

THE NEW NATIVE CONFERMENT PREPARATION COBAMAMID
FOR THE METABOLIC CORRECTION OF EXPERIMENTAL
CARDIOMYOPATHY

In application of comabid conferment (cobamamid) in animals with experimental cardiomyopathy it has been established the expressed anabolic effect of the preparation. The corrigating effect of the preparation on the magistral ways of biologic peroxidation in the cardiac muscle has been found out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Астахова Т. А., Кайнова А. С., Мазнева Л. М. и др. Тер. архив, 1983, 2, с. 109.
2. Борисова М. А., Овчаренко Н. И., Спахов А. С. Лаб. дело, 1975, 12, с. 35.
3. Борисова М. А., Овчаренко Н. И., Кайд Ф. М., Шпак С. И. Лаб. дело. 1983, 5, с. 26.
4. Колотилова А. И., Глушанков Е. П. Витамины (химия, биология и физиологическая роль). Л., 1976, с. 123.
5. Коферменты (под ред. В. А. Яковлева). М., 1973.
6. Лакин Г. Ф. Биометрия (учебное пособие для биолог. спец. вузов). М., 1980.
7. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. М., 1962.
8. Поспелова Р. А. Автореф. дис. канд. М., 1967.
9. Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия (пер. с англ.). М., 1983, с. 77.
10. Хехт А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы (пер. с нем.). М., 1975, с. 502.
11. Astaldi Y., Verga L. Acta Haemat., 1957, 17, 129.
12. Barker H. A. Ann. Rev. Biochem., 1972, 41, 55.
13. Hogenkamp H. P. C. Ann. Rev. Biochem., 1968, 37, 225.

УДК 616.37—002.1—08

Д. А. ГЕВОРКЯН, К. А. АКОПЯН, И. Л. СААКЯН, Э. З. АРУСТАМЯН

РАЗВЕТВЛЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ
АМИНОТРАСФЕРАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Установлено, что процесс формирования панкреонекроза у крыс сопровождается значительными изменениями в содержании свободных форм лейцина, изолейцина, валина и в активности аминотрасферазы разветвленных аминокислот в ткани поджелудочной железы и в плазме крови. Показано корригирующее влияние тиосульфата натрия на некоторые изучаемые показатели, в частности содержание валина. Обсуждается значение этих изменений в процессах повреждения и восстановления поджелудочной железы.

Разветвленные аминокислоты—лейцин, изолейцин, валин—единственные незаменимые аминокислоты, которые главным образом метаболизируются вне печени [5]. После поступления в организм они в основном используются для синтеза белка или же утилизируются разными путями, являясь: лейцин—кетогенной аминокислотой, валин—глюкогенной, а изолейцин—и кетогенной, и глюкогенной. Различны и выполняемые ими функции в организме [3, 4, 7, 8]. Однако их распад

начинается с общей реакции трансминирования, катализируемой одним ферментом—трансаминазой разветвленных аминокислот, обладающей групповой специфичностью и регулирующей их концентрации в клетке в зависимости от конкретных потребностей в той или другой аминокислоте. Аминотрансфераза разветвленных аминокислот имеет особенно высокую активность в ткани поджелудочной железы, обусловленную, по-видимому, тем, что эти аминокислоты или их метаболиты могут иметь специфическую функцию, связанную, например, с высвобождением инсулина из β -клеток островков Лангерганса [6]. Следовательно, параллельное изучение количественных сдвигов разветвленных аминокислот и активности соответствующих аминотрансфераз в ткани поджелудочной железы и в плазме крови представляет определенный интерес для выяснения их роли в патохимических механизмах повреждения ткани поджелудочной железы, развития острого панкреатита, а также для выявления биохимических механизмов адаптации и компенсации. Изучению данного вопроса посвящена настоящая статья.

Материал и методы

Опыты по определению аминокислот поставлены на 105 белых крысах-самках массой 180—220 г. Острый геморрагический (субтотальный) панкреонекроз вызывали путем охлаждения селезеночного сегмента поджелудочной железы хлорэтилом [2]. Исследуемый материал—плазму крови, перитонеальный выпот (при наличии его) и ткань поджелудочной железы брали у крыс после их декапитации в различные сроки—через 3 и 24 часа после индукции заболевания. Свободные формы лейцина, валина, изолейцина в образцах получены после осаждения белков сульфосалициловой кислотой общепринятым методом. Анализ проведен на автоматическом аминокислотном анализаторе ААА-339.

Опыты по определению активности аминотрансферазы разветвленных аминокислот поставлены на 35 крысах. Активность лейцин-, валин-, изолейцинаминотрансферазы (ЛАТ, ВАТ, ИЛАТ) определялась при панкреонекрозе через 24 часа в цитоплазматической фракции клеток поджелудочной железы, в сыворотке крови и перитонеальном выпоте по ранее описанному нами методу [1].

Результаты и обсуждение

В селезеночном (поврежденном) сегменте поджелудочной железы в стадии геморрагического панкреатита (спустя 3 ч.) наблюдается повышение содержания лейцина, валина, изолейцина по сравнению с контролем (в 2,1, 2,2 и 4,4 раза соответственно), а к 24-му часу (стадия паренхимного некроза) их уровень (за исключением изолейцина) снижается, однако остается выше контрольных величин (рис. 1). Более выраженные изменения наблюдаются в дуоденальном (неповрежденном) сегменте поджелудочной железы. Здесь в стадии геморрагического панкреатита содержание лейцина по сравнению с контролем повышено в 3,4, валина—в 3,2, изолейцина—3,7 раза и более, а в ста-

дии паренхимного некроза—в 2,2, 2,4 и 2,4 раза соответственно. В плазме крови содержание изученных аминокислот при панкреонекрозе особых изменений не претерпевает, кроме небольшого повышения количества валина через 3 часа (рис. 2). Однако все три аминокислоты в достаточно высоких количествах появляются в перитонеальном выпоге как в фазе геморрагического панкреатита, так и паренхимного некроза.

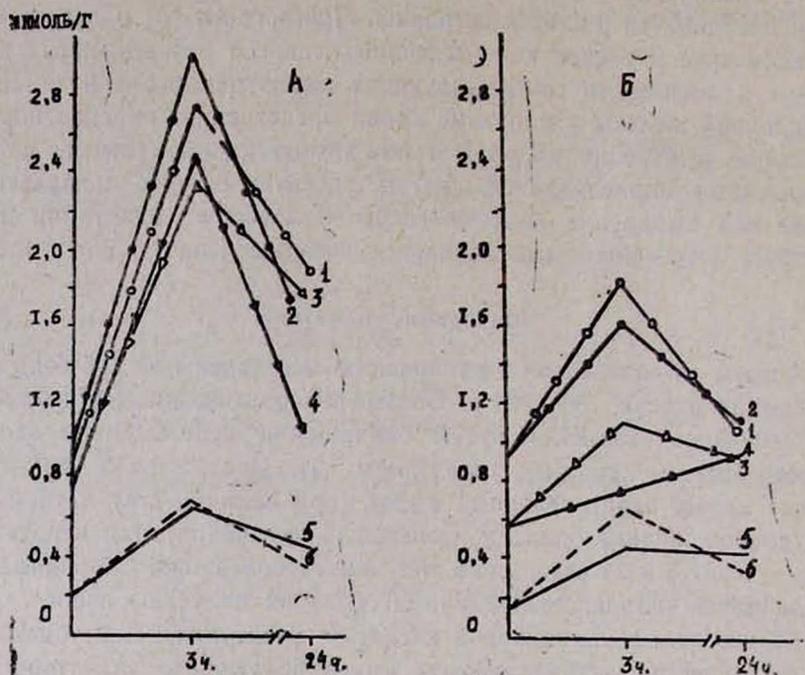


Рис. 1. Содержание лейцина, валина, изолейцина (мкмоль/г сухой ткани) в ткани поджелудочной железы при остром панкреатите и его лечении тиосульфатом натрия. А—в дуоденальном, Б—в селезеночном сегменте. 1—лейцин до лечения, 2—после лечения; 3—валин до лечения, 4—после лечения; 5—изолейцин до лечения, 6—после лечения.

У ложнооперированных крыс в ткани поджелудочной железы спустя 3 часа также наблюдается резкое повышение содержания изученных аминокислот (лейцина—в 2, валина—в 2,2, изолейцина—в 5 раз по сравнению с контрольными животными), которое к 24-му часу нормализуется. Данный факт свидетельствует о том, что изучаемые аминокислоты весьма чувствительны к стрессорным воздействиям и изменения, наблюдаемые при остром экспериментальном панкреатите через 3 ч, являются результатом эфир-лапаротомной стресс-реакции.

Следует отметить, что под влиянием тиосульфата натрия вышеописанные изменения лейцина и изолейцина не подвергаются коррекции, однако препарат оказывает существенное корригирующее влияние на содержание валина в дуоденальном сегменте поджелудочной железы в фазе паренхимного некроза.

Как видно на рис. 3 и 4, аминотрансфераза разветвленных аминокислот в ткани поджелудочной железы у интактных крыс проявляет самую высокую активность в отношении лейцина, затем—изолейцина, наименьшую—валина (отношение ЛАТ:ИЛАТ:ВАТ составляет 10:6:4 в селезеночном и 10:5:4 в дуоденальном сегменте). В сыворотке крови наблюдается обратная картина—фермент проявляет наивысшую активность в отношении валина, затем—изолейцина, самую низ-

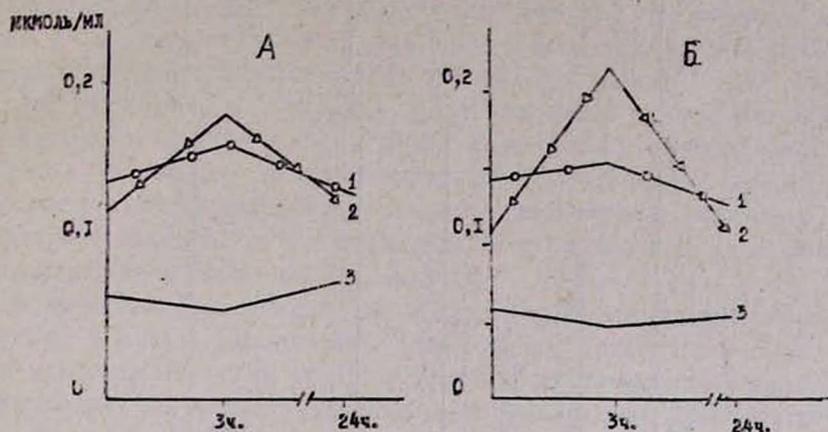


Рис. 2. Содержание лейцина, валина, изолейцина в плазме крови и перитонеальном выпоте (мкмоль/мл) при панкреонекрозе. А—в плазме крови, Б—в перитонеальном выпоте; 1—лейцин, 2—валин, 3—изолейцин.

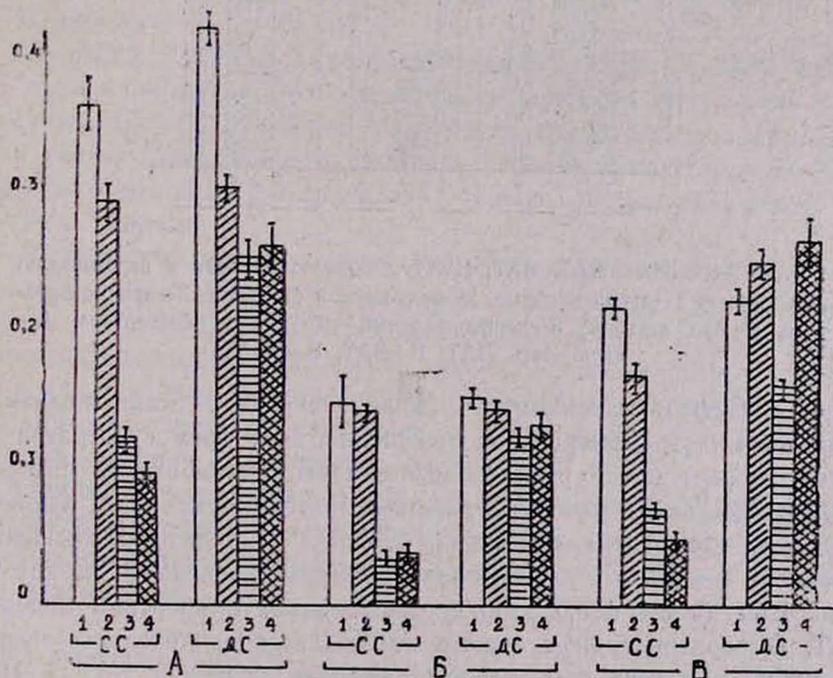


Рис. 3. Активность ЛАТ, ВАТ, ИЛАТ в ткани поджелудочной железы (ед. акт.). 1—норма, 2—ложная операция, 3—панкреатит, 4—лечение; СС—селезеночный, ДС—дуоденальный сегмент; А—активность ЛАТ, Б—

кую—лейцина ($0,271 \pm 0,026$, $0,160 \pm 0,02$, $0,083 \pm 0,007$ $\mu\text{кмоль/мл}$ соответственно). Подобные данные относительно активности этих ферментов в крови получены впервые. Ложная операция спустя 24 ч. особых изменений в активности фермента в ткани поджелудочной железы не вызывает, но значительно повышает активность ВАТ в сыворот-

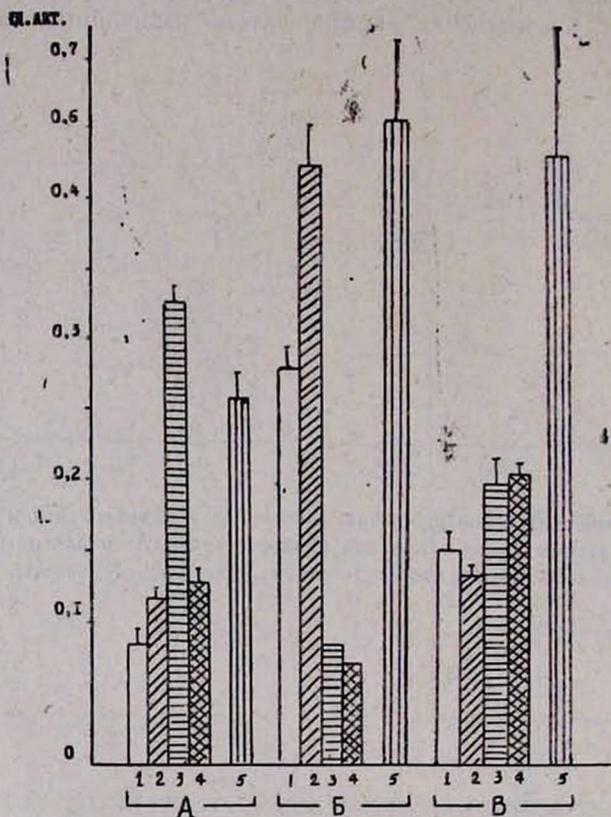


Рис. 4. Активность ЛАТ, ВАТ, ИЛАТ в сыворотке крови и перитонеальном выпоте. 1—кровь в норме, 2—при ложной операции, 3—при панкреатите, 4—при лечении; 5—перитонеальный выпот при панкреатите; А—активность ЛАТ, Б—ВАТ, В—ИЛАТ.

ке крови. В фазе паренхимного панкреонекроза в ткани железы активность аминотрансферазы в отношении всех трех субстратов снижается, причем более резко—в селезеночном сегменте. В сыворотке крови наблюдается разнонаправленность этих изменений, выражающаяся в резком повышении активности ЛАТ (в 4 раза по отношению к интактным и в 3 раза—ложнооперированным животным), резком снижении ВАТ (в 3,5 и 5,5 раза соответственно) и инертном поведении ИЛАТ. В перитонеальном выпоте наблюдается значительное повышение активности всех трех аминотрансфераз, особенно ВАТ и ИЛАТ. Введение тиосульфата натрия приводит к снижению почти до нормального уровня активности ЛАТ в сыворотке крови, а также к повышению (нормализации) активности ИЛАТ в дуоденальном сегменте поджелудочной железы.

Резюмируя вышеизложенное, нужно подчеркнуть, что процесс формирования панкреонекроза характеризуется прогрессирующим снижением активности аминотрансферазы разветвленных аминокислот в условиях некоторого повышения количества соответствующих субстратов в поврежденной ткани. Повышение содержания свободных аминокислот может быть результатом либо подавления процессов их утилизации, либо усиления высвобождения их из связанных форм вследствие протеолиза, о чем свидетельствует снижение содержания общего белка в цитоплазматической фракции клеток данного сегмента при панкреонекрозе (содержание белка при этом составляет $348,8 \pm 20,2$ против $421,8 \pm 8,0$ мг/г в контроле). Развивающийся в селезеночном сегменте паренхимный некроз и цитолиз панкреоцитов сопровождается выбросом фермента—аминотрансферазы разветвленных аминокислот и соответствующих субстратов—лейцина, изолейцина, валина—в кровь и брюшную полость, о чем свидетельствует появление их в большом количестве в перитонеальном выпоте.

В дуоденальном сегменте, не подвергнутом непосредственному воздействию повреждающего агента (где, однако, развивается преходящий меж- и внутриклеточный отек), подавление активности изученных аминотрансфераз и сопутствующее резкое накопление соответствующих аминокислот имеют, по-видимому, компенсаторный характер и направлены на регулирование концентрации последних, необходимых для синтеза белка. Об этом свидетельствует существенное увеличение в белке содержания связанной формы лейцина ($273,0 \pm 15,0$ против $146,0 \pm 8,0$ мкмоль/г в контроле).

Тиосульфат натрия оказывает заметное корригирующее воздействие только на некоторые показатели, в частности на уровень валина. По-видимому, под действием препарата усиливается потребление валина тканью дуоденального сегмента поджелудочной железы (в процессе глюконеогенеза) и происходит большее поглощение его из крови другими тканями.

Разнонаправленность изменений некоторых показателей, наблюдаемых при панкреонекрозе и его лечении тиосульфатом натрия, указывает на различие значения этих аминокислот в процессах повреждения и восстановления поджелудочной железы в зависимости от потребности в них. Об этом свидетельствует и изменение соотношения активности аминотрансферазы разветвленных аминокислот к отдельным субстратам—лейцину, изолейцину, валину.

Особый интерес представляет при панкреонекрозе превалирование изменения в биологических жидкостях (кровь, перитонеальный выпот) содержания валина, что может быть связано с его ролью в межорганной взаимосвязи.

ՀՅՈՒՂԱՎՈՐՎԱԾ ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԻՆԱՏՐԱՆՍՖԵՐԱԶԸ
ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հաստատվել է, որ պանկրեոնեկրոզի ձևավորման պրոցեսն առնետների մոտ ուղեկցվում է ազատ վիճակում գտնվող լեյցինի, իզոլեյցինի, վալինի պարունակության և ճյուղավորված ամինաթթուների ամինատրանսֆերազի ակտիվության նշանակալի փոփոխություններով՝ ինչպես ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքում, այնպես էլ արյան պլազմայում: Ցույց է տրվել որոշ փոփոխությունների վրա նատրիումի թիոսուլֆատի կարգավորիչ ազդեցությունը, հատկապես վալինի փոփոխությունների վրա: Քննարկվում է ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարման և վերականգնման պրոցեսներում այդ փոփոխությունների նշանակությունը:

D. A. GEVORKIAN, K. A. HAKOPIAN, I. L. SAHAKIAN, E. Z. AROUSTAMIAN
THE BRANCHED AMINO ACIDS AND THEIR AMINOTRANSFERASE
IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

It is established that the process of formation of pancreonecrosis in rats is accompanied by significant changes in the content of free forms of leucine, isoleucine, valine and in the activity of ATP-ase of the branched amino acids in the pancreas tissue and blood plasma.

The corrigating effect of sodium thiosulfate on some studied indices, for example the content of valine, is shown. The significance of these changes in the process of the affection and reduction of the pancreas is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Геворкян Д. А., Саакян И. Л., Симаворян П. С., Арустамян Э. З. Лабор. дело, 1986, 3, с. 149.
2. Симаворян П. С. Труды Ереванского института усовершенствования врачей, 1972, вып. 5, с. 66.
3. Fellg P. Ann. Rev. Biochem., 1975, 44, 933.
4. Hagenfeldt L., Eriksson L., Wahren J. Proc. Nutr. Soc., 1983, 42, 3, 497.
5. Schihara A., Noda Ch., Tanaka K. Proc. Int. Symp., Chariston, 1980, N. Y., 1981; 227.
6. Makino M., Minatogawa Y., Okuno E., Kido R. Comp. Biochem. Physiol., 1984, 77B, 1, 175.
7. Smith R., Elia M. Proc. Nutr. Soc., 1983, 42, 473.
8. Tizianello A., Ferrari G., Garibotto G. Proc. Int. Symp., Chariston, 1980, N. Y., 1981, 581.