

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1989 том 35 выпуск 3

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

Voprosy meditsinskoï khimii

The journal archive

ISSN 0042-8809

1989 volume 35 issue 3

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

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

ТОМ 35

ВЫПУСК 3

МАЙ — ИЮНЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ
МЕДИЦИНСКОЙ
ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1989



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. Б. СПИРИЧЕВ (зам. редактора), И. П. АШМАРИН, Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. А. ВАСИЛЬЕВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, В. Л. КОЗЕЛЬЦЕВ (ответственный секретарь), А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ, В. А. САКС, С. Е. СЕВЕРИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН

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)

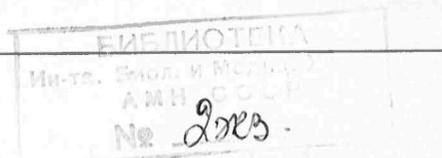
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)

ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)

ШАПОВ В. С. (Москва)

ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)

ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



Резкое увеличение активности Г-6-ФДГ и наблюдаемая нами тенденция к повышению активности ТК в большинстве случаев дают основание предполагать, активацию всего ПФП в целом в поперечно-полосатых мышцах при артериальной непроходимости.

Выявленная значительная, с высокой степенью достоверности, активация Г-6-ФДГ в ишемизированных мышцах конечности всех обследованных больных и животных может, по нашему мнению, служить дополнительным признаком ишемии скелетной мышцы.

Отмеченное повышение активности ТК может свидетельствовать об активации неокислительной стадии ПФП обмена углеводов. Известно, что эта стадия активируется концентрацией рибозо-5-фосфата, избыток которого активирует ТК и который в неокислительной стадии ПФП может превращаться в промежуточные продукты гликолиза — глицеральдегид-3-фосфат и фруктозо-6-фосфат [3, 4, 5]. Вследствие снижения скорости начальных реакций гликолиза, сопряженных с потреблением АТФ, процесс минует эти стадии, а субстрат главной оксидоредуктазной реакции этого процесса — глицеральдегид-3-фосфат — в дополнительном количестве может поставляться через ПФП. Следовательно, наблюдаемая нами тенденция к повышению активности ТК — фермента, создающего обратимую связь между ПФП и гликолизом, может свидетельствовать об усилении вклада ПФП в энергетический метаболизм ишемизированной скелетной мышцы.

Таким образом, активация процессов окисления глюкозы по ПФП в ишемизированных скелетных мышцах имеет, вероятно, компенсаторный характер в отношении восстановления не только

репаративных процессов, но и энергетического обмена, нарушенного при ишемии. С учетом этого обстоятельства в клинической практике могут явиться целесообразными попытки активации ПФП окисления глюкозы с целью коррекции метаболических нарушений в ишемизированной скелетной мышце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурнецкене Ю. А. // Методы в биохимии. — Вильнюс, 1975. — С. 150.
2. Колядко Н. Г. // Укр. биохим. журн. — 1981. — № 5. — С. 106—110.
3. Прашквявичус А. К., Бурнецкене Ю. А., Шюшене М. Ф., Шатинскене Р. Р. // Пентозофосфатный путь, его химизм и регуляция. — Л., 1977. — С. 44—53.
4. Степанова Н. Г., Северин С. Е. // Биохимия. — 1972. — Т. 37, № 5. — С. 1048—1049.
5. Страйер Л. // Биохимия: Пер. с англ. — М., 1985. — Т. 2. — С. 96.
6. Шатинскене Р. М., Прашквявичус А. К. // Методы в биохимии. — Вильнюс, 1975. — С. 193.
7. Beatty C. H., Peterson R. D., Basinger C. M., Vocsek R. M. // Amer. J. Physiol. — 1966. — Vol. 210, N 2. — P. 404—410.
8. Falholt K., Dohn H., Lund B., Falholt W. // J. molec. cell. Cardiol. — 1974. — Vol. 6, N 6. — P. 349—359.
9. Hanzlikova V., Gutmann E. // Pflügers Arch. — 1979. — Bd 379, N 2. — S. 209—214.
10. Wood S. // Coll. Biochem. Funct. — 1986. — Vol. 4, N 4. — P. 241—247.

Поступила 16.03.88

ACTIVITY OF THE PENTOSEPHOSPHATE SHUNT IN ISCHEMIZED HUMAN AND ANIMAL SKELETAL MUSCLES

I. V. Kosnikova

Branch of the All-Union Surgical Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR, Tashkent

Activation of both glucose-6-phosphate dehydrogenase and transketolase was found in skeletal muscles of patients with occlusion impairments of main arteries as well as of animals with acute arterial ischemia.

УДК 612.015.32 + 612.349].014.46:[615.356:577.164.15].08

Ю. Ф. Крылов, Т. Л. Кононенко, П. А. Смирнов, Р. А. Тигранян,
Н. Ф. Калита, А. Г. Мелконян

ИЗМЕНЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА И ГЛЮКАГОНА У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ НИКОТИНАМИДА

НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств Минздрава СССР, Москва

Процесс утилизации и окисления глюкозы в организме человека и животных определяется системой реакций,

которые зависят от концентрации субстратов, коферментов, гормонального статуса. Важнейшими модуляторами

Влияние никотинамида на концентрацию глюкозы, инсулина и глюкагона в крови, активность МДГ и Г-6-ФДГ в печени крыс ($M \pm m$)

Группа животных	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин мкЕД/мл	Глюкоза, мг/мл	МДГ, нмоль НАДФ·Н на 1 мг белка в 1 мин	Г-6-ФДГ, нмоль НАДФ·Н на 1 мг белка в 1 мин
1-я	4,7±0,17 (10)	21,48±2,37 (10)	66,0±8,4 (9)	35,4±1,5 (10)	15,56±1,4 (10)
2-я	3,76±0,21* (19)	22,94±3,28 (19)	52,48±9,55 (8)	52,54±2,57* (8)	22,35±1,5* (8)
3-я	3,99±0,12* (16)	28,74±3,84 (16)	81,07±10,6 (8)	62,09±3,16* (8)	26,79±1,86* (8)
4-я	3,72±0,1* (16)	32,43±2,52* (20)	135,43±27,3* (8)	24,78±1,9* (8)	10,07±0,75* (8)

Примечание. Звездочкой отмечены различия, статистически достоверные по отношению к контролю ($p < 0,05$), в скобках — число опытов.

этих процессов являются НАД и НАДФ. Так, НАД участвует в 5 из 6 стадий процесса окисления глюкозы. При этом для нормального течения метаболических процессов необходим определенный сдвиг редокс-системы в сторону преобладания НАД⁺ [3]. При экспериментальном сахарном диабете наблюдаются дефицит НАД⁺ в печени [7] и ингибирование соответствующих реакций в цепи утилизации глюкозы [5]. Поскольку никотинамид является предшественником при биосинтезе НАД в растительных [9] и животных [8] тканях, мы изучали влияние различных доз никотинамида на углеводный обмен, секрецию инсулина и глюкагона у здоровых крыс.

Методика

В эксперименте использованы половозрелые крысы-самцы линии Вистар массой 200—250 г, содержащиеся на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на 4 группы. Особям 2, 3 и 4-й групп вводили подкожно за 6 ч до умерщвления никотинамид в разовой дозе 31,25, 62,5 и 125 мг на 1 кг массы соответственно. Особи 1-й группы (контроль) получали эквивалентные по объему инъекции растворителя. После 18 ч голодания крыс деканитировали, брали кровь на плазму, выделяли печень, которую перфузировали ледяным 0,15 М раствором КСI, и гомогенизировали в обычных условиях [1]. Цитозольную фракцию печени получали путем центрифугирования 10 % цельного гомогената при 105 000 g в течение 60 мин на ультрацентрифуге («Sorvall OTD 75B», США). Активность малатдегидрогеназы (МДГ; КФ 1.1.1.40) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ; КФ 1.1.1.49) цитозоля печени определяли спектрофотометрически по количеству восстановленного НАДФ [13] при 30 °С на спектрофотометре UV-160 с термостатируемым блоком CPS-240А для автоматической регистрации энзиматических реакций («Shimadzu», Япония). Концентрацию глюкозы в цельной крови определяли глюкозазимным методом на автоанализаторе GM 7-Р

(«Analox», Англия). Уровень инсулина глюкагона в плазме крови определяли методом радиоиммунного анализа при помощи коммерческих наборов реактивов. Белок определяли биуретовым методом [6]. В работе использовали реактивы фирм «Serva» и «Merck» (ФРГ). Экспериментальные данные обработаны статистически [4].

Результаты и обсуждение

В таблице представлены данные об изменении концентрации глюкозы, инсулина и глюкагона в крови, а также активности ферментов отдельных звеньев окисления глюкозы в печени крыс при введении никотинамида.

Введение малых доз никотинамида (31,25 мг/кг) приводит к развитию гипогликемии, сопровождающейся повышением активности МДГ и Г-6-ФДГ в печени, а также некоторым снижением уровня глюкагона в плазме крови. При увеличении разовой дозы до 62,5 мг/кг наблюдалась дальнейшая стимуляция активности МДГ и Г-6-ФДГ на 75,4 и 72,2 % соответственно, тогда как концентрация инсулина и глюкагона имела тенденцию к повышению. Последующее увеличение количества вводимого препарата до 125 мг/кг приводило к достоверному снижению активности МДГ и Г-6-ФДГ на 30,0 и 35,3 % соответственно.

Изменение активности МДГ и Г-6-ФДГ под влиянием никотинамида нельзя, очевидно, непосредственно экстраполировать на протекание данных реакций в целомном организме, поскольку активность ферментов измеряли в условиях, близких к оптимальным. Тем не менее, характер изменений определяемых показателей может указывать на существование различных механизмов гипогликемического действия

препарата в зависимости от его дозы. Вероятно, влияние малых доз никоти-
 амида на углеводный обмен не связа-
 но со стимуляцией секреции эндогенно-
 го инсулина как это можно предпола-
 гать, а определяется активацией про-
 цессов утилизации и окисления глюко-
 зы. Такое предположение подкрепляет-
 ся данными о способности никотиновой
 кислоты стимулировать транспорт и
 окисление глюкозы в изолированных
 адипоцитах крыс [11], а также о поло-
 жительной корреляции между активнос-
 тью Г-6-ФДГ в нормальных условиях
 и интенсивностью транспорта глюкозы
 в гепатоците [2]. Кроме того, в живой
 клетке скорость реакции Г-6-ФДГ в
 значительной мере зависит от соотно-
 шения восстановленной и окисленной
 форм НАДФ [1], поэтому повышение
 уровня НАД⁺ и НАДФ⁺ в гепатоците
 после введения никотиамида [10]
 представляется важным для объясне-
 ния полученных данных. Из таблицы
 следует также, что изменения углевод-
 ного обмена при введении большой до-
 зы препарата значительно отличаются
 от таковых при введении малых доз:
 гипогликемическая реакция развивается
 на фоне достоверного повышения
 концентрации инсулина и глюкагона в
 плазме крови. Поскольку активность
 ферментов при этом столь же отчетли-
 во снижается, можно предположить,
 что ингибирование МДГ и Г-6-ФДГ при
 введении больших доз препарата про-
 исходит, по-видимому, за счет увеличе-
 ния секреции эндогенного глюкагона —
 физиологического антагониста инсули-
 на. В этих условиях несколько неожидан-
 ным оказалось гипогликемическое
 действие препарата, поскольку обычно
 повышение уровня глюкагона сопро-
 вождается гипергликемией, а высокие
 дозы никотиамида могут повышать
 секрецию инсулина *in vivo* [12], а так-
 же потенцировать дозозависимо эф-
 фект глюкозы на секрецию инсулина
in vitro [14].

На основании полученных данных
 можно предположить, что гипогликеми-
 ческое действие никотиамида имеет
 различную природу в зависимости от
 введенной дозы. В малых дозах оно
 определяется ускорением утилизации
 и окисления глюкозы.

Таким образом, возникают реальные
 предпосылки для дальнейшего исследо-
 вания никотиамида в клинике. Зависи-
 мость выраженности и направленности

изменений углеводного обмена от до-
 зы вводимого препарата свидетельству-
 ет о необходимости подбора оптималь-
 ных фармакотерапевтических доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисенко В. А., Горбач З. В., Островский Ю. М. // *Вопр. мед. химии.* — 1986. — № 3. — С. 23—26.
2. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена. — М., 1985.
3. Лукьянова Л. Д., Балмуханов Б. С., Уголев А. Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. — М., 1982.
4. Урбах В. Ю. Биометрические методы. — М., 1964.
5. Чецевик А. Б. // *Вопр. мед. химии.* — 1982. — № 2. — С. 66—70.
6. Chromy V., Fischer J. // *Clin. Chem.* — 1977. — Vol. 23. — P. 754—756.
7. Kronfeld D., Raggi F. // *Biochem. J.* — 1964. — Vol. 93. — P. 517.
8. Petrack B., Greengard P., Kalinsky K. // *J. biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 2367—2372.
9. Ryrie T., Scott K. // *Biochem. J.* — 1969. — Vol. 115. — P. 679—685.
10. Sturm G., Stark D., Spengler U. et al. // *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* — 1980. — Bd 361. — S. 551—558.
11. Taylor W., Halperin M. // *Biochem. J.* — 1979. — Vol. 178. — P. 381—389.
12. Thornton J., Shultz L. // *J. Dairy Sci.* — 1980. — Vol. 63. — P. 262—268.
13. Veech R., Eggleston L., Krebs H. // *Biochem. J.* — 1969. — Vol. 115. — P. 609—619.
14. Zawulich W., Dye E., Malschinsky F. // *Horm. Metab. Res.* — 1979. — Vol. 11. — P. 469—471.

Поступила 21.04.88

ALTERATIONS IN CARBOHYDRATE METABOLISM, SECRETION OF INSULIN AND GLUCAGON IN NORMOGLYCEMIC RATS TREATED WITH VARIOUS DOSES OF NICOTINAMIDE

Yu. F. Krylov, T. L. Kononenko, P. A. Smirnov, R. A. Tigranyan, N. F. Kalita, A. G. Melkonyan

Institute on Standardization and Control of Drugs, Ministry of Public Health of the USSR, Moscow

Development of hypoglycemia, a slight decrease in concentration of glucagon in blood as well as increase in activity of malate- and glucose-6-phosphate dehydrogenases in liver cytosol were detected in rats injected subcutaneously with nicotinamide at a dose of 31.25 mg/kg 6 hrs before decapitation. Increase of the single dose up to 125 mg/kg caused hypoglycemia, distinct increase in concentration of insulin and glucagon in blood plasma simultaneously with a pronounced inhibition of the enzymatic activity in liver tissue. Effect of nicotinamide on carbohydrate metabolism appears to have a dissimilar character depending on the drug dose: its small doses accelerated utilization and oxidation of glucose but did not affect the secretion of insulin and glucagon.