

# ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ НА УРОВНИ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Бояджян А.С., Баджинян С.А.<sup>1</sup>, Малакян М.Г.<sup>1</sup>, Манукян Л.А., Аракелова Э.А., Егиазарян Д.Э.<sup>1</sup>

Институт молекулярной биологии НАН РА, г. Ереван, Республика Армения

<sup>1</sup>Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА, г. Ереван, Республика Армения

**Резюме.** В настоящем исследовании определены уровни иммунных комплексов и наличие их патогенной субпопуляции в крови у крыс, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации, получавших и не получавших перед облучением синтетические Шиффовы основания ароматических аминокислот: никотинил-L-тирозинат или никотинил-L-триптофанат. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в крови у облученных животных значительно повышены уровни иммунных комплексов, а также обнаруживается их патогенная субпопуляция. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о нормализующем воздействии на отмеченные параметры никотинил-L-тирозината и никотинил-L-триптофаната, что позволяет предположить наличие у последних цито- и иммунопротекторных свойств.

*Ключевые слова:* иммунные комплексы, ионизирующая радиация, никотинил-L-тирозинат, никотинил-L-триптофанат.

*Boyajyan A.S., Bajinyan S.A., Malakyan M.H., Manukyan L.A., Arakelova E.A., Yeghiazaryan D.E.*

## INFLUENCE OF AROMATIC AMINO ACID DERIVATIVES ON THE LEVELS OF IMMUNE COMPLEXES UNDER IONIZED RADIATION

**Abstract.** In the present study, blood levels of circulating immune complexes and of their pathogenic subpopulations were determined in rats following ionizing irradiation. Experimental animals were treated with synthetic Schiff base aromatic amino acid derivatives, nicotinyln-L-tyrosinate or nicotinyln-L-tryptophanate, before irradiation, whereas untreated irradiated rats served as controls. The results obtained demonstrate significantly increased levels of immune complexes, as well as presence of a pathogenic subpopulation of circulating immune complexes in blood of irradiated animals. In addition, the data obtained suggest a normalizing effect of nicotinyln-L-tyrosinate and nicotinyln-L-tryptophanate upon the mentioned parameters. On the basis of these observations, a cyto- and immunoprotective ability of nicotinyln-L-tyrosinate and nicotinyln-L-tryptophanate may be proposed. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 265-268)

### Адрес для переписки:

Бояджян Анна Суреновна,  
Институт молекулярной биологии, Национальная академия наук Республики Армении  
0014, РА, г. Ереван, ул. Асратяна, д. 7.  
Тел.: (374 10) 28-16-26.  
Факс: (374 10) 28-20-61.  
E-mail: aboyajyan@sci.am

### Введение

Иммунные комплексы (ИК) являются важнейшими медиаторами иммунного ответа, участвующими во многих защитных функциях организма. В нормальных условиях ИК легко элиминируются из организма. В патологических условиях концентрация ИК в кровотоке увеличивается, а эффективность их элиминации из организма

понижается. ИК способны воздействовать как на клеточные, так и на гуморальные компоненты иммунного распознавания и, таким образом, модулировать иммунный ответ на множественных уровнях. Накапливаясь в крови и других тканях, ИК способны к индукции ряда деструктивных процессов, приводящих к генерации цитотоксических агентов и поражениям тканей. Наиболее агрессивной и наиболее трудно удаляемой из организма субпопуляцией ИК являются так называемые патогенные ИК, атипичные по своим физико-химическим свойствам, которые образуются при избытке антигенов или антител и гораздо меньше по размерам, чем обычные ИК. Патогенные ИК рассматриваются как неспецифические маркеры повреждения тканей, развития воспалительных и аутоиммунных реакций, а также aberrантного апоптоза [1, 3-6].

Целью настоящего исследования являлось определение общего уровня ИК и наличия их патогенной субпопуляции в крови животных, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации, получавших и не получавших до облучения Шиффовы основания аминокислот: никотинил-L-тирозинат или никотинил-L-триптофанат. Эти производные ароматических аминокислот синтезированы нами и представляют собой новые биоактивные соединения, обладающие радиопротекторным действием [2].

## Материалы и методы

Эксперименты проводили на белых инбредных крысах-самцах весом 160-180 г. Животные были получены из вивария Института молекулярной биологии НАН РА, г. Ереван, где они разводятся на протяжении многих лет. Животных однократно облучали в дозе 480 Рентген на приборе «РУМ-17» (условия экспозиции: 200 киловольт, 20 миллиампер, Cu-Al фильтр; кожно-фокусное расстояние 50 см, мощность дозы облучения 178 Рентген в минуту). Никотинил-L-тирозинат

или никотинил-L-триптофанат вводили внутрибрюшинно (40 мг на кг веса животного), за 1 час до облучения в физиологическом растворе, содержащем 1,4% поливиниловый спирт и 4% пропиленгликоль. Животным контрольных групп вводили только физиологический раствор с поливиниловым спиртом и пропиленгликолем. Кровь собирали после декапитации животных на 1, 7, 14 и 30 дни после облучения, оставляли до образования сгустка при комнатной температуре, далее центрифугировали при 3000g 10 минут. Сыворотку отбирали и сразу же использовали в дальнейших экспериментах. В сыворотке определяли общую концентрацию ИК ранее описанным методом [7], выражая ее в единицах оптической плотности при 280 нм (A280). Сыворотку также тестировали на наличие патогенных ИК [1, 4]. Метод выявления патогенных ИК основан на определении так называемого коэффициента размера ИК –  $K$ .  $K = K_2/K_1$ , где  $K_1$  и  $K_2$  – концентрации ИК, осажденных соответственно 3% и 4% полиэтиленгликолем (6 kDa). График в координатах  $K$  и  $K_1$  выявляет области нормальных и патогенных значений ИК; патогенные ИК входят в область, где  $K \geq 1,5$  [1, 4]. Анализ данных включал непараметрический U-тест Манна-Уитни, который проводили с помощью программы Graphpad Prism (Graphpad Software Inc., USA).

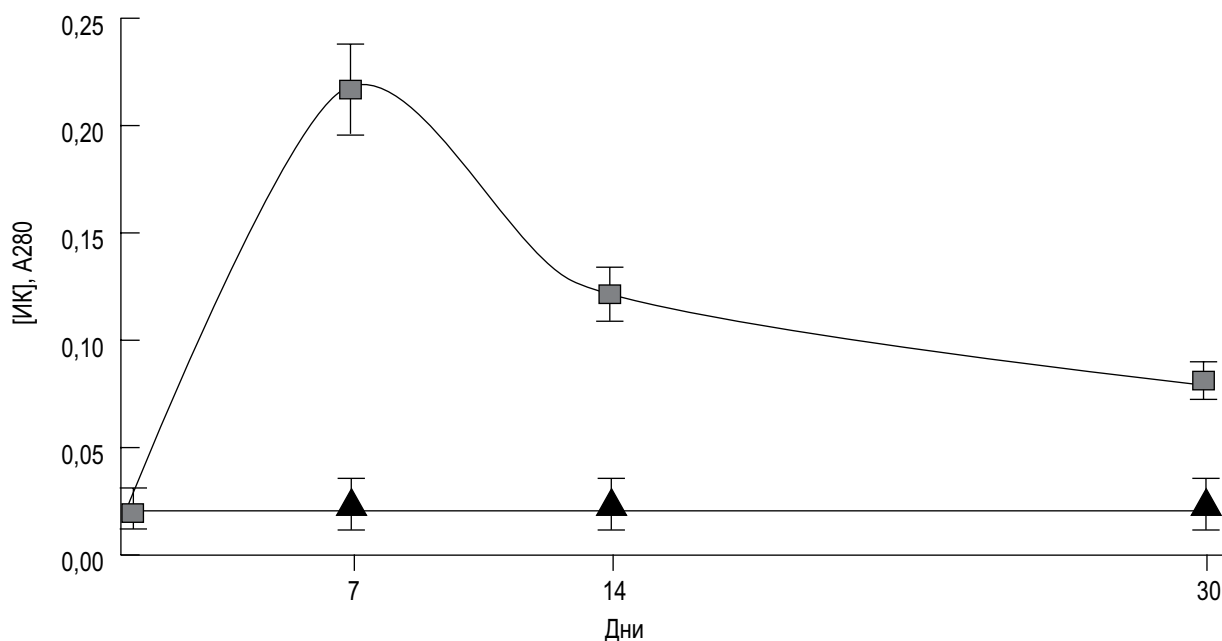
## Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, представленным в таблице 1, у облученных крыс, не получивших до облучения никотинил-L-тирозинат или никотинил-L-триптофанат, на 7 день после облучения наблюдалось 10-кратное повышение уровня ИК по сравнению с контролем. Вплоть до 30 дня уровень ИК у этих животных достоверно превышал таковой контрольной группы ( $p < 0,05$ ), а около 80% животных содержало патогенные ИК. В контрольной группе

**ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ НИКОТИНИЛ-L-ТИРОЗИНАТА (ТИР.) И НИКОТИНИЛ-L-ТРИПТОФАНАТА (ТРИП.) НА СОДЕРЖАНИЕ ИК И ИХ ПАТОГЕННОЙ СУБПОПУЛЯЦИИ В КРОВИ У ОБЛУЧЕННЫХ ЖИВОТНЫХ НА 7 ДЕНЬ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ**

Группа животных*	[ИК], A280 (M±σ)	Животные с патогенными ИК, %
Облученные животные, не получившие до облучения тир. или трип.	0,23 <sup>a</sup> ±0,043	80
Облученные животные, получившие до облучения тир.	0,142 <sup>b</sup> ±0,028	63,3
Облученные животные, получившие до облучения трип.	0,110 <sup>b</sup> ±0,022	53,3
Необлученные животные	0,022 <sup>c</sup> ±0,004	13,3

**Примечание.** \* – число животных в каждой группе = 30; <sup>a</sup> –  $p < 0,00007$ ; <sup>b</sup> –  $p < 0,0004$ ; <sup>c</sup> –  $p < 0,0005$ .



**Рисунок 1.** Динамика изменений уровней ИК ( $M \pm \delta$ ) в сыворотке крови крыс, подвергнутых ионизирующей радиации, на 1-30 дни после облучения (■;  $n = 15$ ) и уровни ИК в крови у необлученных животных (▲;  $n = 15$ )

патогенные ИК наблюдались только у 13% животных. На рисунке 1 представлена динамика изменения уровней ИК у облученных животных.

Что касается животных, получивших перед облучением никотинил-L-тирозинат или никотинил-L-триптофанат, то и уровни ИК, и число животных, содержащих патогенные ИК, в данном случае было в значительной степени ниже, чем в случае животных, не принимавших эти соединения перед облучением ( $p < 0,05$ ). Таблица 1 демонстрирует воздействие никотинил-L-тирозината и никотинил-L-триптофаната на уровни ИК в крови облученных животных на 7 день после воздействия радиации.

Повышение у облученных животных общего содержания ИК в крови и наличие у них патогенных форм ИК, по-видимому, отражает цитотоксические эффекты радиации, приводящие к понижению функциональной активности иммунной системы организма и, соответственно, нарушению процессов удаления ИК из тканей.

Более низкие уровни ИК в крови у облученных крыс, получивших перед облучением никотинил-L-тирозината или никотинил-L-триптофаната, по сравнению с теми облученными животными, которым эти соединения до облучения не вводили, указывают на способность никотинил-L-тирозината и никотинил-L-триптофаната служить в качестве цито- и иммунопротекторов. Это также подтверждают результаты наших экспериментов, показавшие, что в группе облученных животных, получивших до облучения никотинил-L-тирозината или

никотинил-L-триптофаната, число особей с патогенными ИК было ниже, чем в группе животных, не получивших вышеотмеченные соединения до облучения.

## Благодарности

Данная работа проводилась в рамках проекта МНТЦ А-1321.

## Список литературы

1. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. — М.: Медицина, 1996. — 256 с.
2. Малакян М.Г., Баджиян С.А., Матосян В.А., Тоноян В.Дж., Тоноян К.Н., Бабаян К.Н., Егиазарян Д.Э. Аминокислотные Шиффовы основания и их Cu(II) хелаты — новые высокоэффективные радиопротекторы // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2008. — № 3. — С. 219.
3. Овсепян М.Р., Бояджян А.С., Геворкян А.А., Мамиконян А.А. Циркулирующие иммунные комплексы на поздних стадиях сахарного диабета // Иммунология. — 2004. — Т. 25, № 6. — С. 375-377.
4. Стручков П.В., Константинова Н.А., Лаврентьев В.В., Чучалин А.Г. Скрининг-тест на выявление патогенных свойств иммунных комплексов // Лабораторное дело. — 1985. — № 7. — С. 410-412.
5. Boyajyan A.S., Sargsyan Kh.L., Mkrtchyan G.M., Arakelyan A.A., Willis A.C., Sim R.B. C-reactive

protein as the component of the immune complexes in the conditions of acute inflammation // Electronic Journal of Natural Sciences. – 2006. – Vol. 2, N 7. – P. 34-37.

6. Hakobyan S., Avetisyan G., Boyajyan A., Torosyan S., Khachatryan G., Tatevosyan S. Circulating immune complexes in the blood of patients with positive family history of schizophrenia // Doklady Biochemistry and Biophysics. – 2001. – Vol. 380. – P. 343-344.

7. Tarnacka B., Gromadzka G., Czlonkowska A. Increased circulating immune complexes in acute stroke: the triggering role of Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus // Stroke. – 2002. – Vol. 33, N 4. – P. 936-940.

*поступила в редакцию 30.10.2008  
отправлена на доработку 25.11.2008  
принята к печати 29.12.2008*