

УДК 615:616.8-009.85-092.9-008

Кратенко А.С., Вовк К.В., Сокруто О.В., Николенко Е.Я.,
Александрова Н.К., Ларичева Л.В., Кандыба В.П., Квитчатая А.И., Летик И.В.

L-ТРИПТОФАН: ГИПОТЕНЗИВНОЕ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ, КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина
Харьковская национальная фармацевтическая академия
Харьковский национальный медицинский университет

В настоящее время эмоциональный стресс (ЭС) является общепризнанным фактором риска, способствующим возникновению сердечнососудистой патологии и сахарного диабета. Эмоциональные реакции отрицательного характера, создающие очаги застойного эмоционального возбуждения лежат в основе формирования стойкой гипертензии, ускоренного развития атеросклероза, ИБС, неврозов и т.д. Принимая во внимание значительный рост психозмоционального напряжения в жизни современного человека, поиск адекватной фармакологической стрессопротекции среди естественных метаболитов является актуальным и современным.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, L-триптофан.

Работа является фрагментом хоздоговорной темы института «Фармакологии и токсикологии АМН Украины» (г. Киев) «Изучение антистрессовых свойств L-триптофана».

В настоящее время эмоциональный стресс (ЭС) является общепризнанным фактором риска, способствующим возникновению сердечнососудистой патологии и сахарного диабета [1,2]. Эмоциональные реакции отрицательного характера, создающие очаги застойного эмоционального возбуждения лежат в основе формирования стойкой гипертензии, ускоренного развития атеросклероза, ИБС, неврозов и т.д. [3]. Принимая во внимание значительный рост психозмоционального напряжения в жизни современного человека, поиск адекватной фармакологической стрессопротекции среди естественных метаболитов является актуальным и современным. Активно изучаются антистрессовые эффекты соединений, являющихся компонентами природной стрессозащитной системы организма [4,5], среди которых аминокислота L-триптофан позиционируется как для синтеза целого ряда метаболитов, в том числе со стрессоустойчивыми свойствами [6]. В большинстве работ антистрессовая активность L-триптофана связывается с его центральными эффектами, однако не исключается защитное действие на периферии, в частности, при ишемии миокарда [7]. ЭС активирует процессы свободно-радикального окисления в крови и тканях, что приводит к повреждению миокарда и эндотелия сосудов. Продолжительный стресс вызывает подъем артериального давления (АД), учащения сердечных сокращений, повреждает β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы и снижает продукцию инсулина, вызывая диабетогенный эффект [8].

Цель работы

Изучить стрессозащитное действие L-триптофана на сердечнососудистую систему (ССС) и его метаболизм в условиях ЭС.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 72 половозрелых крысах линии «Вистар» обоего пола, массой 180-230 граммов. Моделью эмоционального стресса (ЭС) был «конфликт афферентных раздражений» по 2 часа в течение двух дней. Исследования выполнялись сразу после эмоционально-стрессового воздействия. Эксперименты проводились согласно положению «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). Функциональное состояние сердечнососудистой системы оценивалось по частоте сердечных сокращений (ЧСС), амплитуде зубца Т и уровню АД. ЧСС и амплитуду зубца Т рассчитывали по ЭКГ (электрокардиограф ЭК ИТ-03М). АД регистрировали на хвостовой артерии крыс с помощью пьезодатчика. Уровень глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом. Серотонин крови определяли флюориметрическим методом Л.Я. Прошиной. Определение содержания триптофана и кинуренина в плазме крови крыс производилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Фармакологическим объектом исследования был L-триптофан. Препарат вводился в виде взвеси перорально в дозе 50 мг/кг за 2 часа до ЭС. Результаты исследования обрабатывались с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов прежде всего отражает статистически достоверное повышение АД, ЧСС и снижение амплитуды зубца Т на ЭКГ в условиях ЭС (табл. 1). Данные результаты свидетельствуют о положительном влиянии на экспериментально вызванную ишемию миокарда и подлежат дальнейшим исследованиям. Моделируемый ЭС приводит к возникновению выра-

женной гипергликемии (в 2,5 раза в сравнении с контролем). Введение L-триптофана статистически достоверно препятствует стрессорному

повышению уровня глюкозы в плазме крови, обнаруживая гипогликемический эффект в сравнении с контролем (табл. 2).

Таблица 1
Влияние L-триптофана на функциональные изменения сердечнососудистой системы у крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Количество животных, n	АД, мм.рт.ст	ЧСС, уд/мин	Амплитуда зубца Т, мВ
Контроль	G	115±6,0	358±9,3	0,19±0,017
ЭС	G	133±8,8 ¹	453±14,8 ¹	0,11±0,012 ¹
Триптофан+ЭС	G	99±7,0 ²	414±23,4	0,14±0,02 ²

Примечание: ¹ - статистически достоверно в сравнении с контролем;
² - статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Таблица 2
Влияние L-триптофана на содержание глюкозы в плазме крови крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Количество животных, n	Содержание глюкозы в плазме крови, ммоль/л
Контроль	G	3,6±0,24
ЭС	G	8,5±1,26 ¹
Триптофан+ЭС	G	2,7±0,16 ²

Примечание: ¹ - статистически достоверно в сравнении с контролем;
² - статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Таблица 3
Влияние L-триптофана на содержание триптофана, серотонина и кинуренина в плазме крови крыс в условиях ЭС

Условия опыта	Количество животных, n	Содержание триптофана, нмоль/л	Содержание серотонина, нмоль/л	Содержание кинуренина, нмоль/л
Контроль	G	27,4±3,4	0,3±0,04	1,58±0,24
ЭС	G	19,4±1,9 ¹	0,43±0,01 ¹	0,67±0,05 ¹
Триптофан+ЭС	G	5,1±0,8 ^{1,2}	0,24±0,01 ²	2,11±0,14 ²

Примечание: ¹ - статистически достоверно в сравнении с контролем;
² - статистически достоверно в сравнении со стрессом.

Показатели уровня содержания триптофана и его метаболитов в плазме крови при ЭС и в условиях использования L-триптофана были следующими (табл. 3).

Уровень триптофана и кинуренина статистически снижается при ЭС в плазме крови. При этом наблюдается повышение содержания серотонина. Полученные результаты соотносятся с данными литературы о снижении уровня триптофана в плазме при болевом стрессе [8] и повышении серотонина при иммобилизационном стрессе [9]. Можно предположить, что при ЭС происходит усиление метаболизма триптофана и накопление серотонина который обладает способностью повышать АД, свертываемость крови и является болевым нейромедиатором в периферических тканях. Снижение уровня кинуренина плазмы крови в условиях ЭС может свидетельствовать о его утилизации в связи со стрессовой активацией ферментных систем.

Введенный накануне ЭС L – триптофан снижает содержание триптофана в плазме крови ниже уровня. При этом серотонин и кинуренин статистически достоверно восстанавливается в плазме крови до контрольных цифр.

Обсуждение результатов исследования

В целом, препарат L – триптофан (50 мг/кг) достаточно эффективно предотвращает стрессорное напряжение ССС и стрессорную гипергликемию. При этом он восстанавливает уровень серотонина и кинуренина в плазме крови в условиях ЭС. Наряду с общепринятым мнением о триптофане, как о прекурсоре серотонина –

центрального антистрессового нейромедиатора, эта аминокислота обозначена как компонент антиоксидантной системы организма в условиях стресса. По-визуальному, стрессопротекторные эффекты L – триптофана обусловлены его политропным действием.

Выводы

1. Введение L –триптофана (50 мг/кг) однократно в желудок за 2 часа до ЭС ослабляет стрессовое напряжение ССС, что проявляется снижением АД, ЧСС и восстановлением зубца Т.
2. L–триптофан в условиях ЭС оказывает воздействие на метаболизм триптофана в различных структурах головного мозга, которое проявляется восстановлением уровня его метаболитов.
3. Антистрессовые эффекты L–триптофана обусловлены, возможно, его центральным нейротропным, антиоксидантным и метаболическим действием.

Перспективы дальнейших исследований

Описанные данные и полученные нами предварительные результаты позволяют считать актуальным дальнейшее изучение метаболизма L-триптофана и его стрессопротекторные эффекты.

Литература

1. Судаков К.В. Артериальная гипертензия при эмоциональном стрессе: нервные и гуморальные механизмы ее пролонгирования / К.В. Судаков // Физиологический журнал им. Сеченова. – 1993. – Т. 79, № 8. – С. 22-33.
2. McCowen K.C. Stress – induced hyperglycaemia / K.C. McCowen, A. Malbotra, B.R. Bistrain // Crit. Care Clin. - 2001. – Vol. 17. – P. 107-124.

3. Иззатизаде К.Ф. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззатизаде, А.В. Баша, Н. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004. - № 9. - С. 62-70.
4. Киричек Л.Т. Перспективы клинического применения стресспротекторов / Л.Т. Киричек, Е.Г. Дубенко, А.В. Перепелица [и др.] // Клиническая фармакология. - 2009. - № 2. - С. 116-119.
5. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. - Х. : «Контракт», 2008. - 302 с.
6. Сурмач Е.М. Ишемическая болезнь сердца и депрессия: патофизиологические связи, роль метаболизма триптофана / Е.М. Сурмач, В.А. Снежицкий, Е.М. Дорошенко // Кардиология в Белорусии. 2013. - № 2 (24). - С. 21-31.
7. Владова Ю.Р. Некоторые стороны обмена триптофана при кровопотере и других видах стресса : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 03.01.04 «Биохимия» / Ю.Р. Владова. - Челябинск. - 1973. - 29 с.
8. Лобачева И.И. Содержание серотонина в периферических органах и тканях в норме и при действии стресса в процессе развития крыс / И.И. Лобачева // Изв. Сибирского отделения АН СССР. Серия биол. наук. 1982. - № 5, Вып. 1. - С. 112-116.
9. Федин А.И. Интенсивная терапия ишемического инсульта / А.И. Федин, С.А. Румянцева. - М. : «Медицинская книга», 2002. - 284 с.

Реферат

L-ТРИПТОФАН: ГІПОТЕНЗИВНА, ГІПОГЛІКЕМІЧНА, КАРДІОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕСІ

Кратенко А.С., Вовк К.В., Сокурова О.В., Ніколенко Є.Я., Александрова Н.К., Ларичева Л.В., Кандиба В.П., Квітчатая А.І., Летик І.В.
Ключові слова: емоційний стрес, L-триптофан.

В даний час емоційний стрес (ЕС) є загально визнаним чинником ризику, що сприяє виникненню серцево-судинної патології та цукрового діабету. Емоційні реакції негативного характеру, що створюють осередки застійного емоційного збудження, лежать в основі формування стійкої гіпертензії, прискореного розвитку атеросклерозу, ІХС, неврозів і т.д. Беручи до уваги значне зростання психоемоційного напруження в житті сучасної людини, пошук адекватної фармакологічної стрессопротекції серед природних метаболітів є актуальним і сучасним.

Summary

L-TRYPTOPHAN: HYPOTENSIVE, HYPOGLYCAEMIC, CARDIOPROTECTIVE EFFECTS AND PECULIARITIES OF METABOLISM IN MODELLED STRESS

Kratenko A.S., Vovk K.V., Sokruto O.V., Nikolenko E.Ya., Alexandrova N.K., Laricheva L.V., Kanduba V.P., Kvitchataya A.I., Letik I.V.
Key words: emotional stress, L-tryptophan.

Currently, emotional stress (ES) is a recognized as one of risk factors contributing into occurrence of cardiovascular disease and diabetes. Negative emotional reactions by setting up sites of long-lasting excitement underlie the development of stable hypertension, accelerated development of atherosclerosis, coronary heart disease, neurosis, etc. Taking into account the significant increase in emotional stress nowadays, the search for adequate pharmacological stress protection among natural metabolite is quite relevant and contemporary. L tryptophan (50 mg / kg) once in the stomach 2 hours before the EC reduces the stress voltage that is manifested by decreased blood pressure, heart rate and the recovery of T wave. L tryptophan under ES affects the metabolism of tryptophan in various brain structures that is manifested by reduction of the level of its metabolites. Antistress effects produced by L tryptophan can be associated with its central neurotropic, anti-oxidant and metabolic actions. Data described in this article and previously obtained suggest further study of the actual metabolism of L-tryptophan and stress-protective effects.

УДК 615.221:547.461.2

Литвинова О.М.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Проведені скринінгові дослідження з вивчення взаємодії 50 нових похідних оксамінової кислоти з аналептиками. Встановлено, що сполуки, які досліджувались, мають виражену протисудомну активність. Серед похідних оксамінових кислот виявлені сполуки як ті, що потенціюють дію аналептиків, так і речовини, які надають захисний ефект від дії судинних отрут, що визначає перспективність їх подальшого вивчення.

Ключові слова: протисудомна активність, ЦНС, похідні оксамінової кислоти.

Робота виконана згідно програми НДР Національного фармацевтичного університету по проблемі «Створення нових лікарських препаратів», № держ. реєстрації 0198U007008.

Вступ

Однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я є пошук нових високоактивних і безпечних лікарських засобів [3].

Проведений аналіз доступної літератури свідчить про високу реакційну здатність дикарбонових кислот і продуктів їх циклізації – бензими-

дазолів і бензооксазолів, які володіють широким спектром, фармакологічної активності: нормалізують вуглеводний обмін, оксигенацію тканин, регулюють білковий обмін, проявляють гіпоглікемічну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну і нейротропну дію [1,5,6].

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу і даних літератури про вплив заміщених