



Биол. журн. Армении, 4 (63), 2011

ВЛИЯНИЕ ЛИТИЕВЫХ СОЛЕЙ ГИДРОКСИ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ НА ПРОЦЕСС СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В МОЗГУ И ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС В ОПЫТАХ *IN VITRO*

К.Г. КАРАГЕЗЯН, О.М. АМИРХАНИЯН, С.А. КАЗАРЯН,
С.С. ОВАКИМЯН, К.П. ГРИГОРЯН, Г.А. ГЮЛЬБУДАГЯН

Научно-технологический Центр органической и фармацевтической химии НАН РА

Результаты исследований антиоксидантной роли различных концентраций литиевых солей гидроксид- и серосодержащих аминокислот в процессе перекисного окисления липидов в гомогенатах головного мозга и печени показывают, что в процессе подавления свободнорадикального окисления липидов, помимо определенных концентраций ионов лития, действуют также анионы – аминокислотные остатки.

*Свободнорадикальное окисление – малоновый диальдегид – перекисное
окисление липидов – антиокислительная активность*

Ուսումնասիրվել է գլխուղեղի և լյարդի հոմոգենատներում ընթացող լիպիդների ազատ ռադիկալային օքսիդացման գործընթացներում հիդրօքսի- և ծծումբ պարունակող ամինաթթուների տարբեր կոնցենտրացիաների հակաօքսիդանտային դերը: Ցույց է տրվել, որ լիպիդների ազատ օքսիդացման գործընթացները ճնշելու գործում բացի լիթիումի իոնների որոշակի կոնցենտրացիաներից դեր ունեն նաև անիոնները՝ ամինաթթվային մնացորդները:

*Ազատ ռադիկալային օքսիդացում – մալոնային երկալդեհիդ – լիպիդային
պերօքսիդացում – հակաօքսիդանտային ակտիվություն*

The antioxidant properties of different concentrations of hydroxi- and sulfurcontaining lithium salts of amineacids on lipid peroxidation processes in the brain and liver homogenates were studied. It was shown that in inhibition of free radical peroxidation processes the anions-residues of amineacids play an important role.

Free radical peroxidation - malonyl dialdehyd - lipid peroxidation - antioxidant activity

Известно о широком спектре действий лития на растительные и животные организмы с модификацией процессов развития у одних и изменениями эндокринных функций, а также активности ферментов у других при различной степени их выраженности [14,15]. В последнее время появились сообщения о норматимических препаратах лития [1] как соединений, обладающих способностью регулировать и нормализовать аффективные расстройства, оказывая тем самым положительное действие не только при депрессивных состояниях организма, но и при его психических расстройствах [12, 13, 16-18]. В психотерапевтической практике используется литий в виде различных солей: карбоната, гидрохлорида, бензоата, никотината и др.,

при наибольшем распространении первого из них, однако не вполне удовлетворяющего клиницистов из-за нерастворимости в воде и следовательно исключающего возможность его парентерального применения.

Вместе с тем отмечается тенденция к использованию в качестве фармакологических средств веществ, принимающих участие в регуляции физиологических функций, таких, например, как производные γ -аминомасляной кислоты, γ -оксимасляной кислоты, литиевые соли N-бензоил-глицина, β -аланин [4-8] и особенно литий оксibuтират [9-11], приводящий к расстройству процесса гликогенолиза в печени, развитию гипергликемии и нарушению процессов окисления глюкозы. Установлено также кумулирующее действие γ -оксимасляной кислоты на ионы лития в отличие от карбоната и хлорида лития с усилением его транспорта и накопления, особенно в головном мозге.

Вышеизложенное исключает значение оксibuтерата лития как единственного лекарственного средства среди его различных солей, в котором действующим началом является не только ион лития, но и анион – оксibuтират, придающий ему качественно новые отличительные особенности. В связи с отмеченным особый интерес представляют литиевые соли природных аминокислот в составе пептидов, информация по физиологической и биохимической роли которых по сей день остается дискуссионной, что и послужило основанием к конкретизации предмета наших специальных исследований по выявлению и изучению в деталях особенностей антиоксидантного действия литиевых солей нижеуказанных природных аминокислот на процесс свободнорадикального окисления липидов (СРО) в гомогенатах головного мозга и печени белых крыс в опытах *in vitro*. С отмеченной целью были отобраны литиевые соли гидроксид- и серосодержащих природных аминокислот, впервые синтезированные в Институте тонкой органической химии НАН РА, в виде литиевых солей L-серина, L-треонина, L-метионина, L-цистеина, цистина, таурина и цистеиновой кислоты.

Материал и методика. Исследования проводились на 10 беспородных белых крысах-самцах, массой 200-220 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. Животных обезглавливали под легким эфирным наркозом, изолированные головной мозг и печень промывались физраствором, очищались от кровеносных сосудов и гомогенизировались в трис-HCl буфере (pH=7,4). Количественное определение малонового диальдегида (МДА) как конечного продукта СРО липидов производилось спектрофотометрически [2,3]. Об антиокислительной активности (АОА) исследованных соединений судили по их способности тормозить перекисное окисление липидов (ПОЛ). Инициирование СРО липидов проводилось добавлением к 10%-ным гомогенатам мозга и печени соли Мора, приготовленной на трис-HCl буфере (pH=7,4). АОА препаратов определяли в неферментативной аскорбатзависимой системе процентным изменением количества МДА в опытных пробах по сравнению с контрольными из расчета на 1 г предварительно определенного количества белка [19].

Результаты и обсуждение. В наших опытах исследуемые соединения использовались в концентрациях, равных 0,01 М и 0,001 М. Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что из гидроксидсодержащих литиевых солей наибольшей АОА в мозговой ткани обладает таковая треонина, тормозящая ПОЛ на 30,6 % по сравнению с контролем и оказывающаяся в 2 раза сильнее, чем литиевая соль серина.

Среди серосодержащих литиевых солей аминокислот наибольшим антиоксидантным свойством, составляющим 35,0 %, обладает литиевая соль L-метионина. Снижение уровня МДА под действием литиевых солей цистина, таурина, цистеина и цистеиновой кислоты колеблется в пределах 21,0-26,0 %, свидетельствуя тем самым об их относительно слабом подавляющем действии на процесс СРО липидов.

Табл. 1. Влияние литиевых солей гидроксид- и серосодержащих аминокислот в концентрации 0,01 М на содержание МДА (нМ/мг белка) в мозгу белых крыс в опытах *in vitro*

№/№	Наименование соединений	Контроль (n=10)	Опыт (n=10)	% разницы от контроля
1.	Литиевая соль L-серина	6,25±0,16	5,30±0,14	-15,2 P>0,25
2.	Литиевая соль L-треонина	-//-	4,33±0,10	-30,6 P<0,001
3.	Литиевая соль таурина	-//-	4,60±0,12	-26,4 P<0,002
4.	Литиевая соль L-метионина	-//-	4,06±0,11	-35,0 P<0,001
5.	Литиевая соль L-цистеина	-//-	4,62±0,12	-26,1 P<0,002
6.	Дилитиевая соль цистина	-//-	4,91±0,13	-21,3 P<0,002
7.	Дилитиевая соль цистеиновой кислоты	-//-	4,63±0,12	-26,0 P<0,002

Проведение сравнительной оценки антиоксидантной активности под действием вышеуказанных соединений на уровне гомогенатов мозговой и печеночной тканей позволяет заключить об односторонности ее в обоих случаях с несколько большей степенью выраженности в последней (табл. 2).

Табл. 2. Влияние литиевых солей гидроксид- и серосодержащих аминокислот в концентрации 0,01 М на содержание МДА (нМ/мг белка) в печени белых крыс в опытах *in vitro*

№/№	Наименование соединений	Контроль (n=10)	Опыт (n=10)	% разницы от контроля
1.	Литиевая соль L-серина	5,36±0,20	4,46±0,18	-16,7 P>0,25
2.	Литиевая соль L-треонина	-//-	3,59±0,16	-33,2 P<0,001
3.	Литиевая соль таурина	-//-	3,71±0,15	-30,7 P<0,001
4.	Литиевая соль L-метионина	-//-	3,85±0,15	-28,2 P<0,001
5.	Литиевая соль L-цистеина	-//-	3,62±0,14	-32,5 P<0,001
6.	Дилитиевая соль цистина	-//-	3,81±0,16	-28,9 P<0,001
7.	Дилитиевая соль цистеиновой кислоты	-//-	4,88±0,18	-23,8 P<0,002

Среди серосодержащих литиевых солей аминокислот наибольшую антиоксидантную активность в печеночном гомогенате проявляет литиевая соль цистеина в виде понижения содержания МДА на 32,5 % по отношению к контролю, далее следуют эффекты литиевых солей таурина, метионина и дилитиевых солей цистина и цистеиновой кислоты. Известно, что степень стимулирующего действия лития на отдельные стороны функциональной активности организма (развитие, эндокринные функции, активность ферментов в различных системах и т.д.) находится в прямой зависимости от его конкретной концентрации, что и послужило основанием к изучению колебаний в интенсивности течения процессов ПОЛ при использовании малых доз (0,001 М) литиевых солей испытываемых природных аминокислот.

Согласно данным табл. 3, воздействие на мозговой гомогенат десятикратно сниженных концентраций испытанных литиевых солей аминокислот также характеризуется подавлением ПОЛ, только в относительно меньшей степени. Примечательна при этом наибольшая степень антиокислительной активности, проявившаяся под действием дилитиевой соли цистеиновой кислоты (21,5 %), а среди гидроксиаминокислот приоритетным оказывается литиевая соль треонина.

Табл. 3. Влияние литиевых солей гидрокси- и серосодержащих аминокислот в концентрации 0,001 М на содержание МДА (нМ/мг белка) в мозгу белых крыс в опытах in vitro

№/№	Наименование соединений	Контроль (n=9)	Опыт (n=9)	% разницы от контроля
1.	Литиевая соль L-серина	6,74±0,18	6,08±0,16	-9,7 P>0,5
2.	Литиевая соль L-треонина	-/-	5,48±0,14	-18,7 P<0,01
3.	Литиевая соль таурина	-/-	5,89±0,17	-12,6 P=0,02
4.	Литиевая соль L-метионина	-/-	5,59±0,15	-17,0 P<0,02
5.	Литиевая соль L-цистеина	-/-	5,41±0,14	-19,7 P<0,01
6.	Дилитиевая соль цистина	-/-	5,54±0,15	-17,8 P=0,01
7.	Дилитиевая соль цистеиновой кислоты	-/-	5,29±0,12	-21,5 P<0,01

Табл. 4. Влияние литиевых солей гидрокси- и серосодержащих аминокислот в концентрации 0,001 М на содержание МДА (нМ/мг белка) в печени белых крыс в опытах in vitro

№/№	Наименование соединений	Контроль (n=9)	Опыт (n=9)	% разницы от контроля
1.	Литиевая соль L-серина	5,45±0,22	5,02±0,18	-7,9 P>0,5
2.	Литиевая соль L-треонина	-/-	4,23±0,15	-22,4 P<0,02
3.	Литиевая соль таурина	-/-	4,57±0,17	-16,1 P<0,25
4.	Литиевая соль L-метионина	-/-	4,49±0,16	-17,6 P<0,02
5.	Литиевая соль L-цистеина	-/-	4,03±0,12	-26,0 P<0,01
6.	Дилитиевая соль цистина	-/-	4,24±0,14	-22,2 P<0,02
7.	Дилитиевая соль цистеиновой кислоты	-/-	4,28±0,15	-21,5 P<0,02

В отличие от результатов, установленных на гомогенатах головного мозга, процесс СРО в печеночном гомогенате под действием исследуемых литиевых солей вышеуказанных аминокислот ингибируется в большей степени, особенно под действием литиевой соли цистеина, как это отмечалось и на примере мозговой ткани. Из оксикислот значительную АОО проявляет литиевая соль треонина.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение об антиокислительной активности литиевых солей гидрокси- и серосодержащих аминокислот в мозгу и печени и более интенсивно протекающем процессе в печеночной ткани. Установлено также, что в процессе подавления СРО липидов, помимо конкретной концентрации ионов лития, важное значение отводится и анионам в виде аминокислотных остатков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аврутский Г.Я.* В кн.: Всесоюзный симпозиум "Коррекция острых невротических состояний с помощью оксибутирата лития" "Тезисы докладов", М, 5-7, 1983.
2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах., М., Наука, 1972.
3. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В.* Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНТИ., 29, с. 126-130. 1991.
4. *Казарян С.А., Пароникян Р.Г., Агаронян А.С., Самвелян В.М., Гевондян А.И., Григорян К.П.* Синтез и противосудорожная активность N-бензоил-алифатических аминокислот и их солей. Хим-фарм. ж., 35, 2, с. 7-8, 2001.
5. *Лабори А.* Регуляция обменных процессов, М., с. 236-251, 1970.
6. *Любимов Б.И., Толкачева Н.С., Островская Р.У.* Фармакол. и токсикол., 3, с. 273-276, 1980.
7. *Любимов Б.И., Яворский А.Н.* Новые лекарственные препараты (экспресс – информация ВНИИМИ), 1, с. 10-13, 1982.
8. *Максимов Г.А., Синицин Л.Н., Белякова В.А.* В кн. "Коррекция острых невротических состояний с помощью оксибутирата лития", М., с. 72-74, 1983.
9. *Пентюк А.А.* О механизме действия солей лития на энергетический обмен. Автореф. дисс. канд. мед. наук., М, 1980.
10. *Шолохов В.М.* Влияние препаратов лития на окислительный обмен. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1975.
11. *Шолохов В.М.* в кн.: Всесоюзный симпозиум "Коррекция острых невротических состояний с помощью оксибутирата лития". М, с. 64-66, 1983.
12. *Baastrop P.C., Schou M.* Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. Archives of General Psychiatry, 16, pp. 162-172, 1967.
13. *Berghufer A., Kossmann B., Myller Oerlinghausen B.* Cours of illness and pattern of recurrences in patients with effective disorders during long-term lithium prophylaxis: A retrospective analysis over 15 years. Acta/Psichiatri. Scand., 93, pp. 349-354, 1996.
14. *Cade J.F.J.* Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Medical J. of Australia., 2, pp. 349-352, 1949.
15. *Cade J.F.J.* The anticonvulsant properties of creatinine. Medical J. of Australia, 2, pp. 621-623, 1947.
16. *Coppen A.* Depression as a lethal disease. Preventium strategies. J Clin. Psychiatry, 55, pp. 37-45, 1994.
17. *Coppen A., Noguera R., Bailey J., Burns B.H., Swani M.S., Hare E.H., Gardner R., Maggs R.* Prophylactic lithium in affective disorders. Lancet., 2, pp. 275-279, 1971.
18. *Guskott R., Taylor L.* Lithium prophylaxis in recurrent effective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. Br. J. Psychiatry., 164, pp. 741-746, 1994.
19. *Lowry D.H., Razenbough N.J., Farr A.L., Rohdall R.J.* Protein measurement with the folin phenol reagent . J. Biol. Chem., 193, pp. 265-269, 1951.

Поступила 31.08.2011