

20. Piper P. J. Leukotrienes: potent mediators of airway constriction // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.—1985.—76, N 1.—P. 43—48.
21. Shellenberg R. R., Foster A., Duff M. J. Anti-IgE induced contraction of human bronchus in vitro // J. Allergy and Clin. Immunol.—1985.—57, N 1.—P. 126—131.
22. Sirois P., Roy S., Borgeat P. et al. Evidence for media for role of thromboxane A₂ in the myotropic action of leukotriene B₄ on guinea-pig lung // Prostagland. Leukotr. and Med.—1982.—8, N 2.—P. 157—170.
23. Southrda M., Southrda J. Mast cells and antigen response of airway smooth muscle // Respiration.—1983.—44, N 3.—P. 215—224.
24. Tauber J. P., Cheng J., Gospodarowicz D. Effect of high and low density lipoproteins on proliferation of cultured bovine vascular endothelial cells // J. Clin. Invest.—1980.—66, N 4.—P. 696—708.

Львов. ин-т физич. культуры
Госкомспорта УССР

Материал поступил
в редакцию 02.10.89

УДК 577.112.3:616.155.21

И. И. Абу Асали, В. А. Розанов, А. Я. Розанов

Защитный эффект энергетических субстратов, витаминов, коферментов и их комплексов при действии на организм факторов замкнутого пространства

В последнее время ведется большая работа по поиску веществ, обладающих защитным действием при гипоксии. В результате направленного синтеза получены эффективные антигипоксанта (гутимин, производные бензимидазола, производные ГАМК, некоторые вазоактивные препараты) [2]. В то же время представляет интерес антигипоксическая активность естественных метаболитов и пищевых факторов, в частности витаминов, которые не оказывают токсического действия, реже, чем искусственные антигипоксанта, вызывают аллергические реакции. Особенно целесообразным представляется обоснование и подбор их рациональных сочетаний, что создает перспективы получения эффективных комплексов из апробированных препаратов метаболитной терапии в противовес физиологически активным ксенобиотикам, обладающим неблагоприятными побочными эффектами.

В исследовании, проведенном нами, комбинирование естественных метаболитов и витаминно-коферментных факторов осуществляли с учетом развивающихся представлений о так называемом «быстром трансминальном окислении» субстратов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), особенно сукцината. Предполагается, что ускоренное окисление сукцината может быть обусловлено сопряжением функции сукцинат-дегидрогеназы, ферментов ГАМК-шунта [5—7] и трансминаз, в частности аспаратаминотрансферазы [7]. Согласно этим представлениям, в результате подобного сопряжения при участии фосфоенолпируваткарбоксикиназы и пируваткарбоксилазы возможен обход медленной (трикарбоновой) стадии ЦТК, что обеспечивает ускоренное окисление сукцината. В таких условиях возрастает роль витамина В₆ и его коферментной формы в обеспечении энергодающих процессов [6, 7]. С одной стороны, высказывается предположение, что энергодающие аминокислоты (глутамат, аспартат, ГАМК) и пиридоксаль-5'-фосфат должны повышать устойчивость организма к гипоксии и другим экстремальным воздействиям. С другой стороны, интересна возможность направленной регуляции метаболизма при экстремальных воздействиях с помощью витаминно-коферментного комплекса, включающего в определенных соотношениях тиаминпирофосфат, липоевую кислоту, никотиновую кислоту, 4-фосфопантотенат натрия и рибофлавинмононуклеотид. Этот комплекс проявляет высокую терапевтическую эффективность

и обеспечивает коррекцию метаболизма при гипоксических состояниях [12] и при сердечно-сосудистой патологии [3, 8]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что совместное применение витаминных и коферментных факторов в комплексе указанного состава более эффективно, чем их раздельное применение [15].

В настоящей работе мы исследовали защитное действие аминокислот и других субстратов окисления (L-аспарагиновой кислоты, L-аспарагина, L-глутамата, пирувата, сукцината, ГАМК, α -кетоглутарата), коферментов (пиридоксаль-5'-фосфата), а также витаминно-коферментных комплексов в сочетании с субстратами окисления при действии на организм животных факторов замкнутого невентилируемого пространства. Этот тест широко используется при скрининге новых потенциальных фармакоагентов в плане изучения их защитного действия в условиях гипоксии [4, 10, 11], когда на организм влияет множество факторов замкнутого пространства (пониженное парциальное давление O_2 , повышенное парциальное давление CO_2 , измененные температура и влажность) и эффекты, наблюдающиеся при этом на клеточном уровне и характеризующиеся выраженной общностью, неспецифическим характером, могут быть расценены как гипоксические [1, 14].

Методика

Эксперименты проведены на самках белых мышей (1200 животных) линии BaLb. Животных помещали в герметические индивидуальные камеры вместимостью 125 см³ (первый вариант условий) и в групповые (по 16 животных) камеры вместимостью 11 000 см³, жизненная кубатура которых на одного животного составляла 688 см³ (второй вариант условий). Первый и второй варианты условий представляют собой модели «острого» и «подострого» воздействия соответственно. Регистрировали продолжительность жизни мышей, начиная с момента их помещения в условия замкнутого пространства до момента наступления последнего агонального вдоха. Повышение температуры было незначительным — до 28 °С при «остром» воздействии и до 25 °С при «подостром».

Использовали следующие субстраты окисления: L-аспартат, L-аспарагин, L-глутамат, ГАМК, α -кетоглутарат, пируват, сукцинат, которые вводили в нескольких эквивалентных дозах (подробнее см. рис. 2). Изучали также влияние пиридоксаль-5'-фосфата (3 мг/кг), комплекса витаминов, в частности пентапивита, содержащего кокарбоксилазу фармакопейную (тиаминпирофосфат 0,7—1 мг/кг), липоат фармакопейный (4,6—5 мг/кг), 4-фосфопантотенат натрия (11—12 мг/кг), никотиновую кислоту фармакопейную (7,4—7,5 мг/кг) и флавинаденинмононуклеотид фармакопейный (3,5—3,7 мг/кг). Количество каждого вещества в комплексе соотносится как 0,2:3:5:8:1 соответственно. Отдельно исследовали эффективность комплекса, основу которого составлял пиридоксаль-5'-фосфат, — ПЛФ-комплекс, включающий пиридоксаль-5'-фосфат (3,1 мг/кг), ГАМК (50—60 мг/кг), α -кетоглутарат (15—16 мг/кг) и L-глутамат (22 мг/кг), по количеству соотносящиеся как 1,3:55:13,3:18, а также изучали действие пентапивита в сочетании с ПЛФ-комплексом.

Животным, взятым в опыт, подкожно вводили предварительно нейтральный $NaHCO_3$ до pH 7,2—7,4 исследуемые субстраты и комплексы. Контрольным вводили физиологический раствор. Животных помещали в камеру через 1 час после введения препаратов, а в отдельных сериях экспериментов через 1—2 часа. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в условиях замкнутого пространства и распределение сроков гибели животных во времени.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента и непараметрической (критерий Вилкоксона) статистики.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе изучали распределение продолжительности жизни животных при пребывании в герметическом пространстве с защитным действием субстрата.

ММН (x-axis)	x1 (y-axis)
8.5	1.5
9.5	2.2
10.5	3.2
11.5	8.2
12.5	10.5
13.5	10.0
14.5	4.2
15.5	5.2
16.5	4.0

Рис. 1. Кривая распределения числа погибших мышей ($\times 1$) в зависимости от продолжительности их пребывания (мин) в условиях замкнутого пространства.

Рис. 1. Кривая распределения числа погибших мышей ($\times 1$) в зависимости от продолжительности их пребывания (мин) в условиях замкнутого пространства.

Таким образом, при «остром» воздействии наиболее эффективными оказались пируват, L-глутамат, аспартат и ГАМК. Остальные субстраты давали незначительный защитный эффект, что совпадает с данными, полученными другими авторами, согласно которым при пребывании в условиях замкнутого пространства сукцинат не оказывал на живот-
(Защитного действия [3].

Поскольку введение пиридоксаль-5'-фосфата при «остром» воз-
нат-деи не оказывало защитного эффекта и его совместное введение
частности не усиливало действие последнего, в то время как пента-
ниям, в проявлял отчетливое защитное действие, в дальнейших экс-
руваткарбо изучали модифицирующее влияние пентапирувита на за-
ной (трикарбо-т субстратов окисления. При этом мы исходили из дан-
ление сукцината, влиянием пентапирувита на ферменты цикла
коферментной фо-слот и предполагали усиление действия субстратов
С одной стороны, щии их окисления. Как выяснилось, введение пен-
аминокислоты (глута- защитный эффект перечисленных субстратов
должны повышать устойчи- значительно увеличивается СПЖ животных, на-
тремальным воздействиям. которым вводили пентапирувит с L-аспар-
направленной регуляции метабо- или с ГАМК, или с L-глутаматом
с помощью витаминно-кофермент-ные предположения подтверждают-
деленных соотношениях тиаминпи-
тиновую кислоту, 4-фосфопантотенат-роведены по схеме «подострого»
тид. Этот комплекс проявляет высокую (тин). При изучении эффектив-

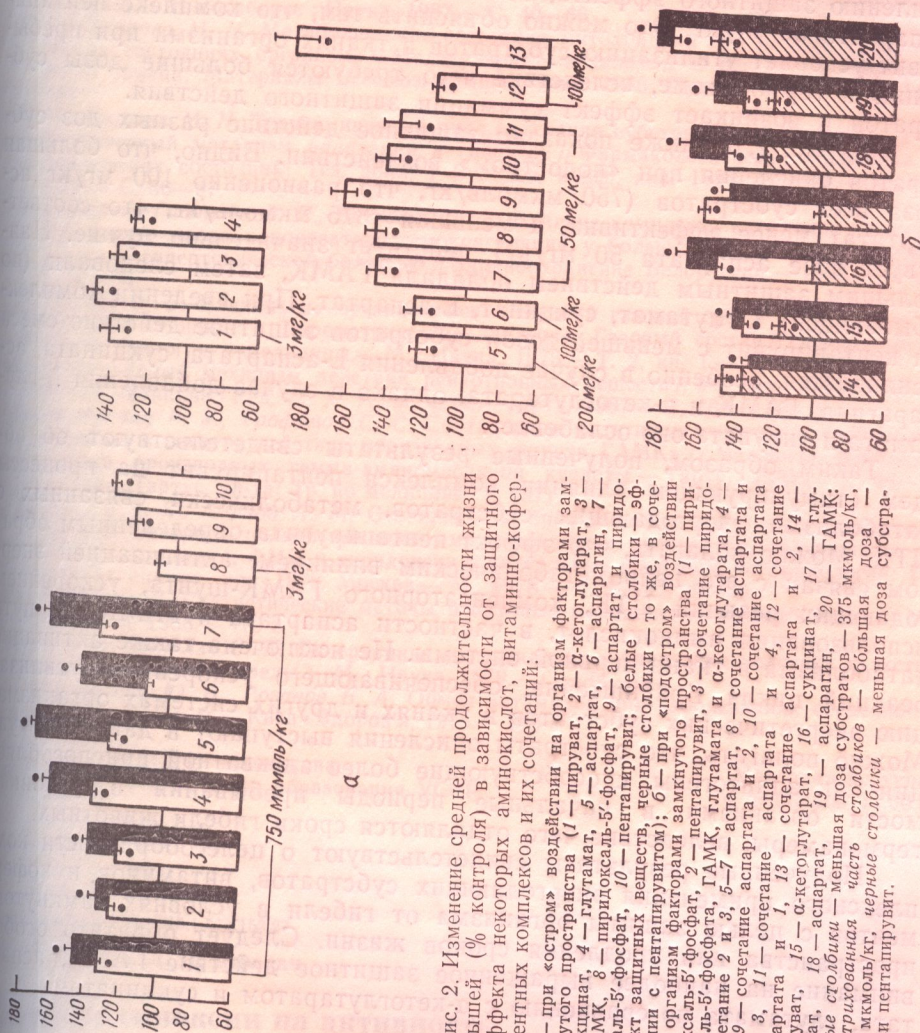


Рис. 2. Изменение средней продолжительности жизни мышей (% контроля) в зависимости от защитного эффекта некоторых аминокислот, витаминно-коферментных комплексов и их сочетаний:

а — при «остром» воздействии на организм факторами замкнутого пространства (1 — пируват, 2 — α -кетоглутарат, 3 — ГАМК, 4 — глутамат, 5 — аспарат, 6 — аспарат, 7 — ГАМК, 8 — пирдоксаль-5'-фосфат, 9 — аспарат и пирдоксаль-5'-фосфат, 10 — пентацируит; б — при «подостром» воздействии на организм факторами замкнутого пространства (1 — пирдоксаль-5'-фосфат, 2 — пентацируит, 3 — сочетание пирдоксаль-5'-фосфата, ГАМК, глутамата и α -кетоглутарата, 4 — сочетание 2 и 3, 5-7 — аспарат, 8 — сочетание аспарата и 1, 9 — сочетание аспарата и 2, 10 — сочетание аспарата и 3, 11 — сочетание аспарата и 4, 12 — сочетание аспарата и 1, 13 — сочетание аспарата и 2, 14 — пируват, 15 — α -кетоглутарат, 16 — сукинаат, 17 — глутамат, 18 — аспарат, 19 — аспарат, 20 — ГАМК; заштрихованная часть столбиков — меньшая доза субстратов — 375 мкмоль/кг, 750 мкмоль/кг, черные столбики — большая доза субстратов и пентацируит.

ности различных доз аспартата выяснилось, что на этой модели наиболее выраженное защитное действие аспартат проявлял в дозе 50 мг/кг, в то время как дозы 100 и 200 мг/кг (рис. 2, б) были неэффективными. В то же время, в этих условиях пиридоксаль-5'-фосфат (3 мг/кг) давал отчетливый защитный эффект, примерно такой же, как и комплекс пентапирувит. ПЛФ-комплекс (пиридоксаль-5'-фосфат, ГАМК, L-глутамат, α -кетоглутарат) проявлял защитный эффект слабее. При совместном введении аспартата (50 мг/кг) и ПЛФ-комплекса их защитное действие не изменялось, а при дозе аспартата 100 мг/кг заметно уменьшалось, в то же время введение аспартата в дозе 100 мг/кг вместе с комплексом пентапирувит приводило к резкому усилению защитного эффекта, большему, чем при использовании дозы аспартата 50 мг/кг. Это можно объяснить тем, что комплекс пентапирувит ускоряет утилизацию субстратов в тканях организма при пребывании в гермообъеме, вследствие чего требуются большие дозы субстратов и возникает эффект суммации защитного действия.

На рис. 2, б также показано защитное действие разных доз субстратов окисления при «подостром» воздействии. Видно, что большая доза всех субстратов (750 мкмоль/кг, что равноценно 100 мг/кг аспартата) менее эффективна, а меньшая (375 мкмоль/кг, что соответствует дозе аспартата 50 мг/кг) действует значительно лучше. Наибольшим защитным действием обладала ГАМК, затем следовали (по убывающей) L-глутамат, сукцинат, L-аспартат. При введении комплекса пентапирувит с меньшей дозой субстратов защитное действие смеси усиливается, особенно в случае добавления L-аспартата, сукцината, аспарагина, ГАМК и α -кетоглутарата, однако в случае добавления L-глутамата и пирувата оно ослабевает.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об общем стимулирующем влиянии комплекса пентапирувит на процессы катаболизма энергодающих субстратов, метаболически связанных с ЦТК. Можно полагать, что эффект пентапирувита определенным образом связан с его нейрометаболическим влиянием: активизацией энергодающих реакций ЦТК, компенсаторного ГАМК-шунта, ускорением использования аминокислот, в частности аспартата и ГАМК, по пути катаболизма в ткани нервной системы. Не исключена также активация реакций цикла Браунштейна, обеспечивающего ускоренную утилизацию энергетических субстратов в тканях и других системах организма. Можно полагать, что субстраты окисления выступают в данной ситуации как адаптогены, способствующие более адекватной приспособляемости организма в начальные периоды пребывания в условиях гермокамеры, вследствие чего отдалаются сроки гибели животных.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности комплексного применения энергодающих субстратов, витаминов и коферментов с целью защиты организма от гибели в условиях замкнутого пространства или продления сроков жизни. Следует обратить особое внимание на наиболее выраженное защитное действие ГАМК, аспартата, глутамата по сравнению с α -кетоглутаратом и сукцинатом.

I. I. Abu Asali, V. A. Rozanov, A. Ya. Rozanov

PROTECTIVE ACTION OF ENERGY SUBSTRATES, VITAMINS. COENZYMES AND THEIR COMPLEXES NO THE ORGANIMS AFFECTED BY THE CLOSED SPACE FACTORS

Experiments on mice were performed to study a protective action of aminoacids and other oxidation substrates (L-aspartic acid, pyruvate, succinate, GABA, α -ketoglutarate), metabolites (pyridoxal-5'-phosphate) as well as vitamin-coenzyme complexes in combination with oxidation substrate while being under closed space conditions. GABA, aspartate, glutamate possessed the highest protective effect as against α -ketoglutarate and succinate.

I. I. Mechnikov University, Ministry of Higher and Secondary
Special Education of the Ukrainian SSR, Odessa.

1. Агаджанян Н. А., Елфимов А. И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии.— М.: Медицина, 1986.— 272 с.
2. Бобков Ю. Г. Антигипоксиканты и современная терапия патологических состояний // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез докл. I Всесоюз. конф., янв. 1988, Москва.— Ижевск, 1988.— С. 14—15.
3. Борец В. М., Мирончик В. В., Артаева Л. П. Межвитаминные отношения при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.— Минск: Наука и техника, 1983.— 206 с.
4. Гацура В. В. Метаболиты энергетического обмена и электронакцепторные системы как антигипоксиканты // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. конф., янв. 1988, Москва.— Ижевск, 1988.— С. 31—32.
5. Кондрашова М. Н., Григоренко Е. Б., Бабский А. М. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза.— Новосибирск: Наука, 1987.— С. 40—66.
6. Кондрашова М. Н. Метаболические состояния митохондрий при разных физиологических состояниях организма // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена: Материалы Всесоюз. симпоз., июнь 1986, Пущино.— 1987.— С. 140—163.
7. Кондрашова М. Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в митохондриях как естественный механизм адаптации к гипоксии // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. конф., янв. 1988, Москва.— Ижевск, 1988.— С. 66—67.
8. Кишкович-Гапонова В. П., Буткевич Н. Д. Влияние комплекса витаминов на липидный спектр крови и показатели гемокоагуляции у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Здравоохранение Белоруссии.— 1983.— № 6.— С. 31—34.
9. Малкин В. Б. Влияние на организм искусственной газовой среды космических кораблей и станций. 1. Барометрическое давление. Газовый состав // Основы космической биологии и медицины.— М.: Наука, 1975.— Т. 2, кн. 1.— С. 11—73.
10. Молекулярный механизм действия психотропных веществ // Уч. зап. Тартус. ун-та: Тр. по медицине / Ред. Л. Х. Алликметс.— Тарту, 1987.— Т. 766.— 166 с.
11. Островская Р. У., Трофимов С. С. Соотношение антигипоксического и ноотропного эффектов в спектре действия производных «шунта ГАМК» // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты.— Тарту, 1984.— С. 46—59. (Уч. зап. Тартус. ун-та: Тр. по медицине; Т. 687).
12. Розанов А. Я., Карпов Л. М. Стабильность, биохимическое изучение и фармакологический контроль поливитаминных ампулированных препаратов, содержащих тиамин, никотинамид, ФМН и пиридоксин // Актуальные проблемы витаминологии: Тез. Всесоюз. симпоз., апр. 1978, Москва.— М., 1978.— Ч. 2.— С. 29—30.
13. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1968.— 419 с.
14. Сулимо-Самуйлло З. К. Гиперкапния и гипокания // Адаптация человека к экстремальным условиям среды.— М.: Наука, 1979.— С. 454—494.
15. Хмелевский Ю. В., Розанов В. А. Обмен витаминов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.— Киев: Здоров'я, 1975.— 150 с.

Одес. ун-т им. И. И. Мечникова
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 11.06.89

УДК 616.12—005.4+612.1.616.152.27

В. П. Дударев, Л. Н. Строкач

Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крыс

Физиологические реакции организма при гипоксии различного генеза тесно взаимосвязаны с биохимическими изменениями в системе крови, ее ферментативной активностью. По данным многих исследователей, в том числе и нашим [4], при развитии гипоксического состояния организма и адаптации к гипоксии увеличивается анаэробный синтез АТФ за счет активации гликолиза, компенсаторное усиление которого не всегда, однако, оказывается эффективным и адекватным для поддержания на должном уровне энергетического обмена, причем не только