

nig C., Stam A., Mahan P. — "Am. J. Physiol.", 1962, v. 203, p. 137—140. — Honig C., Stam A. — "Fed. Proc.", 1964, v. 23, p. 926—929. — Iversen L. — "Advanc. Drug. Res.", 1965, v. 2, p. 1—46. — Idem. — The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves. Cambridge, 1967. — Jungas R. — "Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)", 1966, v. 56, p. 757—763. — Kakiuchi S., Yamazaki R., Teshima Y. — "Biochem. biophys. Res. Commun.", 1971, v. 42, p. 968—974. — Krause E., Wollenberger A. — "Biochem. Z.", 1965, Bd 342, S. 171—189. — Idem. — "Acta biol. med. germ.", 1967, v. 19, p. 381—393. — Krebs E., Graves D., Fischer E. — "J. biol. Chem.", 1959, v. 234, p. 2867—2873. — Kukovetz W., Pösch G. — In: Physiology and Pharmacology of Cyclic AMP. New York, 1972, p. 261—290. — Levine R., Vogel J. — "J. Pharm. exp. Ther.", 1966, v. 151, p. 262—272. — Levy J. — In: Physiology and Pharmacology of Cyclic AMP. New York, 1972, p. 579. — Loten E., Sneyd J. — "Biochem. J.", 1970, v. 120, p. 187—193. — Mayer S., Moran N. — "J. Pharmacol. exp. Ther.", 1960, v. 129, p. 271—281. — Mayer S., Nammi O., Hickenbottom J. — "Advanc. Enzyme Regulat.", 1970, v. 8, p. 205—216. — Michael G., Nelboeck M., Paoletti R. et al. — In: Physiology and Pharmacology of Cyclic AMP. New York, 1972, p. 582. — Nickerson M. — "Pharmacol. Rev.", 1959, v. 11, p. 443—461. — O'Dea R., Haddox M., Goldberg H. — "Pharmacologist", 1970, v. 12, p. 291—298. — Puig P., Martin J., Ribas M. et al. — In: Physiology and Pharmacology of Cyclic AMP. New York, 1972, p. 564. — Raab W. — В кн.: Достижения кардиологии. М., 1959, с. 67—152. — Raab W., Gigue W. — "Circulation", 1955, v. 11, p. 593—603. — Reuter H. — "Arch. exp. Path. Pharmac.", 1965, Bd 261, S. 401—412. — Robinson G., Butcher R., Sutherland E. — "Ann. N. Y. Acad. Sci.", 1967, v. 139, p. 703—723. — Salzman E., Weisenberger H. — In: Physiology and Pharmacology of Cyclic AMP. New York, 1972, p. 231—247. — Senft G., Schultz G., Munske K. et al. — "Diabetologia", 1968, v. 4, p. 322—329. — Shaw J., Jessup S., Ramwell P. — In: Physiology and Pharmacology of Cyclic AMP. New York, 1972, p. 479—499. — Sheppard H., Wiggan G., Wen Hui Tsien — Ibid., p. 103—112. — Stam A., Honig C. — "Am. J. Physiol.", 1965, v. 209, p. 8—16. — Sutherland E., Rall T. — "Pharmacol. Rev.", 1960, v. 12, p. 265—299. — Trendelenburg U. — Ibid., 1966, v. 18, p. 629—640. — Williamson J. — Ibid., N 1, Pt 1, p. 205—210. — Wollenberger A., Shahab L. — «Кардиология», 1968, № 11, с. 5—15.

Поступила 2/VI 1976 г.

УДК 615.2/3.015.43:577.152.1'133

И. С. ЧЕКМАН, Н. Н. ПОТЕМКИНА, В. А. ТУМАНОВ

НИКОТИНАМИДНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ КАК ОБЪЕКТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ И ЯДОВ (Обзор литературы)

Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. С. Чекман) Киевского медицинского института им. акад. А. А. Богомольца

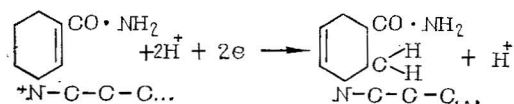
Метаболизм никотинамидных коферментов

В последние 30 лет никотинамидные коферменты привлекают внимание не только биохимиков, физиологов, но и фармакологов и клиницистов. Это обусловлено широким распространением указанных коферментов в тканях организма, а также не первостепенной ролью в энергетическом и пластическом обмене клеток.

К пиридиновым, или никотинамидным, коферментам относятся нуклеотиды, содержащие адениловую и никотинамидную части и являющиеся фосфатами β -N-рибофуранозидов с пирофосфатной группировкой в 5-м положении. В качестве каталитически активной группировки выступает амид никотиновой кислоты (витамин PP). В живых клетках никотинамидные коферменты представлены двумя динуклеотидами: никотинамидадениндинуклеотидом (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФ) в окисленной или восстановленной форме. НАДФ в отличие от НАД имеет один дополнительный остаток фосфорной кислоты в адениловой части. Каталитическая активность присуща гетероциклическому основанию никотинамида. В клетке никотинамидные коферменты существуют в свободном состоянии и в соединении с белковым компонентом, образуя простетическую группу ферментов. В процессе дегидрирования субстрат отдает два атома водорода, но к молекуле кофермента присоединяется лишь один в 4-м положении пиридинового кольца. Другой атом водорода отдает коферменту электрон и превращается в H^+ (Burton и Kaplan, 1958).

Окисленные и восстановленные формы никотинамидных коферментов различаются не только химическими и физическими свойствами, но и в функциональном отношении. НАД и НАДФ — коферменты дегидрогеназ (лактат-, малат-, изоцитратдегидрогеназы и др.) ряда субстратов: этилового спирта, ацетальдегида, молочной, яблочной, глютаминовой кислот, глюкозы, глицеральдегид-3-фосфата и других соединений.

НАД участвует в создании макроэргических фосфатных связей анаэробными и аэробными путями.



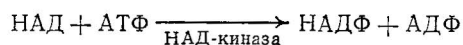
Кофермент принимает на себя электроны непосредственно от субстратов окисления, передает их по цепи переносчиков к кислороду, что сопровождается генерированием энергии, запасаемой в виде АТФ. НАДФ, приняв на себя электроны, отщепленные в ходе реакций дегидрирования, в свою очередь также может подвергаться окислению в дыхательной цепи с помощью реакций трансгидрогенизации.

Пентозно-фосфатный цикл является основным источником образования НАДФ·Н₂, биологическая роль которого состоит в способности выступать донором электронов и водорода в многочисленных биосинтетических реакциях пластического обмена. Кофермент необходим для синтеза, например жирных кислот, стероидов, стероидных гормонов (И. Шонка и Р. Ермоленко, 1961). В системе микросомальных ферментов печени НАДФ·Н₂ осуществляет инактивирование и связывание лекарств и ядов путем реакций ацетилирования, декарбоксилирования, гидроксирования, S₁—N₁—O-алкилирования, образования глюкуронидов и др.

Никотинамидная часть НАД в большинстве животных клеток образуется из различных предшественников — никотиновой кислоты, никотинамида или триптофана (Л. А. Цейтлин, 1967; Chaikin, 1967). Синтезирующийся в результате этого никотинамонуклеотид (или дезамидоникотинамонуклеотид) транспортируется далее в ядро клетки, где проходит реакция образования дезамидо-НАД под влиянием НАД-пирофосфорилазы. Последняя в синтезе НАД из никотиновой кислоты реакция представляет собой ферментативное амидирование дезамидо-НАД в НАД и вновь протекает в цитоплазме.

Синтез НАД из никотинамида был подробно изучен в тканях печени (Chaikin, 1967; Dietrich и соавторы, 1966, 1968 а, в), сердца (С. Е. Северин и соавторы, 1969, 1970), молочной железы (Greenbaum и Pinder, 1968 а, в), в асцитных клетках Эрлиха (Dietrich и соавторы, 1966), митохондриях (Grunicke и соавторы, 1975). Последующие превращения включают реакции, которыми завершается путь, описанный выше и обозначаемый как путь Прейса и Хендлера. Детально вся сложная цепь образования НАД из триптофана в животных тканях и у бактерий изучена Nishizuka и Nayaishi (1963). Ikeda с соавторами (1965), Ichiyama с соавторами (1968), Shimoyama с соавторами (1969), Gholson (1968).

Образование НАДФ в клетках живых организмов происходит путем фосфорилирования НАД за счет АТФ по схеме:



Реакция синтеза НАДФ является одноступенчатой, для ее протекания необходимы два субстрата (НАД и АТФ), а также фермент НАД-киназа (Wang и Kaplan, 1954; Kaplan, 1968). НАД-киназа обнаружена в различных органах млекопитающих и локализована главным образом в гиалоплазме (В. Л. Немчинская и соавторы, 1971). Окисление НАД·Н₂ и НАДФ·Н₂ в митохондриях осуществляется в дыхательной цепи через цитохромную систему, в результате чего синтезируются богатые энергией фосфатные связи (В. П. Скулачев, 1969; Ramasamy и Butterworth, 1975).

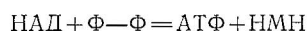
На скорость синтеза никотинамидных коферментов влияют три фактора: концентрация субстратов НАД и АТФ, окислительно-восстановительное состояние НАД и НАДФ и активность НАД-киназы. Наибольшее значение в регуляции образования НАД может иметь наличие достаточного количества АТФ (Greenbaum и соавторы, 1964; Clark и Pinder, 1966).

Исследования ферментативного расщепления никотинамидных коферментов позволили обнаружить к настоящему времени 4 энзиматических системы, участвующих в деградации НАД. В первую очередь к ним следует отнести нуклеозидазу, или НАД-глюкогидролазу (НАД-гидролаза, НАД-аза [КФ 3,2, 2,5], разрывающую в молекуле НАД никотинамидрибозидную связь с образованием свободного никотинамида и аденозиндифосфатрибозы. Очень высока ее ферментативная активность в легких и селезенке (Quastel и Zatman, 1953; Waravdecar и Criffin, 1964), мозге, печени и сердце различных млекопитающих (Handler и Klein, 1942; Jacobson и Kaplan, 1957; Windmuller и Kaplan, 1962; Alivasatos и соавторы, 1974). Активность НАД-гидролазы тормозят амид никотиновой кислоты, гидразид изоникотиновой кислоты, ипраниазид, хлорпромазин и другие вещества. Некоторые исследователи отмечают изменение активности НАД-глюкогидролазы тканей при различных патологических состояниях. Так, данные С. Е. Северина и Л. А. Цейтлина (1964) свидетельствуют о повышении НАД-азной активности сердца в остром периоде экспериментального миокардита. Повышение активности фермента наблюдается при атрофии денервированной мышцы (В. И. Телепнева и И. В. Исаева, 1967).

НАД-гидролазная активность повышена в опухолях человека и животных (Quastel и Zatman, 1953; Wagardecke и Griffin, 1964), а также в тканях мышей и морских свинок, инфицированных туберкулезом (Bekierkunst и соавторы, 1964; Artman и соавторы, 1964).

Другой не менее важный путь расщепления никотинамидных коферментов катализируется пирофосфатазой (КФ 3.6.1.9), которая гидролитически расщепляет в молекуле НАД пирофосфатную связь с образованием двух мононуклеотидов — мононуклеотида амида никотиновой кислоты и адениловой кислоты. Пирофосфатаза обнаружена в печени (Jacobson и Kaplan, 1957), сердечной мышце (Hangaard и соавторы, 1960), мозге (Core, 1962). Фермент расщепляет пирофосфатную связь в молекулах НАД, НАДФ, ФАД, АТФ, АДФ и тиаминпирофосфата. Однако сродство этого фермента к НАД во много раз больше, чем к АТФ, поэтому большие концентрации АТФ могут предотвращать расщепление НАД и самые незначительные концентрации НАД сохраняют АТФ от действия фермента (С. Е. Северин и Л. А. Цейтлин, 1964).

Разрыв в молекуле никотинамидных коферментов пирофосфатной связи с образованием никотинмононуклеотида (НМН) и АТФ происходит с помощью фермента НАД-пирофосфорилазы (КФ 2.7.7.1) при участии неорганического фосфата ($\text{P} - \text{P}$):



Дезаминаза катализирует отщепление 6- NH_2 -группы аденина в молекуле НАД с образованием дезамино-НАД. Фермент специфичен для адениловых производных и, помимо НАД и НАД· H_2 , катализирует дезаминирование аденозина и 5'-адениловой кислоты.

Таким образом, пути превращения никотинамидных коферментов в организме весьма многообразны. Но основным путем деградации этих коферментов во всех тканях, как нормальных, так и патологически измененных, является их глюкогидролазное расщепление, катализируемое НАД-гидролазой.

Содержание никотинамидных коферментов в тканях весьма различно. Из всех тканей животного организма содержание никотинамидных коферментов наиболее высоко в печени (сумма 780 мкг/г, НАД+НАДФ=48%; НАД· H_2 +НАДФ· H_2 =28%), на втором месте сердце, затем надпочечники, почки, диафрагма, молочная железа, головной мозг, селезенка, поджелудочная железа, легкие (Л. А. Цейтлин, 1967; В. Л. Немчинская и соавторы, 1971; Clock и McLean, 1955а, в, с, 1957; Jacobson и Astrachan, 1957; Jacobson и Kaplan, 1957).

Исследования распределения никотинамидных коферментов между различными клеточными структурами гомогенатов печени, почек селезенки и мозга, проведенные многими авторами (И. И. Павлова, 1970; Clock и McLean, 1957; Jacobson и Kaplan, 1957; Klingenberg и соавторы, 1959; Klengenber и Pette, 1962; Christie и Le Page, 1962), показали, что эти нуклеотиды содержатся во всех компонентах клетки. При фракционировании в присутствии никотинамида около 36% всего клеточного НАДФ и приблизительно 13% всего НАД можно обнаружить в митохондриях. В микросомах и ядрах содержание никотинамидных коферментов невелико, что, вероятно, связано с высокой активностью ферментов, расщепляющих НАД. Низкое содержание коэнзимов в клеточных ядрах — конечном месте их образования — свидетельствует о постоянном перемещении нуклеотидов между отдельными клеточными компонентами в процессе дыхания клеток.

Несмотря на высокую окислительную активность митохондрий, никотинамидные нуклеотиды обнаружены в них в относительно малых концентрациях. Linnane и Ziegler (1958), Slater с соавторами (1961), Green и Fleisher (1960), Green и Oda (1961) показали, что НАД и НАДФ в митохондриях находятся в тесной связи с белками, они структурированы на митохондриальных мембранах. Однако никотинамидные коферменты очень подвижны и легко выходят из комплекса, особенно при физиологических изменениях митохондрий (Hunter и соавторы, 1958; Green, 1958; Birt и Bartley, 1960; Ленинджер, 1966; Рэкер, 1967). Многие исследователи высказывают мнение о том, что окисленная форма НАД «теряется» значительно легче, чем восстановленная. По-видимому, это обусловлено наличием более прочной связи между НАД· H_2 и дегидрогеназами или флавопротеидами, играющими роль промежуточных звеньев в цепи окисления, сопряженного с фосфорилированием (Chance и Hollunger, 1960; Chance, 1961). В противовес этому НАДФ содержится в митохондриях в основном в восстановленной форме и является донором электронов и водорода для важнейших пластических процессов, протекающих в митохондриях (Hull и Whereat, 1967).

В нормально функционирующих клетках НАД, как правило, находится в окисленном состоянии; НАДФ, наоборот, при тех же условиях присутствует в восстановленной форме. Это означает преобладание механизма, окисляющего НАД· H_2 , и данный механизм переноса электронов составляет главный источник энергии для роста и функционирования клеток. В случае НАДФ, наоборот, преобладают восстановительные механизмы. Это отражается и на пространственном разобщении ферментов внутри клетки: НАДФ· H_2 должен находиться в тех зонах клетки, где имеется сильный восстановительный потенциал, НАД — наоборот.

Обмен НАД при патологических состояниях

При многих патологических состояниях наблюдаются существенные изменения как в уровне никотинамидных коферментов, так и в соотношении их окисленной и восстановленной форм.

При аноксии, вызванной экспериментальным нарушением коронарного кровообращения, Govier и Clempden (1945) наблюдали понижение в основном уровня НАД в миокарде (на 70—80%).

Активность НАД снижается в ткани сердечной мышцы при экспериментальном миокардите, что обусловлено как повышением активности НАД-гидролизующих ферментов, ответственных за расщепление нуклеотида, так и уменьшением содержания АТФ, расходуемого при гипертрофии сердечной мышцы в первую очередь на синтез нуклеиновых кислот и белковых структур (С. Е. Северин и соавторы, 1964, 1965).

Р. А. Фролькис (1971) при экспериментальном инфаркте миокарда, вызванном перевязкой нисходящей ветви коронарной левой артерии у собак, показала, что в 1-е сутки после перевязки коронарной артерии в зоне инфаркта содержание НАД и НАДФ значительно уменьшается. Даже через 30 и 180 сут оно составляет лишь 40% исходного, что объясняется прогрессивным снижением тканевого дыхания, как эндогенного, так и в присутствии субстратов — янтарной и особенно α -кетоглutarовой кислоты. Таким образом, при инфаркте миокарда стойко нарушается начальный сегмент дыхательной цепи, с участием которого происходит окисление большинства промежуточных продуктов обмена. Исследование содержания окисленных и восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотида (НАД и НАД·Н₂) при экспериментальном атеросклерозе позволило установить снижение концентрации как окисленной, так и восстановленной формы этого нуклеотида в различных тканях (З. Х. Тенишева, 1974).

При гипоксических состояниях в миокарде, печени и мозге снижена концентрация пиридиновых коферментов и изменено их соотношение в сторону преобладания восстановленных форм (М. М. Эпштейн и соавторы, 1966). Обнаруженные изменения авторы связывают с нарушением конечного этапа окисления вследствие недостатка кислорода и ограничения возможностей его использования.

В нашей лаборатории Н. А. Горчаковой и соавторами (1974) показано, что в условиях острой сердечно-сосудистой недостаточности гемодинамического типа в миокарде снижается уровень окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов. Это происходит главным образом за счет восстановленных форм и может обусловить блокирование дыхательной цепи, вызывая в ней нарушения в системе акцептирования и передачи водорода, а также замедление скорости протекания окислительно-восстановительных реакций. Л. И. Казак (1974), Н. Н. Пузырькиной (1975) установлено снижение уровня окисленных форм никотинамидных коферментов и коэффициента, отражающего отношение окисленных форм к восстановленным при экспериментальном питуитриновом коронарораспаде в миокарде крыс и кроликов.

При экспериментальном ревматическом процессе с недостаточностью кровообращения В. И. Астраускасом и соавторами (1972), Я. Юсене (1972) показано, снижение концентрации НАД, НАДФ, НАДФ·Н₂ в сердечной мышце, содержание НАД·Н₂ оказалось несколько повышенным. По мнению Я. Юсене, повышение проницаемости тканевых сосудистых мембран при ревматизме создает более благоприятные условия для соприкосновения НАД с расщепляющими его ферментами, что может обуславливать снижение уровня никотинамидных нуклеотидов в тканях. Резкое снижение активности НАДФ·Н₂ в печени при данном патологическом процессе автор объясняет торможением пентозного цикла, который является главным источником НАДФ·Н₂.

Glock и McLean (1955) показали, что при аллоксановом диабете на фоне значительного снижения активности НАД и НАДФ уменьшается отношение окисленных и восстановленных форм нуклеотидов в ткани печени.

Обнаруженное у животных с гипертиреозом уменьшение содержания НАД и НАДФ Glock и McLean (1957) связывают с нарушением синтеза АТФ вследствие разобщения окислительного фосфорилирования.

Многие исследователи изучали содержание никотинамидных нуклеотидов в различных трансплантированных и спонтанно возникших злокачественных опухолях. Glock и McLean (1957), Briggs, (1960), Green и Bodansky (1963) обнаружили в таких тканях значительное снижение уровня данных коферментов с нарушением отношения окисленных и восстановленных форм, что нельзя объяснить повышением активности НАД-гидролазы (Quastel и Zatman, 1953). По мнению П. Манделя (1963), в опухолевых тканях снижен синтез никотинамидных коферментов.

В литературе имеются сообщения об усилении клеточного метаболизма, обусловленного повышением активности ткани, что зависит от увеличения содержания НАД и отношения НАД/НАД·Н₂ (McLean, 1958). Так, McLean удалось показать значительное увеличение содержания никотинамидных коферментов в молочной железе крыс к концу беременности, особенно в период лактации, и резкое уменьшение его при инволюции железы. Возрастание активности никотинамидных коферментов происходило в основном за счет увеличения доли окисленной формы НАД и восстановленной НАДФ.

Во многих работах указывается на определенные изменения в содержании никотинамидных коферментов в онтогенезе (Р. А. Фролькис, 1971; Morton, 1958, 1961).

При развитии от эмбриона до 2-недельного крысенка содержание всех никотинамидных коферментов в печени повышается. Это согласуется с данными Morton (1961),

показавшего возрастание активности никотинамидмононуклеотидаденилилтрансферазы — фермента, синтезирующего НАД из НМН и АТФ, только в процессе эмбрионального и постнатального развития. Концентрация НАД в эритроцитах человека с возрастом уменьшается (Lohi и Waller, 1961), что, вероятно, связано с изменением проницаемости клеточных мембран.

Р. А. Фролькис (1971) отметила значительное увеличение в сердце с возрастом количества восстановленных форм пиридиннуклеотидов и снижение соотношения окисленных форм к восстановленным с 2,02 у 8—12-месячных крыс до 1,43 у 28—30-месячных животных. Таким образом, соотношение окисленных и восстановленных форм пиридиновых коферментов в сердце старых крыс приобретает характер, свойственный гипоксическим состояниям. Н. П. Магарашвили (1970) отмечал значительное снижение уровня НАД в крови животных при экспериментальном «шизофреническом токсикозе».

В. И. Тепленева и И. В. Исаева (1967) показали, что содержание окисленной формы никотинамидных коферментов в скелетной мышце уменьшено при денервации. Параллельно с этим при атрофии денервированной мышцы повышается НАД-азная активность.

Ионизирующая радиация может быть одним из факторов, который дискоординирует направленный путь обмена веществ. Л. П. Шалушковой (1969) в печени, сердце, мозге и скелетной мышце показано снижение содержания никотинамидных нуклеотидов под влиянием тотального облучения крыс в дозе 100 Р. Автор объясняет полученные колебания уровня никотинамидных коферментов стимуляцией активности ферментов, расщепляющих НАД, а также угнетением энзимов, синтезирующих адениловые нуклеотиды.

Licha и Benes (1968) показали, что тотальное облучение тела животного в дозе 1400 Р сопровождается значительным снижением уровня никотинамидных коферментов в митохондриях печени. При этом активность НАД-зависимых дегидрогеназ изменяется мало, а окисление НАД·Н₂ в дыхательной цепи нарушается. По мнению авторов, глубокие изменения в содержании окисленных и восстановленных форм никотинамидных коферментов в митохондриях при воздействии проникающей радиации обусловлены выходом нуклеотидов через поврежденную мембрану органелл и нарушением синтеза НАД в клетке.

Н. А. Сильченко и А. К. Селезнева (1972) указывают, что при токсическом поражении печени, вызванном четыреххлористым углеродом, восстановленные коферменты преобладают над окисленными, а отношение $\text{НАД} + \text{НАДФ} / \text{НАД} \cdot \text{Н}_2 + \text{НАДФ} \cdot \text{Н}_2$ становится менее 1 (0,96), тогда как в норме оно превышает 1.

По данным М. В. Нацюка и И. С. Чекмана (1975), острое отравление дихлорэтаном сопровождается уменьшением общего содержания никотинамидных коферментов в печени за счет окисленных и восстановленных форм; при этом отношение окисленных форм к восстановленным существенно не изменяется. В миокарде содержание никотинамидных нуклеотидов снижается преимущественно за счет окисленных форм, что ведет к уменьшению отношения окисленных форм к восстановленным. Дихлорэтан не только нарушает окислительно-восстановительные превращения ферментов, но и воздействует на их метаболизм.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что содержание никотинамидных коферментов в органах и тканях при различных физиологических и патологических состояниях колеблется в весьма широких пределах.

В последние годы последователи уделяют большое внимание выяснению влияния лекарств и ядов на метаболизм никотинамидных коферментов.

Воздействие лекарств и ядов на метаболизм НАД

Никотиновая кислота и ее производные

Парентеральное введение в организм в качестве лекарственного препарата никотиамида, никотиновой кислоты (В. И. Кресюн и соавторы, 1972; Bartosck и соавторы, 1975), β-пиколина (А. Г. Халмурадов и Р. В. Чаговец, 1963), никотинамидмононуклеотида (Minard и Hahn, 1963) приводит к увеличению содержания НАД в различных органах и тканях.

Молекулярный механизм действия никотиамида в разных тканях, по-видимому, неодинаков. В ткани мозга и скелетных мышцах обращает на себя внимание понижение активности НАД-азы и параллельное повышение уровня коферментов. В мышце сердца, напротив, более вероятным является повышение биосинтеза НАД в результате интенсивного образования НМН (С. Е. Северин и Л. А. Цейтлин, 1964; В. И. Тепленева и И. В. Исаева, 1967; Brown, 1964).

Р. А. Фролькис (1971) показала, что применение никотиамида в первые дни при экспериментальном инфаркте миокарда стимулирует синтез никотинамидных коферментов, вовлекая в этот процесс также АТФ. Повышенный расход в инфарктном сердце и без того скудных запасов АТФ сопровождается конкурентным торможением других биосинтетических процессов, что, по мнению автора, и является одной из причин угнетающего влияния длительного применения никотиамида на окислительные процессы.

При изучении механизма биологического действия структурного аналога никотиамида — кордиаммина — в лаборатории С. Е. Северина установлено, что введение препарата, как и никотиамида, вызывает повышение содержания никотинамидных кофер-

ментов в мышце сердца. Кордиамин резко тормозит ферментативное расщепление НАД и его производных (С. Е. Северин и Л. А. Цейтлин, 1964, 1965; Н. О. Степанян и Л. А. Цейтлин, 1968). Исследователи полагают, что между кордиамином и НАД существует конкуренция за определенные группы НАД-азы. Кордиамин также подавляет активность НАД-зависимых дегидрогеназ, резко угнетает поглощение кислорода в дыхательной цепи, однако не влияет на сопряженное с дыханием фосфорилирование (А. М. Зубовская и соавторы, 1968).

Сердечно-сосудистые средства

С. Б. Французовой (1974) показано, что сердечные гликозиды строфантин и конваллятоксин увеличивают количество восстановленных форм никотинамидных коферментов; конваллятоксин увеличивает также сумму окисленных и восстановленных форм НАД, что свидетельствует об активном функционировании дыхательной цепи. Конваллятоксин в условиях сердечной недостаточности (Н. А. Горчакова и соавт., 1974) приводит к незначительной нормализации содержания никотинамидных коферментов (восстановленных форм — на 15%) и отношения окисленных и восстановленных форм.

При изучении механизма сосудорасширяющего действия папаверина М. Ф. Вялых (1966), обнаружено, что препарат оказывает подавляющее влияние на белки, ферментативная активность и структура которых зависят от соединений с НАД и АТФ. Сосудорасширяющий эффект папаверина и других препаратов изохинолинового ряда Toth и соавторы (1966) объясняют способностью этих соединений тормозить реакцию переноса электронов между НАД и цитохромом В. Под влиянием папаверина в миокарде уменьшается содержание восстановленных нуклеотидов (Л. И. Казак, 1974). Соотношение окисленных и восстановленных форм увеличивается за счет снижения уровня последних. Суммарное количество пиридиновых нуклеотидов существенно не изменяется. В миокарде животных, которым вводили питуитрин на фоне папаверина, количество окисленных и восстановленных форм никотинамидных нуклеотидов не отличается от такового у интактных животных.

Влияние коронарорасширяющих средств на трансмуральный градиент отношения НАД/НАД·Н₂ в миокарде изучали Minamidate и соавторы (1973). Содержание пиридиннуклеотидов незначительно изменялось при введении нитроглицерина, дипиридамола и папаверина. Нитроглицерин выборочно увеличивал отношение НАД/НАД·Н₂ во внутреннем слое миокарда, снимая трансмуральный градиент, возможно, за счет увеличения коронарного кровотока во внутреннем слое.

Теofilлин уменьшает содержание окисленных форм пиридиновых нуклеотидов, проявляет тенденцию к снижению уровня восстановленных форм. После введения кофеина наблюдается тенденция к снижению содержания НАД+НАДФ и суммы пиридиновых нуклеотидов. Теобромин не оказывает существенного влияния на эти показатели (С. Б. Французова, 1975).

По данным Mackerer и соавторов (1973), Mackerer и Haettinger (1974), липолипидемический препарат клофибрат угнетает НАД·Н-зависимое окисление в точке взаимодействия НАД·Н₂ с НАД·Н-дегидрогеназой.

Проведенные нами исследования показали, что резерпин повышает содержание окисленных форм и суммы никотинамидных коферментов через 2 и 4 ч после введения. Такая же направленность в изменении окисленных форм никотинамидных коферментов наблюдается при введении октадина. Адреноблокаторы анаприлин и фентоламин вызывают увеличение количества окисленных и восстановленных форм. Сумма никотинамидных нуклеотидов и отношение окисленных и восстановленных форм увеличивается в основном за счет преимущественного повышения окисленных форм.

Симпатомиметические амины и серотонин

Возбуждение же β-адренорецепторов изадринном сопровождается тенденцией к снижению общего количества никотинамидных коферментов в основном за счет окисленных форм и соотношения окисленных форм и восстановленных. В то же время адреналин, возбуждающий как α-, так и β-адренорецепторы, в малой дозе (25 мкг/кг) увеличивает содержание как окисленных, так и восстановленных никотинамидных коферментов. При этом соотношение окисленных и восстановленных форм проявляет тенденцию к снижению в основном за счет преимущественного увеличения восстановленных форм. Значительное увеличение дозы адреналина (до 1000 мкг/кг) сопровождается выраженным уменьшением содержания окисленных форм и суммы пиридиновых нуклеотидов. Соотношение НАД+НАДФ/НАД·Н₂+НАДФ·Н₂ проявляет тенденцию к снижению. Норадреналин существенно не влияет на уровень пиридиновых нуклеотидов, в малой дозе проявляя лишь тенденцию к увеличению, а в большей — к уменьшению содержания окисленных форм никотинамидных коферментов (С. Б. Французова, 1975).

Ряд авторов (А. М. Зубовская, 1968; Н. П. Магарашвили, 1970; А. И. Басаева, 1973; М. Д. Курский и Н. С. Бакшеев, 1974; Alivasatos и соавторы, 1974) изучали влияние серотонина на содержание НАД. Поскольку вызванное серотонином увеличение содержания НАД не является результатом перераспределения его окисленной или

восстановленной форм (А. И. Басаева, 1973), остается предположить, что оно обусловлено повышением синтеза или торможением распада НАД. Одной из возможных причин уменьшения распада НАД может быть образование комплексов с переносом заряда между НАД и серотонином (А. М. Зубовская, 1968). По мнению Alivasatos и соавторов (1974), образование подобного комплекса сопровождается переходом НАД в стабильную форму, на которую не действуют разрушающие его ферменты. Второй из предполагаемых причин увеличения количества НАД под влиянием серотонина может быть его действие на синтез НАД. Известно, что как серотонин, так и НАД являются продуктами двух различных путей метаболизма триптофана. По мнению М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974), экзогенное введение серотонина может активировать пути синтеза НАД из триптофана. Не исключено, что серотонин может оказывать и непосредственное влияние на ферменты, участвующие в синтезе и распаде НАД.

И. Н. Пидевич и соавторы (1974), исследуя влияние агониста серотонина вератрина при введении в полость левого желудочка сердца на уровень никотинамидных коферментов, показали увеличение содержания НАД в миокарде за счет уменьшения количества НАД·Н₂. Сумма окисленной и восстановленной форм кофермента не отличается от контрольной.

Средства, влияющие на центральную нервную систему

Транквилизаторы элениум и реланиум незначительно увеличивали содержание никотинамидных коферментов. Фенамин вызывал его уменьшение в стволовой части мозга (В. И. Кресюн и соавторы, 1972).

Н. П. Магарашвили (1970) установил уменьшение содержания коферментов в крови при введении малых доз аминазина и повышение уровня нуклеотидов после больших доз аминазина и повышение уровня нуклеотидов после больших доз этого нейролептика. Диэтиламид лизергиновой кислоты повышал содержание НАД в крови; такая же направленность в изменении НАД отмечалась при введении аналога γ-аминомасляной кислоты фенибута.

Антиконвульсант пиперазинотиоуреас, по данным Chaturvedi и Parmar (1973), избирательно ингибирует окисление НАД·Н₂, а также НАД-зависимое окисление субстратов (пирувата, цитрата, α-кетоглутарата и др.).

Средства, влияющие на процессы тканевого обмена, — иммуносупрессанты, антикоагулянты

АТФ при экспериментальном ревматическом процессе (В. И. Астраускас и соавторы, 1972) нормализует содержание окисленных форм никотинамидных нуклеотидов, резко снижает количество НАД·Н₂ в дозе 3 мг. В дозе же 20 мг АТФ существенно повышает величину отношения НАД/НАД·Н₂ и НАДФ/НАДФ·Н₂.

Галаскорбин повышает интенсивность окислительных процессов в печени, нормализуя соотношение окисленной и восстановленной форм коферментов за счет преимущественного увеличения окисленных форм (Н. А. Сильченко и А. К. Селезнева, 1972).

Gallagher (1960) обнаружил, что в механизме действия кортикостероидных гормонов важным звеном является нарушение проницаемости митохондриальной мембраны и потеря никотинамидных коферментов митохондриями. Последнее служит причиной нарушения окисления субстратов в цикле Кребса и снижения поглощения кислорода тканями. Позднее стало известно, что к стероидным гормонам особенно чувствительно звено в цепи дыхательных ферментов, связанное с НАД·Н-цитохром С-оксидоредуктазой (Jensen и Neuhaed, 1967). Р. Д. Сейфулла и соавторы (1974) отмечают, что стероидные гормоны этинил-эстрадиол и тестостерон-пропионат ингибируют дыхание митохондрий и разобщают окислительное фосфорилирование. Наиболее активными являются эстрогены. Ингибирование дыхания этинил-эстрадиолом авторы объясняют его гидрофобным действием на ферменты дыхательной цепи (например, НАД·Н₂-дегидрогеназу). Высокая степень восстановленности НАД·Н₂ при этом и отсутствие ингибирования транспорта электронов в дыхательной цепи при окислении сукцината позволяют предполагать, что участок ингибирования находится во флавопротеидной зоне переноса. Это согласуется с литературными данными (Boveris и Stoppani, 1969).

Малая доза эстрогена (5 ед/кг) вызывала уменьшение содержания НАД, большая (20 ед/кг) — резкое снижение его уровня. Сходное действие на содержание НАД в крови животных оказывали малые и большие дозы тестостерона (2 и 10 мг/кг). После введения АКТГ (1 ед/кг) содержание НАД уменьшается (Н. П. Магарашвили, 1970). Глюкоза и инсулин на протяжении 3 дней при ишемии сердца не изменяют уровня никотинамидных коферментов, а при 10-дневном введении оказывают угнетающее влияние. Механизм угнетающего влияния этих препаратов, возможно, связан с тем, что глюкоза значительно активнует в сердце анаэробную фазу обмена, приводя к торможению аэробных окислительных процессов и снижению дыхания миокарда (Р. А. Фролькис, 1971).

При длительном скормливании животным предшественника пиримидина оротовой кислоты обнаружено уменьшение содержания никотинамидных коферментов в печени (Von Euler и соавторы, 1969; Windmuller, 1963). Marchetti и соавторы (1964) показали, что ожирение печени и усиленный синтез нейтральных жиров протекает с использованием НАДФ и НАДФ·Н₂.

Я. Юсене (1972) показано, что применение при экспериментальном ревматическом процессе иммуносупрессантов лufenала и гисфена оказывало нормализующее воздействие на содержание никотинамидных нуклеотидов в сердечной мышце, тогда как имуран был неэффективен.

Н. Г. Богдановым и соавторами (1972) выяснялось влияние препаратов кумаринового ряда на содержание НАД в гомогенатах печени и скелетной мускулатуры. Однократное введение синкумара в трехкратной суточной дозе (9 мкг/кг) не привело к достоверному изменению содержания как НАД, так и НАД·Н₂ в изучаемых органах.

Антибиотик сколафунгин ингибирует поток электронов в зоне флавопротеинов, что связано с окислением сукцината и НАД·Н₂ (Reusser, 1972). Литий в эффективной дозе, по мнению Birch и соавторов (1974), угнетающе действует на НАД·Н₂.

Яды

Изучение действия многих ядов (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, гелиотрин, тиофосамид, ДДТ, севин и др.) позволило установить их влияние на уровень никотинамидных коферментов (М. Т. Кокаровцева, 1958; Е. Д. Биденко, 1968; И. И. Павлова, 1970; М. В. Нацюк и И. С. Чекман, 1975; С. М. Алехина, 1975; Gallagher и Rees, 1960; Dianzani и Marianari, 1961; Christie и Le Page, 1962; Marchetti и соавторы, 1964; Cartier и Leroux, 1966).

Уменьшение содержания НАД и повышение уровня НАД·Н₂ в печени, сердце и почках выявлено Fazekas и Rengei (1968) у животных, получавших алкоголь в малой дозе. В большой дозе препарат вызывает значительное снижение уровня обеих форм нуклеотидов в тканях.

Таким образом, различные заболевания, интоксикации и другие патологические состояния, а также некоторые лекарственные вещества вызывают значительные нарушения системы НАД, что не может не отразиться на тех многочисленных процессах в организме, в регуляции которых участвуют коферменты.

Особый интерес представляет тот факт, что многие лекарственные вещества и яды оказывают действие на обмен никотинамидных коферментов. Вместе с тем интимные механизмы воздействия препаратов на метаболизм данных компонентов дыхательной цепи во многом неизвестны. Расшифровка их поможет не только расширить наши знания в области фармакодинамики лекарственных веществ, но и разработать более рациональные принципы фармакотерапии патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА. Алехина С. М. Обмен никотинамидных коферментов, активность НАД-зависимых дегидрогеназ и их изоферментный спектр при воздействии хлорорганических пестицидов. Автореф. дис. канд. Киев, 1975. — Астраускас В. И., Мишкините Г. А., Лятукевич А. В. и др. — В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Т. 2. Иваново, 1972, с. 16—18. — Басарева А. И. Фармакологический анализ влияния серотонина на содержание адениловых и никотинамидных нуклеотидов в миокарде. Автореф. дис. канд. М., 1973. — Биденко Е. Д. — «Укр. біохім. ж.», 1968, № 5, с. 436—439. — Богданов Н. Г., Проводникова А. С., Яловая Н. И. — В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Т. 2. Иваново, 1972, с. 250. — Вялых М. Ф. — В кн.: Проблемы биохимической адаптации. М., 1966, с. 86—93. — Горчакова Н. А., Рубчинская К. И., Самилова Р. Д. — В кн.: Кислородный режим тканей. Киев, 1974, с. 32—36. — Зубовская А. М. — «Вопр. мед. химии», 1968, № 2, с. 152—157. — Зубовская А. М., Степанян Н. О., Северин С. Е. — Там же, № 5, с. 533—538. — Казак Л. И. — В кн.: Кислородный режим тканей. Киев, 1974, с. 43—47. — Кокаровцева М. Т. Влияние галаскорбина, витамина В₁₂, фолиевой кислоты на дыхание и окислительное фосфорилирование печени крыс при экспериментальном гепатите. Автореф. дис. канд. Киев, 1968. — Кресюн В. И., Аряев Н. Л., Максимович М. Я. — В кн.: Биохимия синтеза и обмена коферментов и коферментных витаминов. Киев, 1972, с. 16—17. — Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, 1974. — Ленинджер А. Митохондрия. Молекулярные основы структуры и функция. М., 1966. — Магарашивили Н. П. Некоторые вопросы механизма центральной регуляции содержания никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в крови в норме и при экспериментальном «шизофреническом токсикозе». Автореф. дис. канд. Тбилиси, 1970. — Мандель П. — «Вопр. онкол.», 1963, № 10, с. 7—24. — Нацюк М. В., Чекман И. С. — «Бюлл. экспер. биол.», 1975, № 4, с. 58—60. — Немчинская В. Л., Божков В. М., Кушнер В. П. — «Цитология», 1971, т. 13, с. 799—812. — Павлова И. И. Особенности обмена никотинамидных коферментов (НАД и НАДФ) в клеточных структурах тканей теплокровных под влиянием ДДТ и севина (к механизму действия ДДТ

и сефина). Дис. канд. Киев, 1970. — Пидевич И. Н., Басаева А. И., Вялых М. Ф. — «Бюлл. exper. биол.», 1974, № 1, с. 58—60. — Пузенкина Н. Н. — В кн.: Оксидотические и аноксидотические процессы при экспериментальной и клинической патологии. Киев, 1975, с. 177. — Рэкер Э. Биоэнергетические механизмы. М., 1967. — Северин С. Е., Цейтлин Л. А. — «Вопр. мед. химии», 1964, № 3, с. 300—305. — Они же. — «Вопр. мед. химии», 1965, № 5, с. 498—502. — Северин С. Е., Телепнева В. И., Цейтлин Л. А. — В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. М., 1969, с. 118—135. — Они же. — «Биохимия», 1970, т. 35, с. 329—335. — Сейфула Р. Д., Денисов Ю. П., Сергеев П. В. и др. — «Бюлл. exper. биол.», 1974, № 1, с. 40—42. — Сильченко Н. А., Селезнева А. К. — В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Т. 2. Иваново, 1972, с. 351—352. — Скулачев В. П. Аккумуляция энергии в клетке. М., 1969. — Степанян Н. О., Цейтлин Л. А. — «Бюлл. exper. биол.», 1968, № 5, с. 51—52. — Телепнева В. И., Исаева И. В. — «Вопр. мед. химии», 1967, № 3, с. 242—247. — Французова С. Б. — «Бюлл. exper. биол.», 1974, № 5, с. 62—64. — Она же. — Там же, № 4, с. 68—71. — Фролькис Р. А. Компоненты тканевой дыхательной цепи сердечной мышцы и их изменения при инфаркте миокарда. Автореф. дис. докт. Харьков, 1971. — Халмурадов А. Г., Чаговец Р. В. — «Укр. биохим. ж.», 1963, № 6, с. 918—922. — Цейтлин Л. А. — «Успехи биол. химии», 1967, т. 8, с. 249—277. — Шалушкова Л. П. Влияние рентгеновского облучения на обмен никотинамидных коферментов (НАД, НАДН₂) в различных тканях животного организма. Автореф. дис. канд. Минск, 1969. — Шонка И., Ермоленко Р. — «Вопр. мед. химии», 1961, № 2, с. 115—119. — Эпштейн М. М., Никонова В. А., Спильоти З. И. и др. — «Укр. биохим. ж.», 1966, № 5, с. 525—531. — Юсене Я. — В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Т. 2. Иваново, 1972, с. 11—12. — Alivasatos G. A., Ungar F., Gerber M. et al. — «Biochem. Pharmacol.», 1974, v. 23, p. 2060—2062. — Artman M., Bekierkunst A., Goldenberg I. — «Arch. Biochem.», 1964, v. 105, p. 80—85. — Bartosck I., Guaitani A., Guindani A. — «Pharmacology», 1975, v. 13, p. 212—218. — Bekierkunst A. et al. — «Science», 1964, v. 145, p. 280—281. — Birch N. J., Hullin R. A., Leaf F. C. — «Brit. J. Pharmacol.», 1974, v. 52, p. 139. — Birt L. M., Bartley W. — «Biochem. J.», 1960, v. 75, p. 303—315. — Boveris A. A., Stoppani O. A. — «Rev. Soc. argent. Biol.», 1969, v. 45, p. 64—71. — Briggs M. H. — «Nature», 1960, v. 187, p. 249—250. — Brown F. Ch. — «Canad. J. Biochem.», 1964, v. 42, p. 489—492. — Burton R. M., Kaplan N. O. — «Science», 1958, v. 127, p. 30—31. — Cartier P., Leroux J. — «Rev. franc. Etud. clin. Biol.», 1966, v. 11, p. 169—171. — Chance B. — «J. biol. Chem.», 1961, v. 236, p. 1569—1576. — Chance B., Hollinger G. — «Nature», 1960, v. 185, p. 666—672. — Chaturvedi A. K., Parmar S. S. — «Biochem. Pharmacol.», 1973, v. 22, p. 2355—2356. — Chaykin S. — «Ann. Rev. Biochem.», 1967, v. 36, p. 119—170. — Christie G. S., Le Page R. — «Biochem. J.», 1962, v. 84, p. 25—48. — Clark J., Pinder S. — «Nature», 1966, v. 210, p. 631—632. — Coper H. — «Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1962, Bd 243, S. 399—401. — Dianzani M. U., Marianari U. — «Biochem. biophys. Acta», 1961, v. 48, p. 552—561. — Dietrich L., Fuller L., Jero I. et al. — «J. biol. Chem.», 1966, v. 241, p. 188—191. — Dietrich L., Munitz O., Powanda M. — «J. Vitamin. (Kyoto)», 1968, v. 14, p. 123—129. — Dietrich L., Martinez L., Franklin L. — «Naturwissenschaften», 1968, Bd 55, S. 231—232. — Fazekas I. G., Rengei B. — «Enzymologia», 1968, v. 35, p. 263—269. — Gallagher C. H. — «Biochem. J.», 1960, v. 74, p. 38—43. — Gallagher C. H., Rees K. — «Nature», 1960, v. 187, p. 148—149. — Gholson R. K. — «J. Vitamin. (Kyoto)», 1968, v. 14, p. 114—122. — Glock G. E., McLean P. — «Biochem. J.», 1955, v. 61, p. 398—402. — Idem. — Ibid., p. 397—401. — Idem. — «Biochem. J.», 1955, v. 61, p. 381—388. — Idem. — Ibid., 1957, v. 65, p. 413—416. — Govier W., Glenolden M. — «Am. Heart. J.», 1945, v. 29, p. 384—385. — Green D. E. — «Harvey Lect.», 1958, v. 52, p. 177—187. — Green D. E., Fleischner S. Mitochondrial System of Enzymes. Metabolic Pathways. V. 1. New York, 1960, p. 42—48. — Green D. E., Oda T. — «J. Biochem. (Tokyo)», 1961, v. 49, p. 472—480. — Green S., Bodansky O. — «J. biol. Chem.», 1963, v. 238, p. 2119—2122. — Greenbaum A. L., Clark J. B., McLean P. — «Biochem. J.», 1964, v. 93, p. 17—23. — Greenbaum A. L., Pinder S. — Ibid., 1968, v. 107, p. 55—62. — Idem. — Ibid., p. 63—67. — Grunicke H., Keller H. J., Puschendorf B. et al. — «Europ. J. Biochem.», 1975, v. 53, p. 41—45. — Handler P., Klein J. R. — «J. biol. Chem.», 1942, v. 143, p. 49—57. — Hangaard N., Inesi G., Blanken R. — «Arch. Biochem.», 1960, v. 90, p. 31. — Hull F., Whereat A. — «J. biol. Chem.», 1967, v. 242, p. 4023—4028. — Hunter F. E. et al. — «Fed. Proc.», 1958, v. 17, p. 247—262. — Jensen P. K., Neuhaud J. — «Biochim. biophys. Acta», 1961, v. 52, p. 97—113. — Ikeda M., Tsuyi H., Nakamura S. et al. — «J. biol. Chem.», 1965, v. 240, p. 1395—1401. — Ichiyama A., Nakamura S., Nishizuka Y. — «Arzneimittel-Forsch.», 1968, Bd 17, S. 1346—1355. — Jacobson K. B., Kaplan N. O. — «J. biophys. biochem. Cytol.», 1957, v. 3, p. 31—43. — Jacobson K. B., Astrachan L. — «Arch. Biochem.», 1957, v. 71, p. 69—80. — Kaplan N. O. — «J. Vitamin.», 1968, v. 14, p. 103—113. — Klengenberg M. et al. — «Biochem. Z.», 1959, Bd 332, S. 47—53. — Klengenberg M., Pette D. — «Biochem. biophys. Res.

Commun.", 1962, v. 7, p. 430—432. — Linnane A. W., Ziegler D. M. — "Biochim. biophys. Acta", 1958, v. 29, p. 630—638. — Lohi G. W., Waller H. D. — "Folia haemat.", 1961, Bd 78, S. 385. — Mackerer C. R., Haettinger J. R., Hutsell Th. C. — "Biochem. Pharmacol.", 1973, v. 22, p. 513—519. — Mackerer C. R., Haettinger J. R. — Ibid., 1974, v. 23, p. 3331—3345. — Marchetti M., Puddu P., Caldarella M. — "Biochem. J.", 1964, v. 92, p. 46—51. — McLean P. — "Biochim. biophys. Acta", 1958, v. 30, p. 316—323. — Minamidate A., Takano S., Hashikawa T. et al. — "Jap. J. Pharmacol.", 1973, v. 23, p. 126—128. — Minard F. N., Hahn C. H. — "J. biol. Chem.", 1963, v. 238, p. 2474—2476. — Morton R. K. — "Nature", 1958, v. 181, p. 540—542. — Idem. — "Aust. J. Sci.", 1961, v. 24, p. 260—278. — Nishizuka Y., Hayaishi O. — "J. biol. Chem.", 1963, v. 238, p. 3369—3377. — Quastel I., Zatman L. — "Biochim. biophys. Acta", 1953, v. 10, p. 256—267. — Ramasamy I., Butterworth P. J. — Ibid., 1975, v. 384, p. 146—158. — Reusser F. — "Biochem. Pharmacol.", 1972, v. 21, p. 1031—1038. — Shimoyama M., Sakamoto H., Takeuchi T. et al. — "Biochim. biophys. Acta", 1969, v. 184, p. 204—206. — Slater E. C. et al. — "Proc. nat. Acad. Sci. USA", v. 47, p. 1109—1112. — Toth C. E., Ferrari M., Contessa A. et al. — "Arch. int. Pharmacodyn.", 1966, v. 162, p. 123—125. — Von Euler L. H., Rubin R. I. et al. — "Fed. Proc.", 1969, v. 29, p. 379—381. — Wang T. P., Kaplan N. O. — "J. biol. Chem.", 1954, v. 206, p. 311—325. — Waravdekar V., Griffin C. — "Exp. Cell. Res.", 1964, v. 33, p. 450—458. — Windmuller H. G., Kaplan N. O. — "Biochim. biophys. Acta", 1962, v. 56, p. 388—391. — Windmuller H. G. — "Biochem. biophys. Res. Commun.", 1963, v. 11, p. 496—499. — Zicha B., Benes J. — "Radiobiol. Radiother.", 1968, Bd 9, S. 501.

Поступила 13/IV 1976 г.

РЕЦЕНЗИИ

УДК 615.916.074(049.3)

И. Д. Гадаскина, Н. Д. Гадаскина, В. А. Филов. *Определение промышленных неорганических ядов в организме. II.*, «Медицина», 1975.

Книга написана коллективом авторов, имеющих большой опыт работы в области токсико-гигиенического изучения неорганических ядов. Книга состоит из 2 частей и 26 глав, которые дополнены 6 приложениями и достаточно подробным библиографическим указателем.

В общей части монографии обобщены современные представления о закономерностях поступления, транспорта, превращения, распределения и выведения из организма неорганических ядов. Здесь дан также обзор литературы, посвященный физико-химическим методам анализа, которые в последние годы приобретают все более широкое распространение как в научных исследованиях, так и в повседневной гигиенической оценке среды и состояния здоровья людей.

Во второй части книги описаны известные и преимущественно химические методы анализа веществ в биологических средах, что вполне понятно, так как до последнего времени колориметрические методы анализа остаются доминирующими не только в санитарной химии, но и в значительной мере в токсикологии и фармакологии. В каждой главе описанию методов анализа предшествуют краткие сведения о применении, токсичности, путях поступления, характере распределения и способах выведения из организма химических веществ. Особенно внимательно авторы отнеслись к вопросу о диагностическом значении определения каждого вещества в биосубстратах. Жаль, что этот очень важный практический вопрос не нашел теоретического рассмотрения в общей части монографии.

Книга написана в доступной для широкого круга читателей форме. Несмотря на то что по существу она является справочником, но читается с интересом, так как авторы не только приводят конкретные факты, но и определяют свое отношение к ним.

Однако полезная и интересная книга, к сожалению, не лишена некоторых неточностей и упущений. Понятно, нельзя требовать от авторов, чтобы все главы были одинаковыми по объему и глубине изложения материала. И все же мы считаем целесообразным рассмотреть мышьяковистого водорода отдельно от мышьяка, сурьмянистого водорода — от сурьмы, фтористого водорода — от фтора. Встречаются в книге досадные опечатки (с. 49, 234, 235).

Отмеченные частные замечания не снижают научной и прикладной ценности книги.

Проф. С. Д. Заугольников