

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ “НАМАЦИТ” НА ДЕЯКІ ЛАНЦЮГИ ОБМІНУ РЕЧОВИН У СТАРИХ ЩУРІВ

Л. М. Петрунь, Н. В. Сілонова

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, 01601 Київ

Досліджували зміни кислотно-лужного стану, процесів окисдації та пероксидації у старих щурів під впливом препарату “Намацит”. Показано, що згодовування препарату протягом 10 діб викликало компенсацію дихального ацидозу, зменшення процесів пероксидації та підсилення інтенсивності окисних процесів за рахунок загальної ініціації різних ланцюгів обміну речовин.

**Ключові слова:** старіння, препарат “Намацит”, процеси окисдації, пероксидації, дихальний ацидоз.

Одним із проявів старіння організму є втрата в процесі онтогенезу властивості до адаптації. Відбувається окислювальна модифікація білкових молекул [10], яка робить істотний внесок в механізм вільно-радикального пошкодження клітин. Спостерігається недостатнє кисневе забезпечення органів і систем, що веде до розвитку тканинної гіпоксії і патологічних процесів [3,12]. Відомо, що внаслідок метаболічних ушкоджень при старінні істотно збільшується частота розвитку захворювань нервової системи, серцевого м’яза, печінки, шлунка, а також кістково-м’язевої системи [6,7]. Профілактика [8] є особливо актуальною для населення України в зв’язку з несприятливими соціальними та екологічними умовами [4,11].

У результаті багаторічних досліджень, проведених в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України під керівництвом академіка НАН України М. Ф. Гулого, було розроблено комплексний препарат “Намацит” (патент А61 К33/06, 33/10, 33/30, 33/32, Бюл. №3 30.06.98), 1 таблетка якого містить (у г) гидрокарбонат натрію (0,5180), цитрат натрію (0,1657), сульфат магнію (0,0621), сульфат марганцю (0,0021) та сульфат цинку (0,0021). Він добре зарекомендував себе при лікуванні хронічного гепатиту, цирозів печінки різної етіології, а в акушерстві препарат використовується для лікування хронічної гіпоксії, що дає підставу чекати позитивного ефекту при його застосуванні для профілактики і лікування вікових хвороб.

Оскільки в склад препарату входить натрій гідрокарбонат та іони магнію, марганцю та цинку, що посилюють процеси карбоксилювання і тим самим підвищують окислювальні та біосинтетичні процеси в організмі [1], метою нашої роботи було дослідити вплив препарату “Намацит” на кислотно-лужний стан, а також на інтенсивність функціонування процесів пероксидації, окисних процесів та гліколізу у старих щурів.

**Матеріал та методи.** У дослідях використовували щурів-самців лінії Вістар віком 29 міс, яким згодовували “Намацит” із розрахунку 70 мг/мл на 100 г маси тіла протягом 10 діб. Контролем слугували такі самі старі щурі, але без згодовування “Намациту”. Після закінчення експерименту тварин декапітували, відбирали кров та різні тканини.

Кислотно-лужний стан у крові щурів визначали на аналізаторі газів крові фірми *Radelkis* (Угорщина). Перекисне окиснення ліпідів визначали за кількістю утвореного малонового діальдегіду з використанням тіобарбітурової кислоти [9]. Ксантиноксидазну активність у тканині печінки визначали за методом [2], в різних тканинах визначали вміст вільних амінокислот на амінокислотному аналізаторі [16], рівень форміату [13], метаболітів ЦТК та гліколізу [14]; ще в печінці визначали активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МДГ) та ізоцитратдегідрогенази (ІДГ) [15].

Отримані результати статистично опрацьовували з використанням *t*-критерія Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження кислотно-лужного стану у крові старих щурів, що отримували “Намацит”, показало, що препарат викликав сильне підвищення рН крові — з 7,17 до 7,41 (табл. 1). Парціальний тиск кисню та вуглекислоти дещо зменшувався, а рівень загальної вуглекислоти та бікарбонату істинного вірогідно підвищувався. Найбільш показово проявились зміни значень самого наочного показника (зсуву буферних основ) та надлишку лугу (див. табл. 1).

Показники кислотно-лужного стану характеризують фізіологічний стан організму. Тобто, контрольні старі щурі знаходились у стані дихального ацидозу.

Таблиця 1

Вплив препарату “Намацит” на кислотно-лужний стан крові у старих щурів ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль ( $n = 6$ )	Дослід ( $n = 6$ )
pH	7,17 ± 0,03	7,41 ± 0,01*
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	44,48 ± 5,43	42,5 ± 5,0
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	44,06 ± 3,2	40,4 ± 1,8
CO <sub>2 tot</sub> , мекв/л	22,42 ± 0,77	27,64 ± 0,9*
HCO <sub>3</sub> , мекв/л	21,1 ± 0,52	26,4 ± 0,89*
Зсув буферних основ, мекв/л	-8,56 ± 1,84	1,74 ± 0,92*
Надлишок лугу, мекв/л	-6,16 ± 1,3	0,78 ± 0,1*

Примітка (тут і в табл. 2-4): \* —  $P < 0,05$  порівняно з контролем.

Істотне підвищення рН крові та значень зсуву буферних основ при згодовуванні дослідним щурам препарату “Намацит” свідчать про компенсацію дихального ацидозу. Про це свідчить також незначне зниження рСО<sub>2</sub>, вірогідне підвищення рівня тотального СО<sub>2</sub> та істинного бікарбонату (див. табл. 1).

Як відомо, за компенсованого ацидозу зазвичай інтенсифікуються процеси пероксидації. Так, під впливом препарату “Намацит” у печінці старих щурів вірогідно зменшилось (на 68,9 %) окислення ліпідів у порівнянні з контрольними старими тваринами — від (12,35 ± 0,4) пмоль/мг білка до (3,84 ± 0,2) пмоль/мг білка.

Оскільки основним донором вільних радикалів у процесі пероксидації є фермент ксантинооксидаза, то було цікавим визначення її активності. Під впливом препарату “Намацит” активність цього ферменту у старих щурів зменшилась всього на 17,0 % — з (4,12 ± 0,1) мкмоль/(мг·хв) до (3,45 ± 0,04) мкмоль/(мг·хв). Тобто, ми вважаємо, що загальне ПОЛ у старечому організмі підвищувалось за рахунок порушення багатьох ланцюгів обміну речовин у результаті інтенсифікації анаболічних процесів, а препарат “Намацит” гальмує анаболічні процеси.

Відомо, що вивчення вмісту вільних амінокислот у крові дозволяє скласти уявлення про інтенсивність обміну білків та амінокислот (як у різних органах і тканинах, так і в організмі в цілому), а також про зміни в них за впливу різних стресових чинників. Концентрація різних амінокислот в крові істотно впливає на процеси біосинтезу білків [5]. У проведених нами експериментах слід відзначити вірогідне зменшення сумарної кількості вільних амінокислот у сироватці крові, печінці, селезінці, нирках, гонадах, скелетних м'язах, легенях щурів під

Таблиця 2

**Вплив препарату “Намацит” на сумарну кількість вільних амінокислот та форміату в органах та сироватці крові у старих щурів ( $M \pm m$ )**

Об'єкт дослідження	Амінокислоти, мг/г тканини		Форміат, мкмоль/г тканини	
	Контроль (n = 6)	Дослід (n = 6)	Контроль (n = 6)	Дослід (n = 6)
Печінка	5,62 ± 0,05	2,54 ± 0,41*	0,21 ± 0,01	0,18 ± 0,01
Селезінка	6,76 ± 0,56	5,34 ± 0,33*	0,43 ± 0,03	0,24 ± 0,04*
Нирки	8,35 ± 0,38	5,29 ± 0,11*	0,32 ± 0,04	0,20 ± 0,03*
Гонади	3,33 ± 0,16	2,13 ± 0,14*	0,34 ± 0,07	0,26 ± 0,02
М'язи	4,23 ± 0,15	3,76 ± 0,08*	0,22 ± 0,01	0,25 ± 0,02
Легені	6,91 ± 0,18	3,94 ± 0,21*	0,230 ± 0,004	0,23 ± 0,01
Сироватка крові	1,60 ± 0,06	1,21 ± 0,05*	0,65 ± 0,07	0,35 ± 0,04*

впливом препарату “Намацит” (табл. 2). Це свідчить про те, що під впливом препарату гальмуються процеси катаболізму. Рівень форміату, який є донором одновуглецевих фрагментів для потреб біосинтезу, також вірогідно знижувався у селезінці, нирках, сироватці крові і не зазнавав істотних змін у печінці, легенях, м'язах та гонадах дослідної групи тварин. Наявність такої реципрокної залежності віддзеркалює також стан рівноваги між процесами синтезу і розпаду, яка, що добре відомо, з віком істотно порушується, а під впливом препарату “Намацит”, як ми бачимо, зменшувалась.

При постійному впливі на організм чинників зовнішнього і внутрішнього середовища не всі пошкодження, що виникають при цьому, можуть видалятися та замінюватися відтворенням нових у процесі оновлення. Ці пошкоджені структури і фізіологічні та метаболічні функції, які вони виконують, випадають, не відновлюючись, і поглиблюють порушення метаболізму.

Таблиця 3

**Вплив препарату "Намацит" на рівень метаболітів гліколізу та ЦТК у печінці старих щурів, мкмоль/г тканини ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль	Дослід
Лактат	2,65 ± 0,26	2,35 ± 0,18
Піруват	0,28 ± 0,01	0,30 ± 0,03
Глутамат	1,36 ± 0,08	0,84 ± 0,04*
α-кетоглутарат	0,25 ± 0,01	0,24 ± 0,01
Малат	0,21 ± 0,04	0,53 ± 0,09*
Оксалоацетат	0,26 ± 0,02	0,35 ± 0,02*

Після згодовування препарату "Намацит" у старих щурів вміст метаболітів циклу трикарбонових кислот та гліколізу в печінці змінювався (табл. 3). Так, спостерігали вірогідне зниження рівня глутамату, зростання рівней малату та оксалоацетату, тенденцію до зниження рівня лактату, а вміст α-кетоглутарату та пірувату за даних умов не змінювався.

Відомо, що під час старіння організму відбувається зниження активності ферментних систем, сповільнення процесів обміну, порушення рівноваги між процесами синтезу і розпаду. Так, згідно з отриманими даними, при введенні тваринам препарату "Намацит" протягом 10 діб спостерігали вірогідну активацію декарбоксілювання ізоцитрату, карбоксилювання α-кетоглутарату та оксалоацетату, про що свідчить підвищення активності відповідних ізоцитратдегідрогенази та малатдегідрогенази (табл. 4).

Таблиця 4

**Вплив препарату "Намацит" на активність ферментів цитозольної фракції печінки у старих щурів, нмоль/(мг білка·хв) ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль	Дослід
Лактатдегідрогеназа	204 ± 5	259 ± 6*
Ізоцитратдегідрогеназа (декарбоксилювання ізоцитрату)	18,9 ± 0,22	39,1 ± 0,39*
Ізоцитратдегідрогеназа (карбоксилювання α-кетоглутарату)	11,0 ± 0,14	81,4 ± 0,42*
Малатдегідрогеназа (карбоксилювання оксалоацетату)	76,7 ± 3,2	105,4 ± 3,7*
Малатдегідрогеназа (декарбоксилювання малату)	12,6 ± 0,29	19,2 ± 0,41*

Візуальні дослідження показали, що до початку експерименту щурі були малорухливі, шерсть скуйовджена, зваляна, неохайна на вигляд, а після 10-добового вживання препарату "Намацит" щурі стали набагато рухливіші, хутро гладеньке.

Отже, отримані результати свідчать про те, що у щурів при 10-добовому вживанні препарату "Намацит" спостерігається компенсація дихального ацидозу (зміни значень показників кислотно-лужного стану), а це, в свою чергу, зменшує процеси пероксидації (з одного боку, за рахунок зменшення активності ксанти-

ноксидази як ініціатора вільного кисню, а з іншого — за рахунок загальної ініціації основних ланцюгів обміну речовин. “Намацит” посилює інтенсивність окисних процесів, покращує інтенсивність функціонування циклу трикарбонових кислот, процесів окисного дезамінування в організмі, які зазнають значних порушень з віком. Отже, у результаті наших досліджень можна зробити висновок, що вживання препарату “Намацит” активує метаболічні процеси в організмі щурів і розширяє можливість його застосування, зокрема в геронтології.

### Література

1. Гулый М. Ф. О некоторых проблемах биохимии.- Киев: Наук. думка, 1997.- 170 с.
2. Козаченко А. И., Рабша Ю. Э., Вартамян Л. С. Новые ингибиторы ксантинооксидазы из класса пиразоло (3, 4-d)-пиримидинов и пиразоло (3, 4-b)-пиридинов-пиримидинов: Механизм действия аллопуринола и его аналогов // Хим. фарм. журн.- 1982.- № 6.- С. 10-15.
3. Коркушко О. В., Асанов Э. О., Шатило В. Б., Маковская Л. И. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей. // Пробл. старения и долголетия.- 2004.- 13, № 2.- С. 155-161.
4. Маврина Э. А., Фомичева Т. В., Кузьмина О. В., Гинсбург М. В. О состоянии и основных мероприятиях по оптимизации социального обслуживания в Республике Татарстан.- Казань, 2006.- 35 с.
5. Островский Ю. М., Островский С. Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма.- Минск: Наука и техника, 1995.- 278 с.
6. Поворознюк В. В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст // Пробл. старения и долголетия.- 2008.- 17, № 4.- С. 399-412.
7. Поворознюк В. В., Григорьева Н. В. Менопауза и остеопороз.- Киев: ВПЦ “Експресс”, 2002.- 356 с.
8. Подколзин Н. А., Мегреладзе А. Г., Донцов В. И. и др. Биомаркеры старения — физиологические показатели оценки возраста человека // Профилактика старения.- 2004.- № 3.- С. 11-35.
9. Промыслов М. Ш., Демчук М. Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии.- 1990.- № 4.- С. 90-92.
10. Швец В. Н. Возрастные особенности накопления карбонилированных белков в субклеточных фракциях миокарда при иммобилизационном стрессе // Ученые записки Таврического национального ун-та им. В. И. Вернадского. Серия “Биология, химия”.- 2008.- 21, № 1.- С. 169-173.
11. Ferrucci L., Giallauria F., Guralnik J. M. Epidemiology of aging // Radiol. Clin. North Am.- 2008.- 46.- P. 643-652.
12. Foster G. E., McKenzie D. C., Milson W. K., Sheel A. W. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory cardio vascular and cerebral responses to hypoxia // J. Physiol.- 2005.- 567.- P. 689-699.
13. Freibig G., Schaller K. H. A simple reliable enzymatic assay for the determination of formic acid in urine // Clin. Chim. Acta.- 1990.- 108, № 3.- P. 355-360.
14. Klingenberg M. Determination di-, triphosphopyridin nucleotides // Methods of enzymatic analysis / Ed. H. U. Bergmeyer.- Weinheim: Verlag Chemie, 1963.- P. 528-538
15. Krebs E. G., Walsk D. A. Regulation of redox state of the pyridine nucleotides in rat liver // Pyridine nucleotide dependent dehydrogenases / Ed. H. Sund.- Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1970.- P. 413-438.
16. Lee J. P., Takahashi T. An improved colorimetric determination of amino acids with the use of ninhydrin // Anal. Biochem.- 1966.- 14, № 1.- P. 71-77.

## **EFFECT OF DRUG "NAMACIT" ON SOME METABOLISM CRAINS IN OLD RATS**

**L. M. Petrun, N. V. Silonova**

O. V. Palladin Institute of Biochemistry NAS Ukraine, 01601 Kyiv

The results of study of changes that occur in the acid-base status, oxidation and peroxidation processes of old rats organism following a 10-day feeding of Namacit revealed a compensation of respiration acidosis, decrease of peroxidation processes and intensification of oxidation processes owing to general initiation of various chains of metabolism.