

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1985

Внимание! Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

Voprosy meditsinskoi khimii

ISSN 0042-8809

1985

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXI

ВЫПУСК 5

СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ
МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ



МОСКВА. МЕДИЦИНА. 1985



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИ-
МОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН,
Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ,
Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС,
С. Е. СЕВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)
БЫЧКОВ С. М. (Москва)
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)
ТАРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)
ШАПОТ В. С. (Москва)
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)

Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

1983

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что при введении окситиамина совместно с другими биологически активными веществами может меняться проницаемость его через ГЭБ, что следует учитывать в каждом конкретном случае применения этого антивитамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Островский Ю. М.* Антивитамины в экспериментальной и лечебной практике. Минск, 1973.
2. *Muralt A.* — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, v. 98, p. 499—507.
3. *Rindi G., Giuseppe L., Ventura U.* — J. Nutr., 1963, v. 81, p. 147—154.
4. *Требухина Р. В., Островский Ю. М.* — Биохимия, 1964, т. 29, № 4, с. 609—613.
5. *Datta A. G., Racker E.* — J. biol. Chem., 1961, v. 236, p. 617—628.
6. *Островский Ю. М.* — Вопр. мед. химии, 1965, № 5, с. 95—97.
7. *Островский Ю. М., Зиматкина Т. И., Опарин Д. А. и др.* — Бюл. eksper. биол., 1982, № 1, с. 28—29.

8. *Опарин Д. А., Зиматкина Т. И., Моргачева Н. И. и др.* — Хим.-фарм. журн., 1982, № 10, с. 16—18.
9. *Bruns F. H., Dünwald E., Noltmann E.* — Biochem. Z., 1958, Bd 330, S. 497—507.

Поступила 24.07.84

ON THE ALTERATION IN PERMEABILITY OF BLOOD-BRAIN BARRIER FOR HYDROXYTHIAMINE

*Yu. M. Ostrovsky, T. I. Zimatkina,
D. A. Oparin*

Department of Metabolism Regulation, Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Grodno

Activity of transketolase was distinctly inhibited in mice brain after simultaneous administration of hydroxythiamine and 3,3-dimethyl-1-phenyl-1-phthalyl acetic acid. The rate of the enzyme inhibition correlated with an increase of the acid concentration in the mixture studied. The data obtained suggest that permeability of blood-brain barrier for hydroxythiamine was altered in simultaneous administration of the vitamin with some biologically active preparations.

УДК 612.351.11:577.152.165'133+612.352.2].015.36.014.46:547.581.2

В. В. Федуров

ТОРМОЖЕНИЕ СИНТЕЗА ИЗОПРЕНОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФЕНОЛЬНЫМИ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ БЕНЗОХИНОНОВОГО КОЛЬЦА УБИХИНОНА

Киевский медицинский институт им. акад. А. А. Богомольца

Конечными продуктами биогенеза изопреноидных соединений в тканях животных являются такие биологически важные метаболиты, как стерины, убихиноны, докохолы и др. [1]. Ряд фенольных кислот, образующихся после дезаминирования фенилаланина и тирозина, тормозит биосинтез стеринов в концентрациях, которые наблюдаются в тканях при фенилкетонурии [2—5]. Это ингибирование осуществляется на этапе декарбоксилирования мевалолат-5-пирофосфата в изопентенилпирофосфат — общий биосинтетический предшественник перечисленных выше липидов [5]. Вместе с тем такие фенольные кислоты, как п-оксibenзойная и 3,4-диоксибензойная (протокатеховая) в организме животных используются для построения бензохинонового кольца убихинона [6, 7]. Источником их могут быть также многочисленные флавоноиды, поступающие в организм с растительной пищей или

в качестве терапевтических средств при лечении многих заболеваний [8]. Вследствие этого возникла необходимость в сравнительном изучении влияния п-оксibenзойной и протокатеховой кислот на биосинтез общих неомыляемых липидов, стеринов и убихинона из [1-¹⁴C]-ацетата в срезах печени крыс.

Методика

Опыты поставлены на белых беспородных крысах-самцах средней массой 180—220 г, содержавшихся на стандартном рационе вивария. В 9—10 ч утра крысы декапитировали, быстро извлекали печень и помещали в охлажденный до 0—4 °С фосфатный буфер Кребса — Рингера pH 7.4. Затем из каждого органа готовили по 2 порции срезов массой 2 г [9], которые инкубировали в фосфатном буфере с 10 мкКи [1-¹⁴C]-ацетата (удельная радиоактивность 9 мКи/ммоль; Всесоюзное объединение «Изотопы»). Технические детали инкубации срезов и выделения из них неомыляемых липидов, стеринов и убихинона и определение их радиоактивности описаны ранее [9]. Одна порция срезов служила конт-

Влияние п-оксибензойной и протокатеховой кислот на включение [1-¹⁴C]-ацетата в общие неомыляемые липиды, убихинон и стерины срезами печени крыс

Исследуемая фенолкарбоновая кислота	Концентрация кислоты в среде, мМ (в скобках — число определений)	Неомыляемые липиды	Стерины		Убихинон		
		имп/мин на 1 г влажной ткани · 10 ⁻³	имп/мин на 1 г влажной ткани · 10 ⁻³	имп/мин/мг · 10 ⁻³	мкг на 1 г влажной ткани	имп/мин/мг · 10 ⁻³	имп/мин на 1 г влажной ткани
Контроль	0 (6)	54,6	33,2	6,6	50,8	1,0	51
п-Оксибензойная	0,2 (6)	57,2 ± 2,5	36,0 ± 2,9	4,1 ± 2,7	52,9 ± 1,7	0,9 ± 0,1	48 ± 6
	0 (4)	57,1	36,7	12,4	55,2	1,1	60
	1,0 (4)	38,4 ± 2,4*	26,0 ± 3,2*	9,1 ± 0,9*	57,2 ± 0,3*	0,9 ± 0,1	53 ± 1,4*
	5,0 (6)	54,3	39,7	12,1	52,35	1,3	69
Протокатеховая	0 (1)	28,0 ± 6,3*	19,6 ± 4,6*	5,8 ± 1,9*	67,1 ± 7,9	0,2 ± 0,1*	12 ± 8*
	0,2 (4)	65,7	48,0	21,5	56,61	2,0	115
	1,0 (4)	63,8 ± 1,3	48,1 ± 0,7	22,0 ± 0,2	58,0 ± 0,48	2,0 ± 0,1	113 ± 6
	5,0 (6)	66,0	48,6	16,2	58,0	1,2	70
	0 (4)	47,0 ± 1,3*	40,6 ± 2,0*	13,4 ± 0,6*	59,9 ± 0,62	1,0 ± 0,04*	61 ± 3
	0 (6)	61,1	49,6	15,0	61,00	1,1	62
	5,0 (6)	35,4 ± 7,3	26,8 ± 8,7	7,2 ± 3,0*	76,2 ± 11,5	0,2 ± 0,2	12 ± 8

* Величины, статистически достоверно отличающиеся от соответствующего контроля.

ролем, другую, приготовленную из той же печени, инкубировали в присутствии определенной концентрации какой-либо из исследуемых фенольных кислот (см. таблицу). Данные обработаны статистически методом прямых разностей [10].

Результаты и обсуждение

Добавление в среду инкубации п-оксибензойной (ОБК) и протокатеховой кислот в концентрации 0,2 мМ не оказывало какого-либо достоверного влияния на скорость включения метки как в общие неомыляемые липиды, так и в их отдельные компоненты (см. таблицу). Поскольку эти кислоты являются непосредственными предшественниками бензохинонового кольца убихинона [6, 7], то отсутствие стимулирующего действия этих соединений на включение метки в убихинон свидетельствует прежде всего о том, что в нормальных срезах биосинтез этого кофермента осуществляется при насыщающих концентрациях эндогенной п-оксибензойной кислоты [11, 12].

Увеличение в инкубационной среде концентрации фенолкарбоновых кислот до 1—5 мМ сопровождалось угнетением биосинтеза всех классов исследуемых липидов. Особенно выраженное ингибирующее действие обнаружено у п-оксибензойной кислоты в концентрации 5 мМ. Торможение включения метки из [1-¹⁴C]-ацетата во все исследуемые компоненты неомыляемых липидов, очевидно, обусловлено ингибированием синтеза их общего пред-

шественника, в частности изопентенилпирофосфата [5, 12].

Несколько неожиданным оказалось то, что высокие концентрации п-оксибензоата и 3,4-диоксибензоата подвлияют включение метки в убихинон более выражено, чем в стерины и общие неомыляемые липиды (см. таблицу). Обнаруженный факт свидетельствует скорее о том, что на пути образования этого кофермента имеется еще один участок, в котором имеет место ингибирование. Интересно отметить, что содержание убихинона в срезах, инкубированных с этими соединениями, остается выше, чем в контрольных. Это особенно выражено в опытах с протокатеховой кислотой. Ранее нами было показано ингибирование биологического распада убихинона некоторыми фенольными (флавоноидными) соединениями [11]. Антиоксидантные свойства фенолов также общеизвестны [8]. Они наиболее выражены у фенолов с двумя оксигруппами, расположенными, так и у протокатеховой кислоты, в орто-положении [8]. В данном эксперименте обнаружено наиболее высокое содержание убихинона в срезах, инкубированных с протокатеховой кислотой. Вместе с тем и п-оксибензоат приводит к некоторому повышению уровня убихинона в срезах. По-видимому, при инкубации срезов с фенолкарбоновыми кислотами наблюдается уменьшение как биологического, так и химического распада этого кофермента. Результаты настоящего исследования,

а также выявленное ранее ингибирование фенолами распада убихинона свидетельствуют о том, что фенолкарбоновые кислоты играют важную роль в обмене этого кофермента, в частности в регуляции его образования.

Биосинтез изопrenoидных соединений у животных осуществляется сложной разветвленной системой, при этом регуляция по принципу обратной связи обнаружена только для одного из конечных продуктов, а именно для холестерина [13, 14]. В этом свете трудно преувеличить значение ингибирующего действия ароматических предшественников убихинона на скорость образования биогенетически родственных ему соединений как дополнительного фактора регуляции. Его значение может существенно возрастать при нарушениях обмена ароматических аминокислот [2, 3], а также при приеме больших доз флавоноидов с лечебными целями [8].

В заключение следует отметить, что обнаруженный ингибирующий эффект фенолкарбоновых кислот на биосинтез стероидов позволяет рассматривать их в качестве перспективных препаратов для лечения заболеваний, обусловленных нарушениями обмена этих соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natural Substances Formed Biologically From Mevalonic Acid./ Ed. T. W. Goodwin. London, 1970, p. 166.
2. Shah S. N., Peterson N. A., McKeen C. M. — Biochim. biophys. Acta, 1968, v. 164, p. 604.
3. Shah S. N., Peterson N. A.,

- McKeen C. M. — Ibid., 1969, v. 187, p. 236.
4. Ranganathan S., Ramasarma T. — Biochem. J., 1975, v. 148, p. 35.
5. Chama Bhat Ch., Ramasarma T. — Ibid., 1979, v. 181, p. 143.
6. Parson W., Rudney H. — J. biol. Chem., 1965, v. 240, p. 1855.
7. Nambudiri A. M. D., Brockman D., Alam S. S. et al. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1977, v. 76, p. 282.
8. Шамрай Е. Ф., Федуров В. В., Витамин Р. — Успехи совр. биол., 1968, т. 65, № 4, с. 186.
9. Федуров В. В. — Вопр. мед. химии, 1978, № 2, с. 232.
10. Мондвичуте-Эрингене Е. В. — Пат. физиол., 1964, № 4, с. 71.
11. Федуров В. В. — Вопр. питания, 1977, № 6, с. 23.
12. Федуров В. В. — В кн.: Молекулярная биология. Киев, 1979, вып. 25, с. 142.
13. Финагин Л. К. Обмен холестерина и его регуляция. Киев, 1980.
14. Федуров В. В. — Вопр. мед. химии, 1980, № 6, с. 759.

Поступила 24.07.84

INHIBITION OF SYNTHESIS OF ISOPRENOID SUBSTANCES BY MEANS OF PHENOL-CONTAINING DERIVATIVES OF BENZOQUINONIC CYCLE OF UBIQUINONE

V. V. Fedurov

A. A. Bogomoletz Medical School, Kiev

Effects of p-hydroxybenzoic and 3,4-dihydroxybenzoic acids on incorporation of 1-¹⁴C-acetate into ubiquinone, sterols and nonsaponifiable lipid fraction were studied in liver slices. Inhibition of the label incorporation into all the isoprenoid-containing compounds studied was found, when these phenolic acids were used at 1 mM and higher concentrations. At the same time, inhibition of the ubiquinone biosynthesis was especially distinct although concentration of the substance was increased in mixtures in presence of phenolic acids as compared with controls.

УДК 615.281.8.015.4:578.832.1:578.1:572.152

Н. Ф. Правдина, Т. В. Веселовская, В. Д. Смирнов, Г. А. Галегов

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ДЕЗОКСИАДЕНИЛИЛ-(3'—5')-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА НА АКТИВНОСТЬ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ВИРУСА ГРИППА А

Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР, Москва

Целенаправленный поиск ингибиторов РНК-полимеразы (транскриптазы) вируса гриппа А может привести к созданию новых противогриппозных препаратов. В связи с этим нам представляется перспективным изучение действия структурных аналогов известных праймеров (динуклеозидмонофос-

фатов), которые могут явиться ингибиторами процесса инициации транскрипции вирионной РНК.

Ранее было установлено ингибирующее действие аденилил-(3'—5')-рибавирина — аналога аденилил-(3'—5')-гуанозина (АГ) на активность транскриптазы вирусов гриппа А [3, 5].