

R. G. BOROYAN, I. A. GHAZARIAN, M. S. ROSTOMIAN
THE COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE SPECIFIC EFFECT OF
DIGOXIN IN DIFFERENT MEDICINAL FORMS

The ECG study of rabbitis was conducted after peroral, intravenous and rectal administrations of digoxin on the background of control animals. It was established that digoxin had an expressed negative chronotropic effect on the heart of the intact animals in all medicinal forms, but the speed and degree of the influence depended on the way of the administration. The suppositories with digoxin by their specific action are equal to the tablets but are less toxic, thus their clinical value is higher.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин В. А., Грошовый Т. А., Пешехонова Л. Л. и др. В кн.: Создание, исследование и комплексное использование лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Всесоюзная конференция (тез. докл.). Тбилиси, 1982, с. 22.
2. Пешехонова Л. Л. Автореф. дис. канд. М., 1980.
3. Belz G. G., Erbel R. In: Cardiac Glycosides. Springer-Verlag, 1978, 254.
4. Grahame-Smith D. G., Aronson J. K. In: Cardiac Glycosides. Springer-Verlag, 1978, 242.
5. Hoeschen R., Guddy T. Amer. J. Cardiol., 1975, 35, 469.

УДК 616.37—002:616.36:599.323

Э. З. АРУСТАМЯН

АКТИВНОСТЬ ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Изучена активность глутаматдегидрогеназы в реакциях окислительного дезаминирования глутаминовой и восстановительного аминирования α -кетоглutarовой кислот в митохондриальной, микросомальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс в норме и при экспериментальном панкреатите. Показано, что при данной патологии происходит снижение активности глутаматдегидрогеназы в митохондриальной фракции клеток печени, а также имеет место передислокация активности фермента между субклеточными фракциями.

Глутаматдегидрогеназа (ГДГ; КФ 1.4.1.3.) относится к группе органоспецифических ферментов печени. Она хорошо изучена у человека и лабораторных животных не только в норме, но и при различных формах поражения печени—вирусном и токсическом гепатитах [6, 7], циррозе печени [5], желчевыводящих путей [3, 4]. Причем повышение активности фермента в крови некоторыми исследователями [6] предлагается в качестве дифференциально-диагностического теста различного генеза поражения печени. Учитывая анатомическую и физиологическую связь поджелудочной железы и печени, можно ожидать, что воспалительно-деструктивные поражения поджелудочной железы, в первую очередь, должны отразиться на деятельности печени. Изучение различных параметров углеводного, белкового, жира-липидного обмена печени, а также его энергетического режима показало

[1], что при поражении поджелудочной железы имеют место существенные нарушения основных обменных функций органа.

Между тем многие вопросы, связанные с изучением метаболизма белков и аминокислот, при этом остаются далеко не решенными. Учитывая, что катализируемая ГДГ реакция служит связывающим звеном между белковым и углеводным обменом, а также ее важную физиологическую роль в процессах энергообразования, мы задались целью изучить активность данного фермента в митохондриальной фракции, а также его распределение между субклеточными структурами при остром экспериментальном панкреатите.

Материал и методы

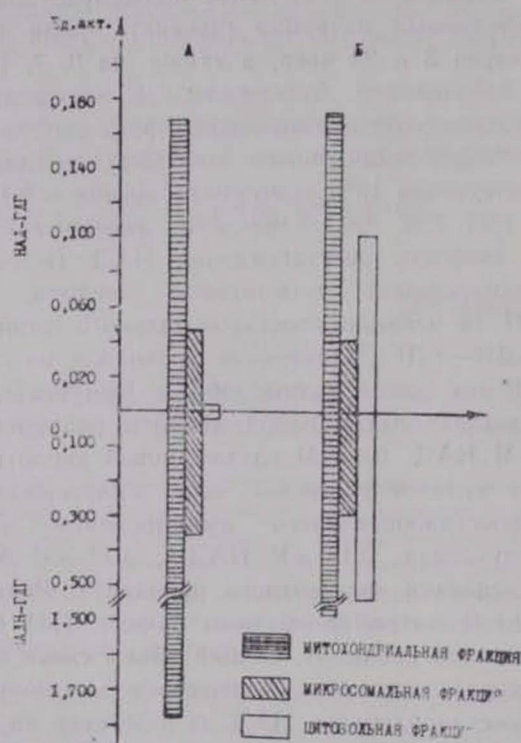
Работа выполнена на 170 белых крысах массой 200—250 г. Острый субтотальный геморрагический панкреонекроз вызывали путем охлаждения селезеночного сегмента поджелудочной железы хлорэтилом [2]. Исследуемый материал (печень) брали после декапитации животного через 3 и 24 часа, а также на 3, 7, 14 и 30-е сутки после индукции заболевания. Активность ГДГ определяли в митохондриальной, микросомальной и цитозольной фракциях ткани печени, полученных путем дифференциального центрифугирования при 12000 g и 105000 g соответственно 15% гомогената органа в 0,1 М натрий-фосфатном буфере (рН 7,8). Об активности фермента судили по двум параметрам—по скорости восстановления НАД (в реакции окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты, НАД—ГДГ) и окисления НАДН (в реакции восстановительного аминирования α -кетоглутарата, НАДН—ГДГ). Измерение проводили на спектрофотометре Спекорд М-40 при длине волны 340 нм. При реакции окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты реакционная смесь содержала: 0,28 мМ НАД; 0,5 мМ глутаминовой кислоты; 1 мМ АДФ; 0,5 мл суспензии митохондриальной или микросомальной фракции. При реакции восстановительного аминирования α -кетоглутарата: 0,33 мМ α -кетоглутарата; 0,13 мМ НАДН; 3,32 мМ NH_4Cl ; 0,67 мМ АДФ; 0,05 мл суспензии ферментного препарата. Реакционная смесь готовилась на 0,1 М натрий-фосфатном буфере (рН 8,9 и 7,8 соответственно для каждой реакции). Общий объем смеси составлял 3 мл. Активность фермента выражали количеством микромолей окисленного НАДН или восстановленного НАД за 1 минуту на 1 г ткани. Определение активности ГДГ проводили у интактных, ложнооперированных (скользящий контроль), а также у животных в динамике острого экспериментального (субтотального) панкреатита.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов, приведенных в табл., показал, что острый экспериментальный панкреатит сопровождается существенным снижением активности ГДГ в реакции окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты в митохондриальной фракции клеток печени, что особенно заметно проявляется на 3 и 30-й дни заболевания (почти в

1,5 раза). Снижение активности фермента, хотя и незначительное, но достоверное, наблюдается уже через 3 часа после начала заболевания.

Активность ГДГ в реакции восстановительного аминирования α -кетоглутаровой кислоты снижается во всех исследуемых сроках, но более выражено на 3 и 7-е сутки. Полученные результаты показали, что при развитии острого панкреатита происходит снижение активности как НАД—ГДГ, так и НАДН—ГДГ в митохондриальной фракции клеток печени. Однако эти разнонаправленные реакции страдают неодинаково. Сравнительно меньше страдает реакция окислительного деаминирования глутаминовой кислоты, которая ведет к образованию α -кетоглутаровой кислоты (субстрата цикла Кребса) и НАДН—основного генератора и переносчика электронов, приводящих к синтезу АТФ, т. е. реакция, направленная на поддержание энергетического баланса клетки.



Активность ГДГ в митохондриальной, микросомальной и цитозольной фракциях клеток ткани печени в норме и через 24 часа после индукции острого экспериментального панкреонекроза. А—норма, Б—панкреатит.

Результаты, полученные по исследованию распределения активности ГДГ в субклеточных фракциях, показали (рис.), что в норме микросомальная НАД—ГДГ и НАДН—ГДГ менее активны, чем соответствующие митохондриальные ферменты (в 4 и 5 раз соответственно), что в полной мере соответствует данным литературы. В цитозоле в норме активность незначительна или вовсе не выявлялась. В

Активность ГДГ в реакциях окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты ($\mu\text{моль НАД/г сырой массы/мин}$) и восстановительного аминирования α -кетоглутарата ($\mu\text{моль НАДН/г сырой массы/мин}$) в митохондриальной фракции ткани печени в динамике острого экспериментального панкреатита

Реакция	Контроль	Сроки наблюдения								
		3 часа		24 часа		72 часа		7 дней	14 дней	30 дней
		А	Б	А	Б	А	Б	Б	Б	Б
НАД-ГДГ	0,155±0,006 (32)	0,152±0,013 (16)	0,128±0,010* (15)	0,171±0,016 (14)	0,141±0,012 (12)	0,157±0,007 (16)	0,093±0,011** (12)	0,134±0,012 (14)	0,135±0,007* (12)	0,119±0,008* (15)
НАДН-ГДГ	1,435±0,084 (32)	1,219±0,127 (16)	0,842±0,081** (16)	1,241±0,158 (12)	0,974±0,098* (12)	1,313±0,070 (16)	0,514±0,034** (12)	0,564±0,059* (14)	0,753±0,037* (12)	0,748±0,025* (32)

Примечание. А—ложная операция, Б—панкреатит; в скобках—число животных;

*—достоверность различий с показателями в контроле, +— между группами.

стадии паренхимного панкреонекроза происходило резкое повышение активности как НАД—ГДГ, так и НАДН—ГДГ в цитозольной фракции ткани печени, что составляет 60 и 30% (соответственно) от контрольной величины активности в митохондриях. Изменения активности ГДГ в цитозольной фракции не сопровождались заметным снижением в митохондриальной и микросомальной фракциях клеток печени. Если рассмотреть суммарную активность ГДГ (т. е. МХ+МС+ЦЗ), то при панкреонекрозе в печени активность НАД—ГДГ составляет 0,31 против 0,219 ед/г в норме, а активность НАДН—ГДГ—2,311 против 2,148 ед/г в контроле. Приведенные данные показывают, что при панкреонекрозе наблюдается значительная активация ГДГ в цитозольной фракции. Вероятно, такая активация в печени цитоплазматической ГДГ при панкреонекрозе необходима для активации биосинтетических процессов, включая и процессы глюконеогенеза и гликолиза, и имеет компенсаторное значение.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что развитие острого экспериментального панкреатита в целом сопровождается продолжительным снижением активности митохондриальной ГДГ, особенно НАДН—ГДГ. В то же время в фазе паренхимного панкреонекроза происходят заметные изменения передислокации активности ГДГ между субклеточными структурами, выражающиеся резким повышением ее в цитозольной фракции, что обеспечивает высокий уровень суммарной активности ГДГ в печени.

ЦНИЛ Ереванского ГИУВ

Поступила 14/II 1989 г.

Է. Չ. ԱՐՈՒՍՏԱՄԻԱՆ

ԳԼՈՒՏԱՄԱՏԴԵՀԻԴՐՈԳԵՆԱԶԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՈՒՄ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵՆԵԶԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ուսումնասիրված է գլուտամատդեհիդրոգենազի ակտիվությունը գլուտամինաթթվի օքսիդացիոն դեամինացման և α -կետոգլուտարաթթվի վերականգնված ամինացման ռեակցիաներում առնետների լյարդի հյուսվածքի միտոքոնդրիալ, միկրոսոմալ և ցիտոպլազմատիկ ֆրակցիաներում փոքրաքանակի պանկրեատիտի ժամանակ: Յույց է տրված, որ տվյալ պայմանների ժամանակ լյարդի հյուսվածքում տեղի է ունենում գլուտամատդեհիդրոգենազի ակտիվության իջեցում միտոքոնդրիալ ֆրակցիաներում, ինչպես նաև ֆերմենտի ակտիվության վերաբաշխում ներքջային ֆրակցիաների միջև:

E. Z. AROUSTAMIAN

THE ACTIVITY OF GLUTAMATE DEHYDROGENASE IN THE RAT'S LIVER TISSUE AT ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

The activity of glutamate dehydrogenase has been studied in reactions of oxidative deamination of glutaminic and reduction amination of α -ketoglutaric acids in mitochondrial, microsomal and cytoplasmic fractions of the rat's liver cells in the norm and experimental pancreatitis. It

is shown that at this pathology the decrease of glutamate dehydrogenase activity takes place in mitochondrial fraction of the liver cells. The redistribution of the activity of this ferment in the subcellular fractions is observed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Буянов В. М., Огнев Ю. В. Острый панкреатит. М., 1983.
2. Симаворян П. С. Труды Ереванского института усовершенствования врачей, 1972, вып. 5, с. 66.
3. Трахтенгеру М. И., Голиков П. П. Тер. архив, 1981, 53, с. 91.
4. Ellis G., Goldlerg D. M. et al. Amer. J. Clin. Pathology, 1978, 70, 2, 248.
5. Mills P. R. et al. Brit. Med. J., 1981, 283, 9, 754.
6. Möhr J. R. et al. Enzyme, 1971, 12, 99.
7. Tetsuya M. et al. Compar. Biochem. Physiol., 1986, 85B, 2, 393.

УДК 616.1:599.323

А. Р. ЕГИАЗАРЯН

ДЕЙСТВИЕ ДЕСМЕДИФАМА И ФЕНМЕДИФАМА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ БЕЛЫХ КРЫС В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Изучалось действие десмедифама и фенмедифама на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и обменные процессы в миокарде белых крыс в хроническом эксперименте. Установлено, что при энтеральном и ингаляционном воздействии десмедифам и фенмедифам вызывают ряд сдвигов со стороны показателей ЭКГ и интегральной реографии, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в сельском хозяйстве используются различные химические средства защиты растений. К числу применяемых гербицидов для борьбы с сорняками в посевах свеклы относятся десмедифам и фенмедифам, представляющие собой алкиловые эфиры арилкарбаминовой кислоты. Возможности контакта с этими веществами лиц, занятых на производстве и в сельском хозяйстве, неуклонно растут. В этих условиях гигиеническое нормирование вышеуказанных веществ в объектах окружающей среды—воздухе рабочей зоны и воде водоемов становится актуальной задачей. Ранее проведенными исследованиями [1, 3—5] нами установлены параметры токсичности и опасности десмедифама и фенмедифама, выявлены характер и направленность их действия на организм в целом и на отдельные органы и системы. На основании проведенных исследований Минздравом СССР утверждены следующие предельно допустимые концентрации этих соединений в воздухе рабочей зоны и водоемах: для десмедифама— 1 мг/м^3 и 5 мг/л , а для фенмедифама— 2 мг/м^3 и 2 мг/л соответственно.

В настоящем сообщении изложены результаты экспериментальных исследований по изучению влияния десмедифама и фенмедифама на