

УДК 615.275-092.9

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИИ «ТАУЦИНК»

В.М. Шейбак

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Разработана композиция, состоящая из таурина и цинка сульфата («тауцинк»), обладающая высокой биологической активностью. Рассмотрены результаты экспериментов, позволяющие рассматривать тауцинк как основу для создания лекарственного средства, обладающего гепато- и нейропротекторной активностью.

Ключевые слова: таурин, цинк, аминокислоты, эксперимент.

The composition, consisting of taurine and zinc sulphate («tauzinc»), possessing high biological activity is worked out. The obtained results, allow to consider taurinc as the base for making the medicine, possessing hepato- and neuroprotection activity.

Key words: taurine, zinc, amino acids, experiment.

Таурин – 2-аминоэтансульфоновая кислота, относится к непротеиногенным аминокислотам, достаточно широко распространена в тканях живых организмов. У человека скорость синтеза таурина составляет 0,4-1,0 ммоль/сутки или 50-125 мг/сутки. Внутриклеточная концентрация этой аминокислоты колеблется в зависимости от ткани в широких пределах и составляет от 5 до 50 мМ. В плазме крови средняя концентрация таурина 100 мкМ. В целом, в организме человека (массой 70 кг) содержится примерно 70 г таурина [5, 6, 10].

В числе основных функций таурина следует особо выделить антиоксидантную и осморегуляторную. Одновременно он выполняет функции модулятора вне- и внутриклеточных потоков катионов кальция, в ЦНС – нейромодулятора, нейропротектора и тормозного нейротрансммиттера [4, 8, 9, 11]. На основе таурина создано несколько лекарственных препаратов – таблетки «Таурин», «Таукард», глазные капли «Тауфон» (4 % раствор таурина). Препараты, созданные на основе таурина, имеют широкие показания к применению и практически не имеют противопоказаний [1, 2, 5, 7].

В последние годы внимание исследователей все больше привлекают функции цинка в клетке. Доказано его участие в функционировании более чем 200 ферментов, определяющих и контролирующих пролиферацию, рост и дифференциацию клеток, активацию секреции пептидных гормонов, стабилизацию биомембран и мембранных рецепторов, функционирование иммунной системы, регуляцию апоптоза, метаболизм углеводов, нуклеиновых кислот, спиртов, а также биотрансформацию ксенобиотиков. В организме человека содержится 1,4-2,5 г цинка, что всего в 2 раза меньше, чем железа, но в 20 раз больше, чем меди. Минимальная потребность в цинке составляет в среднем 10-16 мг/сутки, без учета степени его всасывания в желудочно-кишечном тракте [3, 12, 13].

Широкое распространение аминокислоты тау-

рин и цинка в биологических системах, сопряженность их участия во многих клеточных функциональных механизмах, позволили нам предположить, что таурин и катионы цинка являются физиологическими синергистами, что однозначно доказано в отношении функций ряда элементов ЦНС. Вполне вероятно, что таурин и цинк могут быть действительно эффективными в модуляции механизмов пролиферации и регенерации.

Нами разработана композиция, состоящая из таурина и цинка сульфата (условное название «тауцинк»), биологическая активность которой была исследована на животных при различных способах введения. Так, после однократного внутрибрюшинного введения крысам тауцинка в дозе 400мг/кг массы через 1 ч происходило резкое увеличение в плазме крови таурина (в 50-60 раз), а также в 3 раза его предшественника – цистеина. Одновременно снижались концентрации 10 протеиногенных аминокислот – треонина, серина, глутамата, валина, метионина, изолейцина, лейцина, фенилаланина, лизина и гистидина (в среднем на 20-65%) и орнитина (на 40%). В печени регистрировалось 4-5 – кратное повышение концентрации таурина, основной глюконеогенной аминокислоты аланина (в 2 раза) и метаболита цикла мочевинообразования – цитруллина. Помимо снижения уровня цистеина, уменьшалось содержание в ткани печени глутамина, глицина и α-аминомасляной кислоты. Несмотря на то, что через сутки после введения композиции пул аминокислот в плазме крови восстанавливался до контрольных значений, в печени продолжало сохраняться снижение уровней серосодержащих аминокислот метионина и цистеина, а также орнитина и фосфоэтаноламина.

Не менее выраженные изменения в содержании аминокислот и их производных наблюдали в отделах мозга животных. Так, в стволе мозга на фоне увеличения концентраций большинства определяемых соединений, падало количество основ-

ных тормозных нейротрансмиттеров – ГАМК и глицина (рис. 1). Хотя в стриатуме и гипоталамусе регистрировали изменения концентраций гораздо меньшего числа нейроактивных аминокислот (глутамин, аспаргат, треонин, аргинин, аланин), только в последнем отмечали более низкие концентрации глутамата, аспартата и фосфоэтаноламина через 24 ч относительно показателей в контрольной группе. В остальных отделах мозга уровни исследуемых соединений не отличались от контрольных значений.

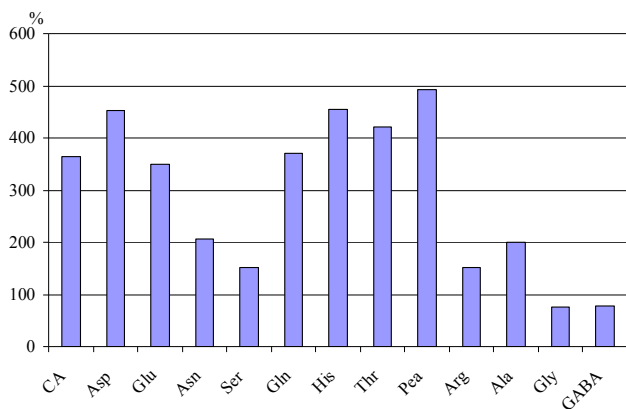


Рис. 1. Нейроактивные аминокислоты в стволе мозга через 1 час после введения Тауцинка в дозе 400 мг/кг

При курсовом введении тауцинка не отмечается быстрого развития толерантности к композиции. Так, через 1 ч после 5-кратного назначения в плазме крови продолжает регистрироваться быстрое обеднение аминокислот пула (рис. 2). Следует отметить, что и в данной экспериментальной ситуации уровень таурина увеличивался в 20-25 раз.

Таким образом, результаты наших экспериментов позволили предположить, что внутрибрюшинное введение тауцинка:

- ♦ резко повышает проницаемость клеточных мембран (аналогичный эффект наблюдается при введении этанола);
- ♦ ведет к обеднению аминокислотного пула в плазме;
- ♦ вызывает серьезный дисбаланс в системе нейромедиаторных аминокислот в отделах мозга, в первую очередь, в стволе мозга;
- ♦ эффекты композиции носят кратковременный характер, что делает возможным ее многократное применение.

Одним из этапов изучения биологической активности тауцинка явилась серия экспериментов на молодых растущих животных. Крысам в возрасте 1 месяц и массой $50 \pm 2,5$ г композицию вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг массы в течение 10 суток. После курсового введения масса крысят опытной группы несколько превышала таковую у контрольных животных. Вместе с тем, если относительная масса печени и тимуса в ана-

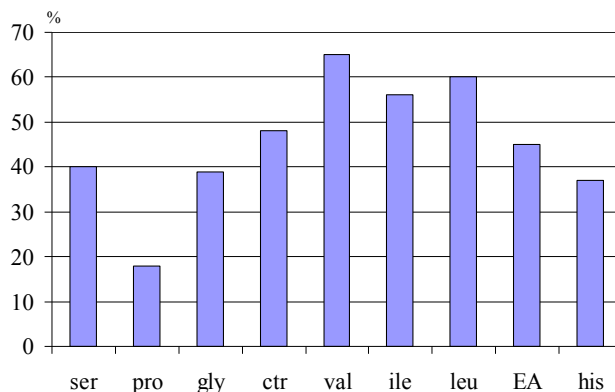


Рис. 2а. Снижение уровней аминокислот и этаноламина после курсового введения «тауцинка» (пятикратно, 400 мг/кг)

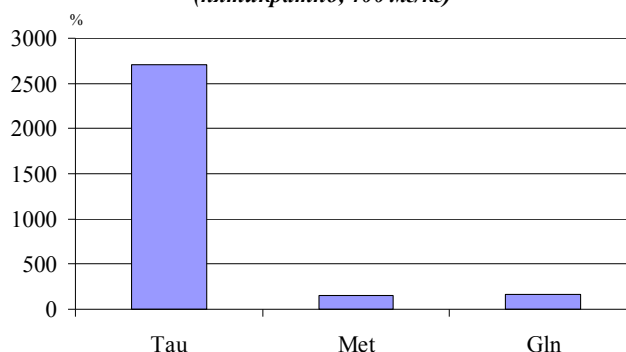


Рис. 2б. Увеличение уровней аминокислот после курсового введения «тауцинка» (пятикратно, 400 мг/кг)

лизируемых группах существенно не отличалась, то масса селезенки у животных, получавших тауцинк, была достоверно ниже контрольных значений. Гистологическое исследование срезов тонкой кишки показало, что после введения композиции ворсинки сохраняют свою форму, но инфильтрация лейкоцитами соединительнотканной стромы становится меньше. Эпителий ворсинок, особенно в верхушечной области, уплощен, цитоплазма гомогенна и оксифильна. Каемка неотчетливо выражена. Бокаловидные клетки становятся меньшего размера, в апикальном отделе секрет отсутствует. Просветы крипт расширены, что свидетельствует об активной секреции слизи бокаловидными клетками крипт. Несколько снижено число митозов среди клеток эпителия крипт.

Определение лейкоцитарной формулы крови показало снижение количества лимфоцитов и увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов. Несколько возросло количество эозинофилов. Морфометрический анализ выявил изменения со стороны размерных классов лимфоцитов – увеличение процентного и абсолютного содержания клеток более крупного размера.

Поскольку аминокислотный пул плазмы крови представляет собой интегральный показатель межклеточного обмена, отражающий не только состояние нутритивного статуса, но и изменение направ-

ленности отдельных метаболических путей, определение индивидуальных концентраций свободных аминокислот и характеристика пула в целом, представляет особый интерес.

Нами обнаружено, что через 24 ч после курсового введения крысятам тауцинка, в плазме крови в 1,5 раза увеличивается концентрация таурина, повышаются уровни основных глюконеогенных аминокислот, одновременно являющихся предшественниками субстратов цикла трикарбоновых кислот, аланина, аспартата, глутамина. В плазме крови падает содержание незаменимых аминокислот лейцина и изолейцина, а также орнитина и α -аминомасляной кислоты (рис. 3).

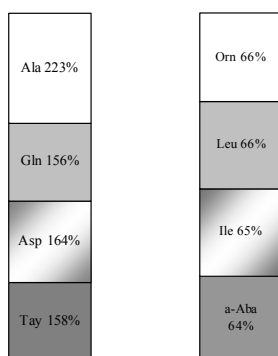


Рис. 3. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крысят после курсового десятикратного введения «тауцинка»

В печени, после курсового введения композиции крысятам, достоверно повышается уровень метионина и одного из компонентов синтеза мембранных фосфолипидов, фосфоэтаноламина. При этом усиливается утилизация заменимых аминокислот серина и глутамата, содержание которых падает на 35% и 25%, соответственно. Изменения структуры фонда свободных аминокислот в ткани печени менее выражены (рис. 4), но, тем не менее, подобны наблюдаемым в плазме крови.

Таким образом, результаты экспериментов на крысятах позволяют заключить, что при внутрижелудочном введении тауцинка усиливается утилизация незаменимых аминокислот тканями. Возрастает количество субстратов, используемых в углеводном и энергетическом обменах.

Всё вышеуказанное позволяет рассматривать тауцинок как основу для создания лекарственного средства, обладающего широким спектром биологической активности и возможной гепато- и нейропротекторной активностью.

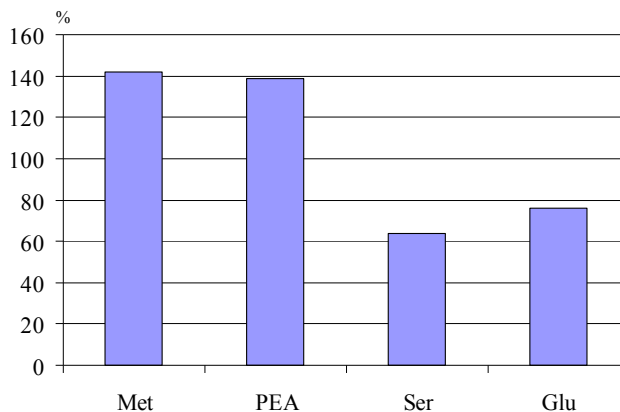


Рис. 4. Содержание свободных аминокислот в печени крысят после курсового десятикратного введения «тауцинка»

Автор благодарит сотрудников ЦНИЛ ГрГМУ к.б.н. М.В. Горещкую, к.б.н. В.Ю. Смирнова, к.б.н. Е.М. Дорошенко, н.с. Л.Е. Виноградову, а также профессора кафедры гистологии ГрГМУ проф. Я.Р. Мацюка, принимавших активное участие в изучении биологической активности тауцинка.

Литература

1. Заволовская Л.И., Елизарова Е.П., Орлов В.А. Клиническая эффективность тауфона в комбинированном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения // Эксп. Клин. Фармакол. – 1995. – №6. – С.29-32.
2. Петров В.И. Средство для лечения хронических диффузных заболеваний печени (таукард) // А.С.№2925354/14 от 04.04.91.
3. Шейбак В.М., Шейбак Л.Н. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов – Гродно, 2003. – 82 с.
4. Шейбак В.М. Механизмы взаимодействия таурина и этанола в центральной нервной системе // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости – Сб.научн. статей. – Гродно, 2004. – С.205-209.
5. Шейбак Л.Н., Шейбак В.М. Биосинтез и обмен таурина // Журнал ГГМУ – 2005. – №1. – С.9-12.
6. Aerts L., Van Asche F. Taurine and taurine-deficiency in perinatal period // J. Perinatal. Med. – 2002. – V.30. – P.281-286.
7. Corte L.D., Crichton R.R., Ward R.J. The use taurine analogues to investigate taurine functions and their potential therapeutic applications // Amino Acids – 2002. – V.23. – P.367-379.
8. Idrissi A., Trenkner E. Taurine regulates mitochondrial calcium homeostasis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – V.526. – P.527-536.
9. Idrissi A., Trenkner E. Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism // J.Neurosci. – 1999. – V.19, N21. – P.9459-9468.
10. Lourenco R., Camilo M.E. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease // Nutr. Hosp. – 2002. – V.17, N6. – P.262-270.
11. Ortenblad N., Young J.F., Oksbjerg N. Reactive oxygen species are important mediators of taurine release from skeletal muscle cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2003. – V.284. – P.C1362-1373.
12. Prasad Ananda S. Zinc and immunity // Mol. Cell. Biochem. – 1998. – V.188. – P.63-69.
13. Wolf G., Schmidt W. Zinc and glutamate dehydrogenase in putative glutamatergic brain structures // Acta Histochem. – 1983. – V.72. – P.15-23

Поступила 31.01.07