

І. М. Маньковська, В. І. Носар, А. І. Назаренко,
Т. М. Говоруха, Л. В. Братусь

Деякі механізми антигіпоксичної дії таурину

В експериментах на крысах установлено, что профилактическое применение таурина при острой гипоксической гипоксии заметно корригирует нарушения энергетического метаболизма в головном мозге, миокарде и печени: нормализует концентрацию компонентов адениновой системы и субстратов окисления, увеличивает скорость субстратного дыхания и активность изоцитратдегидрогеназы, препятствует разобщению дыхания и фосфорилирования, снижает уровень восстановленных пиридиновых нуклеотидов. Введение таурина в гипоксических условиях снижает также активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных тканях. Обсуждаются механизмы влияния таурина на энергетический метаболизм и ПОЛ, реализующиеся через изменения концентрации ионов кальция в цитоплазме и жирнокислотного состава фосфолипидов клеточных мембран.

Вступ

Останніми роками в експерименті і клініці встановлено, що застосування таурину викликає позитивний ефект при патологічних станах, в генезі яких важливу роль відіграє тканинна гіпоксія: інфаркти та гіпертрофії міокарда, серцевій недостатності [17, 18], ішемії мозку [23], а також при гіпоксії, пов'язаній з інтенсивними фізичними навантаженнями і стресом [2, 24]. Показано значне підвищення вмісту таурину в міокарді при тривалій серцевій недостатності і гіпертонії [9, 14]. Висловлювалося припущення, що підвищена стійкість нейронів головного мозку до гіпоксії у новонароджених і молодих тварин пов'язана з високим вмістом таурину в мозку [23]. В той же час Орлова із співавт. [9] встановили, що у кролів з пошкодженням аортального клапану підвищення вмісту таурину в міокарді відмічалось лише у випадках якісного пристосування тварин до недостатності кровообігу у перші два післяопераційні місяці. Навпаки, у тварин, які загинули в цей період, або у тварин за період перших післяопераційних діб спостерігалось зниження вмісту таурину в серці. Це узгоджується з даними Schurr і Rigor [23], які свідчать за підвищення концентрації таурину в екстрацелюлярній рідині і тканині мозку щурів *in vitro* за умов нестачі кисню і протекторну дію екзогенного таурину, який зменшує гіпоксичне пошкодження тканин. Наведені дані, очевидно, пояснюються енергозалежністю включення таурину в синапсоми і транспорту його в нейронах. Так, в атмосфері кисню включення таурину в синапсоми збільшувалося на 18 %, а в атмосфері азоту знижувалося на 36 % [16]; роз'єднання окислювального фосфорилування за допомогою дінитрофенолу викликало помірне зниження включення таурину в синапсоми [20]. Ці дані експериментально обґрунтовують застосування таурину як антигіпоксанта. Вважається, що механізми його протигіпоксичної дії на рівні тканин і клітин пов'язані, в основному, із запобіганням перевантаження цитозолу іонами кальцію [19] і впливом на обмін циклічних нуклеотидів [3], білків і катехоламінів [24]. Однак досі зовсім недостатньо розкриті механізми корегуючого впливу таурину на провідні ланки гіпоксичного пошкодження клітин: порушення енергетичного метаболізму і активацію ПОЛ.

Мета нашої роботи — вивчити вплив профілактичного введення таурину на показники розвитку тканинної гіпоксії, енергетичного метаболізму (пул аденін-нуклеотидів, активність ферментів циклу Кребса, швидкість споживання кисню, вміст субстратів окислення, співвідношення піридиннуклеотидів) і інтенсивність ПОЛ при гострій гіпоксичній гіпоксії.

© І. М. МАНЬКОВСЬКА, В. І. НОСАР, А. І. НАЗАРЕНКО,
Т. М. ГОВОРУХА, Л. В. БРАТУСЬ, 1992

Досліди проведені на 60 щурах-самцях лінії Вістар масою 170—220 г в нормоксичних умовах і при гострій нормобаричній гіпоксичній гіпоксії (дихання сумішшю з 7 % O_2 та 93 % N_2 протягом 30 хв). Таурін (200 мг/кг) вводили щурам за схемою Van Gelder [25]: три ін'єкції внутрішньочеревінно з 30-хвилинним інтервалом за 30 хв до дії гіпоксії або за 60 хв до умертвіння тварин при нормоксії. Як контрольні використовувалися інтактні тварини за нормоксичних умов. При такій схемі введення таурін у високих концентраціях виявляється у тканинах протягом досить довгого часу (особливо у серці і головному мозку), що передбачає повільний вихід його з клітин і повільну швидкість метаболізму екзогенного таурину [25].

Визначення pO_2 в м'язі литки здійснювалося полярографічним методом [1]. В гомогенатах серця, печінки і головного мозку за допомогою УФ-методів визначали вміст АТФ, АДФ і АМФ (тест-комбінація АТФ і тест-комбінація АДФ/АМФ, (фірма «Boehringer Mannheim», Німеччина). Швидкість споживання кисню ($\dot{V}O_2$) гомогенатами визначалася за допомогою манометричного методу Варбурга (субстрат окислення — сукцинат натрію). Паралельно визначали вміст неорганічного фосфору методом Fiske і Subarow [10] і вчислювали відношення його вмісту у гомогенатах тканин до споживання тканинами кисню (P/O). Одночасне дослідження активності ізоцитратдегідрогенази (ІЦДГ, КФ 1.1.1.41—42), сукцинатдегідрогенази (СДГ, КФ 1.3.99.1) і малатдегідрогенази (МДГ, КФ 1.1.1.37—40) проводили за застосуванням методу Nordmann в модифікації Єщенко і Путіліної [7]. Визначали вміст пірувату, малату і лактату ферментативними методами в модифікації Єщенко [7] і виражали в мікромоль на грам вологої маси (мкмоль/г). Коефіцієнт відновлення піридинових нуклеотидів розраховували за формулою, запропонованої Путіліною [7]. Вміст малонового діальдегіду (МДА), який характеризує активність ПОЛ, визначали за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою [10]. Цифровий матеріал обробляли за допомогою параметричного критерію t Ст'юдента на мікрокалькуляторі «Електроніка» МК-54.

Результати та їх обговорення

Як і в попередніх наших дослідженнях [5], антигіпоксичний ефект таурину оцінювали за рівнем зниження pO_2 в м'язі литки щурів у різні строки дії гострої гіпоксичної гіпоксії. Показано, що з 5-ї по 30-у хвилини дихання щурами сумішшю з 7 % O_2 середньотканинне значення pO_2 у м'язі складає 16,0—37,4 % вихідного, а при введенні таурину — 34,2—54,3 %. Найбільша різниця зниження pO_2 в м'язі реєструвалася на 10-й хвилині дії гострої гіпоксії, коли падіння pO_2 у тварин без введення таурину складало 84,0 % вихідного значення, а з введенням — 52,5 %. Ці результати узгоджуються з результатами визначення концентрації молочної кислоти в крові, відтікаючої від м'яза литки. Під впливом суміші з 7 % O_2 концентрація молочної кислоти в крові, відтікаючої від м'яза, підвищувалася до $5,12 \text{ ммоль/л} \pm 0,33 \text{ ммоль/л}$ (проти $2,47 \text{ ммоль/л} \pm 0,16 \text{ ммоль/л}$ у контролі; $P < 0,001$). Введення таурину суттєво не впливало на концентрацію молочної кислоти в крові за нормоксичних умов, але при дії суміші з 7 % O_2 на фоні попереднього застосування таурину концентрація лактату у венозній крові зросла лише до $3,84 \text{ ммоль/л} \pm 0,12 \text{ ммоль/л}$ (проти $2,52 \text{ ммоль/л} \pm 0,28 \text{ ммоль/л}$; $P < 0,05$).

Результати визначення вмісту молочної кислоти і відношення концентрації лактата до концентрації пірувата (лактат/піруват) у різних тканинах підтвердили цю закономірність. В гіпоксичних умовах нами були відмічені однонаправлені зміни вмісту молочної кислоти і відношення лактат/піруват: вірогідне збільшення значень цих показників проти контролю у мозку на 197,4 і 50,2 %, в печінці — на 136,5 і 32,6 %, у серці — на 79,9 і 46,3 % відповідно. Введення таурину за нормоксичних умов вірогідно не впливало на вказані показники, а при дії гострої гіпоксії його застосування знижувало рівень зростання вмісту молочної кислоти і відношення лактат/піруват у всіх досліджуваних тканинах. У серці відмічали ліше тенденцію до підвищення концентрації молочної кислоти і відношення лактат/піруват у порівнянні з контролем, в печінці зростання проти контролю було 50,5 і 21,2 %, в мозку — 60,8 і 18,5 % відповідно.

Результати вивчення вмісту аденіннуклеотидів у різних тканинах показали (табл. 1), що при диханні шурів сумішшю з 7 % O_2 вміст АТФ вірогідно зменшувався: в міокарді — на 62,0 %, в мозку — на 39,2 %; концентрація АДФ мала тенденцію до зростання в тканинах обох органів. Значно змінювався вміст АМФ: в мозку збільшення було в два рази, в серці — на 37 %. При цьому відношення аденінових нуклеотидів (АТФ/АМФ) найбільш адекватно, з точки зору багатьох авторів, характеризуючий зміни енергетичного балансу реакцій використання і синтезу АТФ, знижувався у мозку від $7,6 \pm 0,2$ до $2,2 \pm 0,1$ ($P < 0,001$), а в міокарді — від $16,0 \pm 0,3$ до $4,0 \pm 0,3$ ($P < 0,001$). Введення тауріну в умовах нормоксії не впливало суттєво на концентрацію аденіннуклеотидів в тканинах. При гострій гіпоксичній гіпоксії попереднє введення амінокислоти показало значний коригуючий вплив на вказані показники у серці. Так, вміст АТФ в міокарді при гіпоксії, хоча і знизився на 29,4 % проти контролю, однак переважав на 85,9 % ($P < 0,001$) вміст АТФ, зареєстрований при «чистій» гіпоксії (табл. 1). Концентрація АМФ в міокарді при гіпоксії на фоні введення тауріну зростала на 10,2 % проти контролю, а вміст АДФ змінювався не суттєво. Значення АТФ/АМФ при цьому суттєво перевищувало таке в серці у тварин за гіпоксичних умов, але без введення тауріну. Така ж дія тауріну характерна і для мозку шурів, в якому нормалізується вміст компонентів аденінової системи (табл. 1). Корекція показників енергетичного обміну проявлялася у сяганні значень АТФ/АМФ для мозку тварин, яким вводили таурін, значень цього показника для мозку інтактних тварин.

Попереднє введення тауріну запобігало розвитку негативних змін системи окислювального фосфорилування у всіх досліджуваних тканинах при гіпоксії (табл. 2). Це введення суттєво збільшувало швидкість фосфорилуючого дихання (показники $\dot{V}O_2$ і P/O) у порівнянні з швидкістю такого дихання у тварин за гіпоксичних умов, але без введення тауріну. Збільшення швидкості окислювального фосфорилування під впливом тауріну може бути обумовлене змінами активності дихальних ферментів і впливати на вміст субстратів окислення, співвідношення окислених і відновлених форм піридиннуклеотидів у тканинах. Так, при диханні сумішшю з 7 % O_2 помітно зменшується активність ІЦДГ: в мозку — на 20,8 %, в серці — на 38,6 % (табл. 3). Введення тауріну за нормоксичних умов викликало деяке підвищення активності ІЦДГ в мозку. За гіпоксичних умов профілактичне застосування тауріну ефективно зменшувало падіння активності цього ферменту в досліджуваних тканинах. Встановлено, що введення тауріну сприяє посиленому використанню малату і пірувату як субстратів окислення в циклі трикарбонових кислот в міокарді з паралельним зниженням рівню відновленості піридиннуклеотидів (табл. 4). Нами показано, що при гострій гіпоксичній гіпоксії розвиток енергетичного дефіциту і тканинної гіпоксії супроводжується зростанням інтенсивності ПОЛ в досліджуваних тканинах. Визначення вмісту МДА — специфічного продукту розкладу перекисів жирних кислот — показало, що дихання сумішшю з 7 % O_2 протягом 30 хв викликає збільшення концентрації МДА в печінці на 66,7 %, в мозку — на 35,4 % і тенденцію її збільшення в серці (малюнок). Хоча введення тауріну не виключає повністю цього ефекту у досліджуваних тканинах (різниця між вмістом МДА при гіпоксії і в контролі залишалася вірогідною), рівень зростання вмісту МДА на фоні введення тауріну був значно нижчим, ніж у тварин за гіпоксичних умов, але без застосування амінокислоти.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що застосування тауріну за гіпоксичних умов помітно корегує порушення енергетичного метаболізму (особливо у мозку): нормалізує концентрацію компонентів аденінової системи і субстратів окислення, збільшує швидкість субстратного дихання, заважає роз'єднанню дихання і фосфорилування, знижує рівень відновленості піридинних нуклеотидів. Результати наших досліджень свідчать про те, що при гіпоксії важливим механізмом впливу тауріну на енергетичний метаболізм є підвищення активності кальційзалежного ферменту ізоцитратдегідрогенази. Таурін, як природний регулятор вмісту іонів кальцію в цитоплазмі [18], стимулює Ca^{2+} -акумулюючу здатність мітохондрій [15], підвищуючи при цьому активність кальційзалежних мітохондріальних ферментів. Реактивація ІЦДГ при гіпоксії може прискоро-

Т а б л и ц я 1. Вміст аденіннуклеотидів (мкмоль/г в.т.) у деяких тканинах шурів при введенні таурину за нормо- і гіпоксичних умов ($M \pm m$)

Група шурів	Головний мозок						Серце			
	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АМФ	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АМФ		
Інтактні: контроль (I)	$1,75 \pm 0,06$ (10)	$0,54 \pm 0,03$ (10)	$0,23 \pm 0,02$ (10)	$7,6 \pm 0,2$ (10)	$4,32 \pm 0,34$ (6)	$1,14 \pm 0,09$ (6)	$0,27 \pm 0,01$ (6)	$16,0 \pm 0,3$ (6)		
З введенням таурину (II)	$1,81 \pm 0,09$ (10)	$0,52 \pm 0,05$ (10)	$0,21 \pm 0,04$ (10)	$8,6 \pm 0,5$ (10)	$4,18 \pm 0,61$ (7)	$1,10 \pm 0,08$ (7)	$0,23 \pm 0,05$ (7)	$18,1 \pm 1,1$ (7)		
Піддані ді гіпоксії: дихання сумішшю 7 % O_2 , 30 хв (III)	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$		
	$1,06 \pm 0,08$ (10)	$0,68 \pm 0,05$ (10)	$0,48 \pm 0,04$ (10)	$2,2 \pm 0,1$ (10)	$1,64 \pm 0,20$ (7)	$1,38 \pm 0,07$ (7)	$0,41 \pm 0,05$ (7)	$4,0 \pm 0,3$ (7)		
З введенням таурину та піддані ді гіпоксії (IV)	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} < 0,001$		
	$1,85 \pm 0,09$ (10)	$0,56 \pm 0,02$ (10)	$0,29 \pm 0,03$ (10)	$6,4 \pm 0,8$ (10)	$3,05 \pm 0,22$ (7)	$1,21 \pm 0,05$ (7)	$0,30 \pm 0,01$ (7)	$10,1 \pm 0,9$ (7)		
	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$		

Примітка. Тут і далі в табл. 2-4 у дужках — число тварин.

Т а б л и ц я 2. Швидкість фосфорилуючого дихання ($\dot{V}O_2$, P/O) у деяких тканинах шурів при введенні таурину за нормо- і гіпоксичних умов ($M \pm m$)

Група шурів	Головний мозок			Печінка			Серце	
	$\dot{V}O_2$ мкл $O_2 \cdot \text{мг}^{-1}$ в.т. · год ⁻¹	P/O	$\dot{V}O_2$ мкл $O_2 \cdot \text{мг}^{-1}$ в.т. · год ⁻¹	P/O	$\dot{V}O_2$ мкл $O_2 \cdot \text{мг}^{-1}$ в.т. · год ⁻¹	P/O	$\dot{V}O_2$ мкл $O_2 \cdot \text{мг}^{-1}$ в.т. · год ⁻¹	
Інтактні: контроль (I)	$7,0 \pm 0,1$ (20)	$2,0 \pm 0,02$ (10)	$5,5 \pm 0,2$ (20)	$1,7 \pm 0,03$ (9)	$4,1 \pm 0,1$ (12)		$1,6 \pm 0,02$ (12)	
З введенням таурину (II)	$6,9 \pm 0,2$ (10)	$1,9 \pm 0,05$ (10)	$5,7 \pm 0,4$ (10)	$1,8 \pm 0,04$ (10)	$4,4 \pm 0,3$ (10)		$1,7 \pm 0,04$ (10)	
	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$	$P_{I-II} > 0,05$		$P_{I-II} > 0,05$	
Піддані ді гіпоксії: дихання сумішшю 7 % O_2 , 30 хв (III)	$5,6 \pm 0,2$ (20)	$1,8 \pm 0,03$ (10)	$3,5 \pm 0,1$ (20)	$1,5 \pm 0,02$ (9)	$3,3 \pm 0,1$ (12)		$1,4 \pm 0,02$ (12)	
	$P_{I-III} < 0,05$	$P_{I-III} < 0,02$	$P_{I-III} < 0,05$	$P_{I-III} < 0,001$	$P_{I-III} > 0,05$		$P_{I-III} < 0,001$	
З введенням таурину та піддані ді гіпоксії (IV)	$6,4 \pm 0,1$ (14)	$2,0 \pm 0,01$ (14)	$4,8 \pm 0,2$ (14)	$1,6 \pm 0,01$ (14)	$3,7 \pm 0,1$ (14)		$1,6 \pm 0,03$ (14)	
	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} > 0,05$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	$P_{I-IV} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$		$P_{I-IV} > 0,05$ $P_{III-IV} < 0,001$	

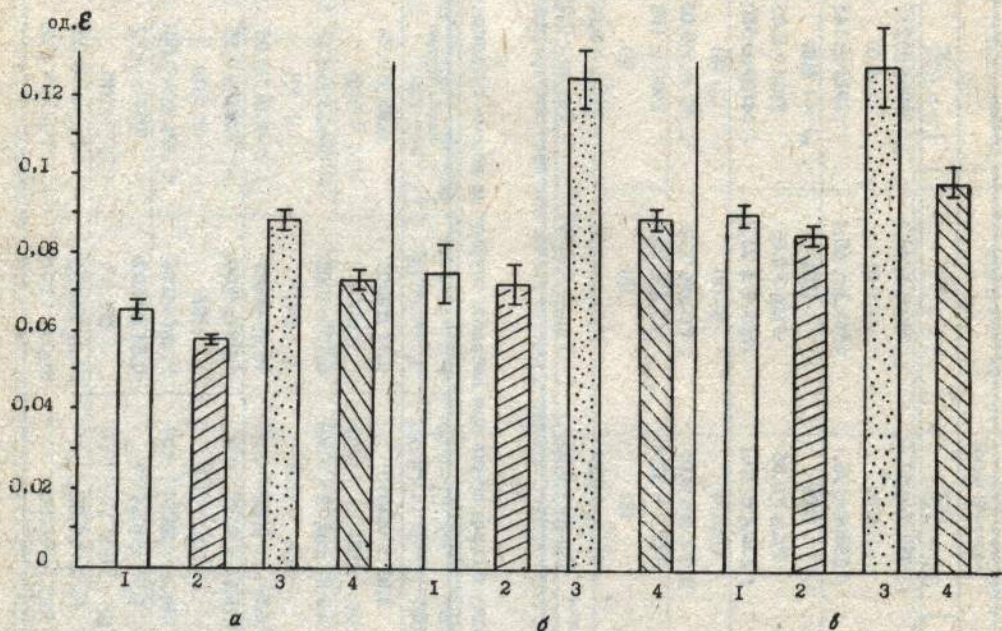
Т а б л и ц я 3. Активність ферментів (мкг формазану · г⁻¹ в.т. · год⁻¹) циклу Кребса в деяких тканинах шурів при введенні тауріну за нормо- і гіпоксичних умов (М ± m)

Група шурів	Головний мозок				Серце			
	СДГ	МДГ	ІДГ	ІДГ	СДГ	МДГ	ІДГ	ІДГ
Інтактні: контроль (I)	3860 ± 215 (10)	550,5 ± 52,4 (10)	760,0 ± 44,4 (10)	3965 ± 215 (10)	678,5 ± 54,3 (10)	798,5 ± 42,8 (10)		
З введенням тауріну (II)	4015 ± 203 (10)	532,4 ± 28,1 (10)	845,3 ± 60,4 (10)	3915 ± 148 (10)	515,2 ± 42,2 (10)	834,4 ± 20,9 (10)		
Піддані дії гіпоксії: дихання сумішшю 7% O ₂ , 30 хв (III)	P _{I-II} > 0,05 3952 ± 312 (8)	P _{I-II} > 0,05 335,4 ± 50,1 (8)	P _{I-II} > 0,05 601,9 ± 25,2 (8)	P _{I-II} > 0,05 4100 ± 380 (8)	P _{I-II} > 0,05 440,2 ± 29,1 (8)	P _{I-II} > 0,05 490,3 ± 85,6 (8)		
З введенням тауріну та піддані дії гіпоксії (IV)	P _{I-III} > 0,05 3628 ± 314 (8)	P _{I-III} < 0,05 342,5 ± 32,4 (8)	P _{I-III} < 0,05 745,8 ± 20,4 (8)	P _{I-III} > 0,05 3900 ± 108 (8)	P _{I-III} > 0,05 451,4 ± 28,4 (8)	P _{I-III} < 0,002 756,1 ± 30,8 (8)		
	P _{I-IV} > 0,05 P _{III-IV} > 0,05	P _{I-IV} < 0,01 P _{III-IV} > 0,05	P _{I-IV} > 0,05 P _{III-IV} < 0,001	P _{I-IV} > 0,05 P _{III-IV} > 0,05	P _{I-IV} < 0,1 P _{III-IV} > 0,05	P _{I-IV} > 0,05 P _{III-IV} = 0,02		

Т а б л и ц я 4. Показники окислювального метаболізму в серці шурів при введенні тауріну за нормо- і гіпоксичних умов (М ± m)

Група шурів	Лактат, мкмоль · г ⁻¹ в.т.				Малат, мкмоль · г ⁻¹ в.т.				Лактат/піруват				НАД/НАДН				НАДФ/НАДФн			
	Піруват	Лактат	Малат	Лактат/піруват	Піруват	Лактат	Малат	Лактат/піруват	Піруват	Лактат	Малат	Лактат/піруват	Піруват	Лактат	Малат	Лактат/піруват	Піруват	Лактат	Малат	Лактат/піруват
Інтактні: контроль (I)	0,61 ± 0,02 (8)	3,69 ± 0,28 (10)	0,72 ± 0,01 (8)	6,05 ± 0,24 (8)	0,61 ± 0,02 (8)	3,69 ± 0,28 (10)	0,72 ± 0,01 (8)	6,05 ± 0,24 (8)	1487,8 ± 98,1 (8)	28,4 ± 1,2 (8)			1487,8 ± 98,1 (8)	28,4 ± 1,2 (8)			1487,8 ± 98,1 (8)	28,4 ± 1,2 (8)		
З введенням тауріну (II)	0,60 ± 0,04 (7)	3,81 ± 0,13 (7)	0,72 ± 0,02 (7)	6,35 ± 0,15 (7)	0,60 ± 0,04 (7)	3,81 ± 0,13 (7)	0,72 ± 0,02 (7)	6,35 ± 0,15 (7)	1418,7 ± 50,2 (7)	53,2 ± 2,7 (7)			1418,7 ± 50,2 (7)	53,2 ± 2,7 (7)			1418,7 ± 50,2 (7)	53,2 ± 2,7 (7)		
Піддані дії гіпоксії: дихання сумішшю 7% O ₂ , 30 хв (III)	P _{I-II} > 0,05 0,75 ± 0,01 (10)	P _{I-II} > 0,05 6,64 ± 0,35 (10)	P _{I-II} > 0,05 1,06 ± 0,09 (10)	P _{I-II} > 0,05 8,85 ± 0,53 (10)	P _{I-II} > 0,05 0,75 ± 0,01 (10)	P _{I-II} > 0,05 6,64 ± 0,35 (10)	P _{I-II} > 0,05 1,06 ± 0,09 (10)	P _{I-II} > 0,05 8,85 ± 0,53 (10)	P _{I-II} > 0,05 1013,5 ± 74,2 (10)	P _{I-II} > 0,05 24,2 ± 1,6 (10)			P _{I-II} > 0,05 1013,5 ± 74,2 (10)	P _{I-II} > 0,05 24,2 ± 1,6 (10)			P _{I-II} > 0,05 1013,5 ± 74,2 (10)	P _{I-II} > 0,05 24,2 ± 1,6 (10)		
З введенням тауріну та піддані дії гіпоксії (IV)	P _{I-III} < 0,05 0,64 ± 0,01 (8)	P _{I-III} < 0,001 4,73 ± 0,24 (8)	P _{I-III} < 0,05 0,84 ± 0,02 (8)	P _{I-III} < 0,001 7,39 ± 0,12 (8)	P _{I-III} < 0,05 0,64 ± 0,01 (8)	P _{I-III} < 0,001 4,73 ± 0,24 (8)	P _{I-III} < 0,05 0,84 ± 0,02 (8)	P _{I-III} < 0,001 7,39 ± 0,12 (8)	P _{I-III} < 0,002 1219,0 ± 37,5 (8)	P _{I-III} < 0,05 45,7 ± 1,4 (8)			P _{I-III} < 0,002 1219,0 ± 37,5 (8)	P _{I-III} < 0,05 45,7 ± 1,4 (8)			P _{I-III} < 0,05 1219,0 ± 37,5 (8)	P _{I-III} < 0,05 45,7 ± 1,4 (8)		
	P _{I-IV} > 0,05 P _{III-IV} < 0,001	P _{I-IV} < 0,02 P _{III-IV} < 0,001	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,05	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,02	P _{I-IV} > 0,05 P _{III-IV} < 0,001	P _{I-IV} < 0,02 P _{III-IV} < 0,001	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,05	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,02	P _{I-IV} < 0,05 P _{III-IV} < 0,05	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,05			P _{I-IV} < 0,05 P _{III-IV} < 0,05	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,05			P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,05	P _{I-IV} < 0,001 P _{III-IV} < 0,05		

рювати найбільш повільну реакцію у циклі Кребса — окислення ізоцитрату, сприяючи зростанню загального потоку метаболітів через цикл. Очевидно, при гіпоксії під впливом тауріну можуть активізуватися і інші групи кальційзалежних ферментів і ферментних систем, що приймають участь в енергетичному обміні — ферменти синтезу і розпаду циклічних нуклеотидів, ферменти гліцерофосфатного шунта, тощо. Крім того, показане відновлення під впливом тауріну нормального вмісту глютамінової кислоти і інших тісно пов'язаних з нею амінокислот в головному мозку при епілепсії [25] може бути характерне і для гіпоксичного стану. Це важливо тому, що при гіпоксії в мозку посилюється використання глютаму та аспартату як субстратів окислення [11]. Інший можливий механізм впливу на окислювальний метаболізм — це участь тауріну в регуляції складу жирних кислот мітохондріальних і плазматичних мембран [4]. Встановлено, що таурін здатний регулювати «текучість» мембран, впливаючи на вміст лінолевої та інших кислот, які входять до складу фосфоліпідів внутрішніх мітохондріальних мембран [4]. В той же час при гіпоксії показано значне зростання в різних тканинах арахідонової, лінолевої, ліноленової кислот, які змінюють рідинні характеристики мембран [8].



Вплив тауріну на вміст малонового діальдегіду (од. ε) в мозку (а), печінці (б) та серці (в) щурів при гострій гіпоксичній гіпоксії:

1 — контроль; 2 — введення тауріну на фоні нормоксії; 3 — гіпоксія (7 % O₂, 30 хв); 4 — введення тауріну та дія гіпоксії.

Таким чином, можна припустити, що застосування тауріну за гіпоксичних умов запобігає ефекту «розрідження» мембран, який призводить до інгібування ряду мітохондріальних ферментів і порушенню роботи дихального ланцюга. Крім того, упорядковуючи порушену внаслідок енергетичного дефіциту структуру ліпідного шару плазматичних мембран, таурін може перешкоджати додатковій активації ПОЛ при гіпоксії. Дійсно, результати наших досліджень дозволяють припустити, що антигіпоксична дія тауріну може бути реалізована шляхом його гальмівного впливу на активацію ПОЛ. Як відомо, активізоване вільними кисневими радикалами перекисне окислення мембранних поліненасичених ліпідів суттєво порушує іонтранспортні властивості клітинних мембран, що є однією із важливих ланок гіпоксичного пошкодження клітин [12]. Зменшення гіпоксичної активації ПОЛ під впливом тауріну — новий факт, переконлива інтерпретація якого потребує подальших досліджень. Виходячи із результатів наших досліджень, можна дійти висновку, що потужність механізмів активації ПОЛ при гіпоксії, пов'язаних

з порушеннями енергетичного обміну у клітинах, знижується під впливом тауріну. Так, показано, що розвиток внутрішньоклітинного ацидозу здатний прямо активувати вільнорадикальне пошкодження мембранних структур клітин [21]. Це частково пояснюється тим, що зниження рН у клітинах може бути фактором, що модулює процеси перетворення супероксидного радикалу в більш агресивні радикали, наприклад, HO_2^- і гідроксильний радикал $\text{OH}^\cdot$. Останні викликають повне роз'єднання транспорту Ca^{2+} і гідролізу АТФ, призводять до значного перевантаження цитозоля іонами кальцію. В той же час посилена продукція лактату при гіпоксії може бути відповідальною в найбільшій мірі за реестрований внутрішньоклітинний ацидоз [13].

Отже, відмічене нами під впливом тауріну зменшення вмісту лактату в різних тканинах при гіпоксії неминуче призведе до зниження внутрішньоклітинного ацидозу і його активуючого впливу на ПОЛ. Як відомо, генерація активних форм кисню в мітохондріях знаходиться під контролем АТФ-синтетази, а роз'єднання дихання і фосфорилування усуває лімітуючу роль АТФ-синтети і сприяє посиленню вільнорадикального окислення в мітохондріях [6]. До цього ж результату призводить і збільшення ступеню відновленості електронтранспортних переносників НАД і НАДФ при гіпоксії [12, 22]. Відмічене в наших дослідженнях зменшення рівню відновленості піридиннуклеотидів і роз'єднання дихання і фосфорилування під впливом тауріну повинні також сприяти зниженню активації ПОЛ за гіпоксичних умов.

Таким чином, таурін здатний впливати на складний багатфакторний процес здійснення активації ПОЛ при гіпоксії як шляхом впливу на численні ланки енергетичного метаболізму, так і, очевидно, шляхом відновлення належного розташування фосфоліпідів у біомембранах. Подальші дослідження дозволять більш докладно пояснити, як здійснюється вплив тауріну на іонтранспортні властивості клітинних мембран, перебудову окислювального метаболізму і процеси активації ПОЛ при різних типах гіпоксії, що може бути обґрунтуванням для розширення показань використанню речовин, що стабілізують клітинні мембрани, як антигіпоксантів.

*I. N. Mankovskaya, V. I. Nosar, A. I. Nazarenko,
T. N. Govorukha, L. V. Bratus*

SOME MECHANISMS OF ANTIHYPOXIC ACTION OF TAURINE

It is shown that preliminary taurine treatment prevents the disturbances of energy metabolism in the brain, heart and liver tissues of Wistar rats with acute hypoxic hypoxia. Administration of taurine restored to normal the parameters of adenine pool: the concentration of ATP increased within the cytoplasm, while that of ADP and AMP diminished; mitochondrial respiration proceeded more rapidly; the concentrations of pyruvate and malate decreased; isocitrate dehydrogenase activity, P/O and NAD/NADH ratios increased. Taurine treatment resulted in a decreased level of lipid peroxides in the rat tissues with hypoxia.

The role of intracellular calcium content and biomembranes structure changes as the mechanisms of taurine action on energy metabolism and lipid peroxidation is discussed.

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev.
R. E. Kavetsky Institute
of Experimental Pathology, Oncology
and Radiobiology, Academy of Sciences
of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. — К.: Наук. думка, 1975. — 290 с.
2. Быстрыков В. А. Особенности объемно-временной структуры дыхательного цикла и энергетического обеспечения организма при адаптации к физической нагрузке: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Киев, 1992. — 21 с.
3. Елизарова Е. П. Транспорт таурина в сердце и его влияние на систему циклических нуклеотидов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1985. — 25 с.
4. Магалоу Ш. И., Арзуманова К. Г. Семейная атакия Фридрейха // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1989. — 89, № 3. — С. 136—148.
5. Маньковська І. М., Назаренко А. І., Носар В. І. і др. Нові шляхи патогенетичної корекції гемічної гіпоксії // Фізіол. журн. — 1992. — 38, № 2. — С. 43—47.

6. Маршанский В. Н., Новгородов С. А. Индукция ионной проницаемости мембран митохондрий при реакциях перекисного окисления и ее подавление ингибиторами АТФ-синтетазы // Митохондрии. Механизмы сопряжения и регуляции.— Пушкино, 1981.— С. 50—51.
7. Методы биохимических исследований (липиды и энергетический обмен).— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982.— 250 с.
8. Миняйленко Т. Д., Пожаров В. П., Ежова Л. А. Фосфолипидный состав органов и перекисное окисление липидов при гипоксии // Физиология и биоэнергетика гипоксии.— Минск: Б.и., 1990.— С.50.
9. Орлова Ц. Р., Якушкин В. В., Елизарова Е. П. Содержание таурина в крови и миокарде кроликов с экспериментальной сердечной недостаточностью // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 6.— С.3—7.
10. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича.— М.: Медицина, 1977.— 391 с.
11. Хватова Е. М., Сидоркина А. Н., Миронова Т. В. Нуклеотиды мозга. Метаболизм и оценка при кислородном голодании.— М.: Медицина, 1987.— 208 с.
12. Шахламова В. А., Сороковой В. И. Реакция клеток на гипоксию // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии.— 1983.— № 7. С. 12—25.
13. Allen D. G., Morris P. G., Orchard C. H., Pirolo J. S. A nuclear magnetic resonance study of metabolism in the ferret heart during hypoxia and inhibition of glycolysis // J. Physiol. (Gr. Brit.).— 1985.— 361.— P. 185—204.
14. Azuma I., Takihara K. Beneficial effect of taurine on congestive heart failure induced by chronic aortic regurgitation in rabbits // Res. Commun. Path. Pharmacol.— 1987.— 45.— P. 261—270.
15. Dolara P., Marino P., Buffoni F. Effect of 2-aminoethanesulphonic acid (taurine) and 2-hydroxyethane sulphonic acid (isethionic acid) on calcium transport by rat liver mitochondria // Biochem. Pharmacol.— 1973.— 22, N17.— P. 2085—2094.
16. Hrushka R., Radjen A., Bressler R., Jamamura H. J. Taurine: sodium-dependent high-affinity transport into rat brain synaptosomes // Mol. Pharmacol.— 1978.— 14.— P. 77—85.
17. Huxtable R. J., Sebring L. A. Cardiovascular actions of taurine // Sulfur amino acids. Biochemical and clinical aspects.— New York, 1983.— P. 5—37.
18. Huxtable R. J. From heart to hypothesis. A mechanism for the calcium modulatory action of taurine. // The biology of taurine. Methods and mechanisms.— New York, London: Plenum press, 1987.— P. 217—226.
19. Izumi K., Igisu H., Fukuda T. Suppression of seizures by taurine-specific or non-specific? // Brain Res.— 1975.— 88.— P. 576—579.
20. Kontro P., Oja S. S. Taurine uptake by rat brain synaptosomes // J. Neurochem.— 1978.— 30.— P. 1297—1304.
21. Malloy C., Matthews P., Smith M., Rodda J. In vivo ³¹P NMR study of regional metabolic response to cardiac ischemia // J. mol. Cell Cardiol.— 1983.— 15, suppl.1.— Abst. 30
22. McCord J., Roy R. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia // Canad. J. Physiol. and Pharmacol.— 1982.— 60 — P. 1346—1352.
23. Schurr A., Rigor B. M. The mechanism of neuronal resistance and adaptation to hypoxia // FEBS Let.— 1987.— 224, N 1.— P. 4—8.
24. Tanaba J., Hidenari U., Akira K. et al. Changes in serum concentration of taurine in clinical antihypertensive exercise therapy // Clin. Exp. Hypertens. Acta.— 1989.— 11, N1.— P. 149—165.
25. Van Gelder N. M. Antagonism by taurine of cobalt induced epilepsy in cat and mouse // Brain Res.— 1972.— 47, N 1.— P. 157—165.

Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця
АН України, Київ

Ін-т експериментальної патології,
онкології та радіобіології

ім. Р. С. Кавецького АН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 15.05.92

УДК 547.455.623'233.1:612.273.2.017.2

І. А. Зупанець, С. І. Плющ, С. М. Дроговоз, Д. Ю. Загребельний

Антигіпоксичний ефект глюкозаміну при гострих гіпоксичних станах організму мишей

Профилактическое применение глюкозамина (ГА) приводит к увеличению продолжительности жизни животных при острой гипобарической гипоксии. При комбинированном применении с оксипутиратом натрия наблюдается суммация антигипоксических свойств этих препаратов.

© І. А. ЗУПАНЕЦЬ, С. І. ПЛЮЩ, С. М. ДРОГОВОЗ, Д. Ю. ЗАГРЕБЕЛЬНИЙ, 1992