции сократительной активности сосудистой стенки и функции лимфоидных клеток.

Уровень метаболитов пуриновых нуклеотидов зависит от активности соответствующих ферментов, изменения активности которых, может служить показателем функционального состояния клеток и отражать состояния адаптационных процессов в ответ на стрессорные воздействия [13].

Ранее нами было установлено, что изменения активности 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы отражаются на функциональном состоянии

клеток иммунной системы [12]. Был предложен способ для более полноценной характеристики иммунного статуса использовать не просто показатели активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов, а соотношения их активности выражаемые через коэффициенты «А» и «В» [12]. Коэффициент «А» - есть соотношение активности ферментов 5'-нуклеотидазы/АМФ-дезаминазы, коэффициент «В» - есть соотношение активности ферментов аденозиндезаминазы / АМФ-дезаминазы (Тапбергенов С.О. Тапбергенов Т.С. патент № 25985, изобретение № 9176 от 19.03 1998, Казахстан):

- увеличение коэффициента «А» выше контрольных величин свидетельствует о нормальной (нормализации) реактивности клеточного иммунитета, его Т-хелперного звена,

- снижение коэффициента «А» - это либо Т-хелперное ограничение (недостаточность), либо Т-хелперный иммунодефицит.

- снижение коэффициента «В» ниже контрольных величин связано с тем, что имеет место активации Т-супрессорного звена системы клеточного иммунитета и нарушение функциональной взаимосвязи Т и В - систем иммунитета.

- при увеличении коэффициента «В» имеет место восстановление (усиление) полноценной функциональной взаимосвязи Т и В звеньев иммунитета.

Определение количества МДА проводили по методу Uchiyama M., Mihara M. [21], диеновых конъюгатов по методу В.Б. Гаврилова и соавтор. [2]. Для оценки иммунологического статуса в периферической крови подсчитывали общее количество лейкоцитов и лимфоцитов. Количество Т-лимфоцитов преимущественно с хелперной и супрессорной активностью определяли по методу Limatyul S., Shore A. et al. [20]. Количество Т- и В-лимфоцитов определяли розетка-образующими тестами Jondal V. et al. [19]. Количество В-лимфоцитов определяли по наличию рецептора к С3-компоненту комплемента в соответствии с методом Ehlenberger A.G. et al. [17]. Реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) определяли по методу Clausen J.E. [18]. НСТ-

тест проводили по методу Б.С. Нагоева, М.Г. Шубич [8]. НСТ-тест (тест с нитросиним тетразолам) – позволяет оценить степень антигенной раздражительности не активированных гранулоцитов крови. Он характеризует степень активации внутриклеточных антибактериальных систем.

Результаты исследования обрабатывали при помощи t-критерия Стьюдента. В работе приведены среднеарифметические данные  $\pm$  ошибка средних ( $X \pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Установлено, что симпатическая гипер-активация, вызванная введением адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 минут исследования (табл.1), сопровождается увеличением общего числа лейкоцитов до уровня  $9,35 \pm 0,12$  ( $10^9/\text{л}$ ), лимфоцитов до  $3,77 \pm 0,14$  и снижением числа Т-супрессоров до  $0,55 \pm 0,08$ . Гиперадреналинемия приводит к снижению РТМЛ до  $15,47 \pm 1,87$  и НСТ до  $4,40 \pm 1,62$ .

Таблица 1.

#### Состояние иммунного статуса при введении адреналина.

Показатель	Контроль n=20	Адреналин n=15
Лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ ) общ.число	$7,20 \pm 0,48$	$9,35 \pm 0,12^*$
Лимфоциты %	$41,40 \pm 2,39$	$40,93 \pm 3,02$
Лимфоциты, абс. содержание в $10^9/\text{л}$	$2,79 \pm 0,46$	$3,77 \pm 0,14^*$
Т-лимфоциты %	$38,47 \pm 1,67$	$36,73 \pm 1,94$
Т-лимфоциты абс. содержание в $10^9/\text{л}$	$1,12 \pm 0,12$	$1,38 \pm 0,10$
Т-хелперы %	$22,47 \pm 3,04$	$20,07 \pm 1,32$
Т-хелперы абс. содержание в $10^9/\text{л}$	$0,66 \pm 0,07$	$0,76 \pm 0,05$
Т-супрессоры %	$14,53 \pm 2,54$	$15,47 \pm 1,92$
Т-супрессоры абс. содержание в $10^9/\text{л}$	$0,77 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,08^*$
В лимфоциты %	$21 \pm 2,09$	$20,53 \pm 1,87$
В-лимфоциты абс. содержание в $10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,13$	$0,77 \pm 0,08$
РТМЛ ФГА %	$21 \pm 2,01$	$15,47 \pm 1,87^*$
Фаг-з %	$46,80 \pm 3,16$	$46,67 \pm 3,34$
Фаг.число	$3,90 \pm 2,12$	$2,51 \pm 0,38$
НСТ	$7,53 \pm 1,08$	$4,40 \pm 1,62^*$
ЦИК	$76,55 \pm 8,00$	$82,16 \pm 3,32$

Примечание: \* -  $p < 0,035$  в сравнении с контролем

Таблица 2.

#### Изменения активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови при введении адреналина.

Показатель	Контроль n=20	Адреналин n=15
AD мкмоль/мл в мин	$532,60 \pm 26,20$	$1309,09 \pm 150,49^*$
AMPD мкмоль/мл в мин	$419,83 \pm 54,68$	$558,29 \pm 50,35^*$
5'H мкмоль/мл в мин	$27,49 \pm 1,31$	$37,54 \pm 3,02^*$
Коэффициент А (5'H/AMPD)	$0,06 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,05$
Коэффициент В (AD/ AMPD)	$1,26 \pm 0,27$	$2,34 \pm 0,40^*$
ГР мкмоль NADPH/ мл в мин	$3,54 \pm 0,58$	$3,54 \pm 0,36$
ГПО мкмоль окис. глутатион/ мл в мин	$469,7 \pm 30,74$	$570,09 \pm 15,20^*$
Каталаза мкат/л в минуту	$81,62 \pm 4,54$	$80 \pm 2,63$
МДА нмоль/л	$0,73 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,05$
ДК уд. един./мл	$1,18 \pm 0,23$	$1,60 \pm 0,13^*$

Примечание: \* -  $p = 0,035$  в сравнении с контролем

Введение адреналина вызывает активацию ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AMPD, AD, 5'Н и фермента антиоксидантной защиты ГПО в сыворотке крови, увеличение уровня ДК как

интегрированного показателя перекисного окисления липидов (табл. 2). Введение адреналина вызывает увеличение до  $2,34 \pm 0,40$  коэффициент «В» (соотношение активности AD/AMPD).

Таблица 3.

**Изменения активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и антиоксидантной системы в сердце при введении адреналина.**

Показатель	Контроль n=20	Адреналин n=15
AD мкмоль/мг в мин	0,19±0,01	0,26 ±0,02*
AMPD мкмоль/мг в мин	0,09±0,01	0,13±0,01*
5'Н мкмоль/мг в мин	0,02±0,001	0,01±0,001*
AD+AMPD/5'Н	14,0±0,15	39,02±0,21*
ГР мкмоль NADPH /г в мин	32,13±1,78	35,31±1,39
ГПО мкмоль окис. глутатион/ г в мин	2,59±0,24	3,22±0,21*
Каталаза в мкат/г в минуту.	69,85±7,28	81,58±3,08*
МДА нмоль/г	0,04±0,001	0,05±0,01*
ДК уд.един./г	0,02±0,001	0,02±0,001
Примечание: * - p = 0,045 в сравнении с контролем		

В сердце (табл.3) гипердреналиемия, сопровождается активацией ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD, AMPD снижением активности 5'Н и увеличением соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н. Увеличение соотношения активностей ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD+AMPD/5'Н направлено в сторону усиления дезаминирования аденозина и АМФ с образованием инозина и ИМФ. При этом за счет появления токсичных форм кислорода

при окислении инозина до мочевой кислоты происходит увеличение уровня МДА и активация ферментов антиоксидантной защиты каталазы и ГПО.

В печени введение адреналина (табл.4) как и в сердце, приводит к активации ферментов метаболизма пуринов AD, AMPD и 5'Н. Одновременно, гипердреналинемия сопровождается активацией ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов МДА и ДК.

Таблица 4.

**Изменения активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и антиоксидантной системы в печени при введении адреналина.**

Показатель	Контроль (n=20)	Адреналин (n=15)
AD мкмоль/мг в мин	0,29±0,21	0,40±0,02*
ADPD мкмоль/мг в мин	0,20±0,01	0,27±0,01*
5'Н мкмоль/мг в мин	0,04±0,001	0,05±0,001*
AD+AMPD/5'Н	12,25±0,38	13,4±0,5
ГР мкмоль NADPH /г в мин	24,69±2,16	22,01±1,01
ГПО мкмоль окис. глутатион/ г в мин	2,56±0,37	3,37±0,26*
Каталаза в мкат/г в минуту.	60,57±4,58	81,61±4,68*
МДА нмоль/г	0,04±0,001	0,05±0,01*
ДК уд.един./г	0,02±0,001	0,03±0,001*
Примечание: * - p = 0.045 в сравнении с контролем		

### Обсуждение результатов

Установлено, что симпатическая гиперактивация, вызванная введением адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 минут исследования сопровождается увеличением общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, снижением числа Т-супрессоров, РТМЛ и НСТ.

Гиперадреналинемия вызывает активацию AMPD, AD, 5'Н и ГПО, увеличивает уровень ДК в сыворотке крови. Эти данные свидетельствуют о том, что в крови при симпатической гиперактивации имеет место активация процессов пероксидации.

Многочисленными исследованиями показана важность ферментов обмена пуриновых нуклеотидов в формировании механизмов общего адаптационного синдрома и функции иммунной системы. Установлена взаимосвязь активности ферментов пуриновых нуклеотидов с функцией лимфоцитов, ответственных за клеточный и гуморальный иммунитет, а дисбаланс активности этих ферментов приводит к дисфункции иммунокомпетентных клеток и к последующему иммунодефициту [12,13].

Ранее нами было установлено [12], что увеличение коэффициента «В» в крови свидетельствует об усилении функциональной взаимосвязи Т- и В-звеньев иммунитета.

При симпатической гиперактивации за счет значительного возрастания активности AD в сыворотке крови, увеличивается коэффициент «В» (соотношение активности AD/AMPD), что свидетельствует об усилении функциональной взаимосвязи Т- и В-звеньев иммунитета.

В сердце гиперадреналиемия, сопровождается активацией AD, AMPD, каталазы и ГПО, увеличением уровня МДА, снижением активности 5'Н и увеличением соотношения активностей ферментов AD+AMPD/5'Н в сторону усиления дезаминирования аденозина и АМФ.

Известно, что в ксантиоксидазной реакции катаболизма метаболитов аденозина и АМР до мочевой кислоты, появляются токсичные формы кислорода, которые способствуют процессу перекисного окисления липидов, что и приводит к активации каталазы и ГПО, наблюдаемое нами в сердце при введении адреналина. Эти данные свидетельствуют о том, что в сердце при гиперадреналинемии

происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса.

В печени введение адреналина вызывает увеличение уровня МДА и ДК, имеет место активация ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы и ферментов метаболизма пуринов AD, AMPD и 5'Н. Эти данные свидетельствуют о том, что и в печени животных, как и в сердце при гиперадреналинемии происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса.

### Заключение

Проведенными исследованиями установлено, что при симпатической гиперактивации, вызванной введением адреналина в дозе 4 мг/кг за 60 минут до исследования, усиливается функциональная взаимосвязь Т- и В-звеньев иммунитета и имеет место активация процессов пероксидации.

В сердце гиперадреналиемия сопровождается усилением дезаминирования аденозина и АМФ, активацией ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы. Известно, что катаболизм аденозина и АМР в ксантиоксидазной реакции сопровождается появлением токсичных форм кислорода, это и приводит к активации ферментов антиоксидантной защиты ГПО и каталазы, что и было обнаружено нами в сердце при введении адреналина.

В печени, как и в сердце, симпатическая гиперактивация вызывает активацию ферментов антиоксидантной защиты ГПО, каталазы и ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов AD, AMPD и 5'Н. Но при этом происходит увеличение уровня показателей перекисного окисления липидов - МДА и ДК. Эти данные свидетельствуют о том, что и в печени животных, как и в сердце при гиперадреналинемии происходят сдвиги, приближенные к состоянию окислительного стресса.

### Выводы

При симпатической гиперактивации усиливается функциональная взаимосвязь Т- и В-звеньев иммунитета, происходят сдвиги приближенные к состоянию окислительного стресса, что проявляется активацией ГПО, каталазы и ферментов метаболизма

пуриновых нуклеотидов AD, AMPD, 5'N, увеличением уровня продуктов перекисного окисления липидов

**Конфликт интересов:** Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

**Вклад авторов**

Тапбергенов С.О. – научное руководство, обработка данных, анализ полученных данных, написание статьи.

Советов Б.С. – практическое проведение всех этапов эксперимента, обработка данных, участие в анализе литературных данных.

Данное исследование проводилось в плане Ph-диссертационного исследования на кафедре биохимии и химических дисциплин в рамках научно-исследовательской работы Государственного медицинского университета г. Семей.

**Литература:**

1. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. // Лабораторное дело. 1990. №8, С. 19-22.

2. Гаврилов В.Б., Гаврилов А.Р., Хмара А.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропильных экстрактов // Лабораторное дело. 1988. №2. С. 60-64.

3. Гонсалес Е.В. Адренорецепторные механизмы формирования терморегуляторных реакций и модуляций иммунного ответа при действии быстрого охлаждения на организм: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. 28 с.

4. Девойно Л.В. Серотонин, дофамин и ГАМК-ергические системы мозга в нейроиммуномодуляции. Иммунофизиология.– СПб. : Наука, 1993. С. 201–242.

5. Захарова Л.А., Василенко А.М. Медиаторы взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем // Успехи современной биологии. 1984. Т.98, № 1. С. 103–115.

6. Захарова Л.А., Петров Р.В. Медиаторы нейроиммунного взаимодействия // Итоги науки и техники. Серия «Иммунология». 1990. Т.25. С. 6–47.

7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т. Метод определения активности каталазы. // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16-18.

8. Нагоев, Б.С., Шубич М.Г. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов // Лабор. дело 1981. №4. С.195-198.

9. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. 1986, М. С.1-272.

10. Репина В.П. Влияние различных концентрация катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // Экология человека. 2008. №2. С.30-33

11. Тапбергенов С.О., Тапбергенова С.М. Диагностическое значение определения активности аденилатдезаминазы сыворотки крови // Лабораторное дело. 1984. №2. С.104-107.

12. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной полноценности иммунитета // Биомедицинская химия. 2005. Вып. 51. №2. С.199-205

13. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения // Успехи современного естествознания. 2009. №7. С.92-93.

14. Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б., Большбекова С.М. Глутатионовая редокс-система, иммунный статус, ферменты антиоксидантной системы и метаболизма пуриновых нуклеотидов при гипотиреозе // Биомедицинская химия, 2015 Т.61, вып. 6, С. 737-741.

15. Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б. Глутатионовая редокс-система и ферменты антиоксидантной защиты при гипотиреозе и адреналэктомии // Успехи современного естествознания. 2015. №1. С.192-193.

16. Харкевич Д.Д. Влияние стимуляции дофаминовых и гистаминовых рецепторов на спонтанную адгезию лимфоцитов in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. Т.103, №6. С.703–705.

17. Ehlenberger A.G., McWilliams M., Phillips-Quagliata J.M. Immunoglobulin-bearing and complement-receptor lymphocytes constitute the

same population in human peripheral blood // *J Clin Invest.* 1976. Vol. 57 (1). P. 53–56.

18. Clausen J.E. Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium. *Acta Allergol.*, 1971. Vol. 26(1), P.56-80.

19. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells // *J. Exp., Med.*, 1972. Vol. 136, P.207-209.

20. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // *J. Clin. and Exp. Immunol.*, 1978. Vol.33, (3), P.503-510.

21. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // *Analyt. Biochemia.* 1978. №86. P.271-278.

22. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity // *Ann. Rev. Immunol.* 1995. Vol. 13. P. 307–338.

#### References:

1. Vlasova S.N., Shabunina E.I., Pereslegina I.A. Aktivnost' glutationzavisimyykh fermentov eritrotsitov pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni u detei. [Activity of glutathione-dependent erythrocyte enzymes in chronic liver diseases in children.]. *Laboratornoye delo* [Laboratory work]. 1990, №8, pp. 19-22. [in Russian]

2. Gavrilov V.B., Gavrilov A.R., Hmara A.F. Izmerenie dienovykh kon'yugatov v plazme po ul'traioletovomu pogloshheniyu heptanovykh i izopropil'nykh ekstraktov [Measurement of diene conjugates in plasma by ultraviolet absorption of heptane and isopropyl extracts]. *Laboratornoye delo* [Laboratory work]. 1988, №2. pp. 60-64. [in Russian]

3. Gonsales E.V. *Adrenoretseptornyye mekhanizmy formirovaniya termoregulyatornykh reaktsii i modulyatsii immunnogo otveta pri deistvii bystrogo okhlazhdeniya na organism (avto-ref. kand. diss.)* [Adrenoreceptor mechanisms for the formation of thermoregulatory reactions and immune response modulations under the effect of rapid cooling on the body. Autor's Abstract of Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2006. 28 p. [in Russian]

4. Devoino L.V. Serotonin, dofamin i GAMK-ergicheskie sistemy mozga v

neiroimmunomodulyatsii [Serotonin, dopamine and GABA-ergic brain systems in neuroimmunomodulation]. *Immunofiziologiya* [Immunophysiology]. – SPb.: Nauka, 1993. pp. 201–242. [in Russian]

5. Zakharova L.A., Vasilenko A.M. Mediatory vzaimodeistviya neuroendokrinnoi i immunnnoi system [Mediators of the interaction of the neuroendocrine and immune systems]. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Advances in modern biology]. 1984, T.98, №1. pp. 103–115. [in Russian]

6. Zakharova L.A., Petrov R.V. Mediatory neiroimmunnogo vzaimodeistviya [Mediators of neuroimmune interaction]. *Itogi nauki i tekhniki. Seriya «limnologiya»* [The results of science and technology. Ser. Immunology] 1990. T.25. pp. 6–47. [in Russian]

7. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.T. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. [Method for the determination of catalase activity]. *Laboratornoye delo* [Laboratory work]. 1988. № 1. pp. 16-18. [in Russian]

8. Nagoev B.S., Shubich M.G. Znachenie testa vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya dlya izucheniya funktsional'noi aktivnosti leukotsitov. [The value of the test for the reduction of nitrosine tetrazolium for the study of the functional activity of leukocytes]. *Laboratornoye delo* [Laboratory work]. 1981, №4, pp.195-198. [in Russian]

9. Ol'binskaja L.I., Litvickij P.F. *Koronarnaya i miokardial'naya nedostatochnost'* [Coronary and myocardial insufficiency]. 1986, M. pp.1-272. [in Russian].

10. Repina V.P. Vliyanie razlichnykh kontsentratsii kateholaminov na funktsionirovanie immunokompetentnykh kletok [Influence of different concentration of catecholamines on the functioning of immunocompetent cells]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 2, pp.30-33 [in Russian]

11. Tapbergenov S.O., Tapbergenova S.M. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya aktivnosti adenilatdezaminazy syvorotki krovi. [Diagnostic value of determination of serum adenylate deaminase activity]. *Laboratornoye delo*. [Laboratory work]. 1984, 2, pp.104-107. [in Russian]

12. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S. Fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov v otsenke funktsional'noi polnotsenosti immuniteta [The enzymes of the metabolism of purine

nucleotides in the evaluation of the functional usefulness of immunity]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry]. 2005, Vyp. 51. №2, pp.199-205 [in Russian]

13. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S. Fermenty metabolizma purinovykh nukleotidov i immunnyi status pri stressornykh sostoyaniyakh raznogo proishozhdeniya [The enzymes of the metabolism of purine nucleotides and the immune status under stress conditions of different origin]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. [Advances in modern natural science]. 2009, №7, pp.92-93. [in Russian]

14. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Bekbosynova R.B., Bolysbekova S.M. Glutationovaya redoks-sistema, immunnyi status, fermenty antioksidantnoi sistemy i metabolizma purinovykh nukleotidov pri gipotireoze. [Glutathione redox system, immune status, enzymes of the antioxidant system and the metabolism of purine nucleotides in hypothyroidism]. *Biomeditsinskaya khimiya*, [Biomedical chemistry]. 2015, T.61, Vyp. 6, pp. 737-741. [in Russian]

15. Tapbergenov S.O., Sovetov B.S., Bekbosynova R.B. Glutationovaya redoks-sistema i fermenty antioksidantnoi zashhity pri gipotireoze i adenalektomii [Glutathione Redox System and Antioxidant Protection Enzymes in Hypothyroidism and Adrenalectomy]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. [Advances in Modern Natural Science]. 2015, №1, pp.192-193 [in Russian]

16. Harkevich D.D. Vliyanie stimulyatsii dofaminovykh i gistaminovykh retseptorov na spontannuyu adgeziyu limfotsitov in vitro. [Influence of stimulation of dopamine and histamine receptors on spontaneous adhesion of lymphocytes in vitro]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1987, T.103, №6, pp. 703–705. [in Russian]

17. Ehlenberger A.G., McWilliams M., Phillips-Quagliata J.M. Immunoglobulin-bearing and complement-receptor lymphocytes constitute the same population in human peripheral blood. *J Clin Invest*. 1976, Vol. 57 (1), pp. 53–56.

18. Clausen J.E. Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium. *Acta Allergol.*, 1971, Vol. 26(1), pp. 56-80.

19. Jondal M., Holm G., Wigzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.*, 1972, Vol. 136, pp.207-209.

20. Limatibul S., Shore A., Dosch H.M., Gelfand W. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation. *J. Clin. and Exp. Immunol.*, 1978, Vol 33, (3), pp. 503-510.

21. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt. Biochemia*. 1978. №86. pp. 271-278.

22. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol*. 1995, Vol. 13. pp. 307–338.

#### Контактная информация:

**Таббергенов Салават Оразович** – д.м.н., профессор, академик РАЕ, профессор кафедры биохимии и химических дисциплин Государственного медицинского университета города Семей.

**Почтовый адрес:** Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

**E-mail:** salavat-tap@mail.ru

**Телефон:** +87051880623