

**Национальная академия наук Кыргызской Республики  
Институт биотехнологии**

Диссертационный совет Д 03.10.418

*На правах рукописи*

**УДК 591.1:616.099:547.993:615.372**

**НУРДИНОВ ШАМШИДИН ШАБИДИНОВИЧ**

**Защитное действие катацина и бензонала на организм мышей  
и крыс, отравленных ядом среднеазиатской кобры  
(*Naja naja Oxiana Echwald*)**

03.03.01 – физиология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Бишкек - 2011

Работа выполнена на кафедре Методики преподавания биологии и Зоологии в Жалал-Абадском государственном университете и Национальном университете Узбекистана им. М.Улугбека

**Научный руководитель:** доктор биологических наук, профессор  
**Алматов Карим Тажибаевич**

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор  
**Дюсембин Хабдурахман Дюсембинович**

кандидат биологических наук  
**Турганбаева Анипа Самудиновна**

**Ведущая организация:** Кыргызская государственная медицинская академия им. И.Ахунбаева

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 03.10.418 Института биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, Кыргызская Республика, г. Бишкек, проспект Чуй, 265.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: г. Бишкек, проспект Чуй, 265а.

Автореферат разослан «....».....2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

Корчубекова Т. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от одних только укусов ядовитых змей ежегодно страдают около 0,5 миллиона человек, из которых около 40 тысяч людей погибают (В.Н. Орлов, И.А. Вальцева 1977). При оказании помощи пострадавшим от укуса змей важное значение имеет применение специфической сывороточной терапии, а также использование антидотов.

Известно, что такие препараты как бензонал (А.В. Зияева и др., 1996; А.В. Зияева 1997; Н.М. Юлдашев и А.В. Зияева 1994; К.А. Асанова 2002; И.А. Ширинова, Ш.Ш. Нурдинов 2006) и катацин (А.Г. Курмуков и др., 1990; С.С. Назруллаев 1994; К.А. Асанова, 2002) обладают выраженным антигипоксическим эффектом и непосредственно влияют на газоокислородный обмен и энергетический метаболизм митохондрий при гипоксии.

Антигипоксантами гутимин и оксибутират натрия были эффективными как при профилактическом использовании, так и после отравления ядом змей (В.М. Виноградов, 1972; И.А. Вальцева и др., 1974; Т.А. Богрова 1976; В.М. Виноградов, М.И. Пастушенко 1977; Б.Н. Орлов И.А. Вальцева 1977; Г.Г. Чичканов и др., 1982; М.Д. Машковский 1987; В.Е. Новиков 1991).

Вопрос о возможности прямого действия антигипоксантов катацина и бензонала на жизнеустойчивость организма на фоне действия ядов змей остаётся открытым. Например, не конкретизировано в чем состоит молекулярный механизм действия бензонала и катацина на основной обмен, обмен веществ и энергии, транспорт кальция, какой вклад вносят бензонал и катацин в поддержание гомеостаза организма на фоне действия отравляющих веществ и т.д. До настоящего времени не изученными остаются вопросы, касающиеся влияния катацина и бензонала на газоокислородный обмен, метаболизм субстратов, энергетические и кальций транспортирующие функции митохондрии органов животных, отравленных ядами змей.

Катацин и бензонал способствуют поддержанию в мембране клеток разных органов постоянного уровня нейтральных и кислых фосфолипидов, как структурного и функционально различных категорий этих соединений, необходимых для сохранения физико-химических свойств функционирующих мембран. Стабилизация мембран считается ведущим механизмом защиты организма антиоксидантами и антигипоксантами от различных повреждающих действий, в том числе от действия токсинов и ядов змей.

Исходя из выше изложенного актуальным является изучение механизма действия бензонала и катацина при отравлении ядом среднеазиатской кобры в качестве специфического лечебного средства, т.е. в качестве антидота.

**Связь темы диссертации с крупными программами, основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными**

**учреждениями.** Настоящая работа выполнена в соответствии с фундаментальной научной программой кафедры Методики преподавания биологии и зоологии Жалал-Абадского государственного университета и совместно с кафедрой физиологии человека и животных Биолого-почвенного факультета Национального университета Узбекистана им М. Улугбека.

**Цель и задачи исследования.** Действия бензонала и катацина на газоокислородный обмен, метаболизм углеводов и липидов в крови и печени, содержание адениновые нуклеотиды, дыхание и окислительное фосфорилирование, транспорт кальция митохондрий клеток печени и сердца нормальных животных и отравленных ядом кобры:

- изучение влияния бензонала и катацина на газоокислородный обмен;
- изучение влияния бензонала и катацина на обмен углеводов и липидов в крови и печени;
- изучение влияния бензонала и катацина на содержание адениновых нуклеотидов в клетках печени и сердца;
- исследование влияния бензонала и катацина на энергетический метаболизм митохондрий печени и сердца;
- изучение влияния бензонала и катацина на кальций аккумулирующую ёмкость митохондрий печени.

**Научная новизна полученных результатов.** Показано, что бензонал и катацин стабилизируют мембраны клеток, снижают потребление  $O_2$  и питательных веществ организмом, дыхание и транспорт кальция митохондрий клеток органов. Это свидетельствует о том, что в присутствии этих препаратов организм переходит на более экономный режим расходования  $O_2$ , субстратов и энергии.

Впервые установлено, что бензонал и катацин повышают жизнеспособность животных при действии яда кобры. Антиядовые эффекты этих препаратов проявляются в снижении интенсивности потребления  $O_2$  и питательных веществ организмом и транспорта кальция, дыхания и окислительное фосфорилирование митохондрий тканей животных, нормализации содержания АТФ и энергетического заряд Аткинсона. Стабилизация мембран клеток тканей, снижение интенсивности потребления кислорода и субстратов окисления приводит к замедлению доступа яда в организма.

**Практическая значимость полученных результатов.** Выявленные в работе эффекты катацина и бензонала на газоокислородный обмен, обмен углеводов и липидов, энергетический метаболизм и транспорт кальция митохондрий позволяют расширить существующие представления о механизмах действия этих соединений на уровне организма, тканей, митохондрий, мембран и молекул. Новые данные о механизме действия

катацина и бензонала дают возможность расширить рекомендации по его применению.

Полученный экспериментальный материал по изучению действия яда кобры на биологические показатели организма на фоне применения катацина и бензонала свидетельствует о высоком антиядовом эффекте этих препаратов. В связи с этим катацин и бензонал могут быть рекомендованы для лечения при укусах змей и насекомых.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. По результатам лабораторных экспериментов на углеводно-липидный обмен и жизнеспособность животных при действии ядом кобры выявлены активности бензонала и катацина;

2. Препараты бензонал и катацин замедляют  $Ca^{2+}$  аккумулярующую емкость, содержание адениновых нуклеотидов, скорость дыхания и образование АТФ в митохондриях;

3. Установлены влияния бензонала и катацина на содержание фосфотидилхолин, фосфотидилсерин, кардиолипид и особенно фосфотидилинозит.

**Личный вклад соискателя.** Автор впервые в Кыргызстане установил влияние препаратов бензонала и катацина на газообмен животных при действии яда кобры. Выявлено, что препараты бензонал и катацин повышают антиядовые эффекты, что проявляется в снижении интенсивности потребления  $O_2$  и глюкозы, транспорта  $Ca^{2+}$ , дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях тканей животных и существенно снижают токсический эффект яда кобры.

**Апробации результатов диссертации.** Результаты работы были доложены на симпозиуме «Биологик, экологик ва агратупроқшунослик таълим муоммолари ва истиқболли» (г. Ташкент, 2001), на 6-й Пущинской конференции молодых ученых «Биология-наука XXI века» (г. Пущино, 2002), на LX международной научной студенческой конференции (г. Новосибирск, 2002), международной конференции молодых ученых, посвященной 15-летию независимости Республики Узбекистан и 1000-летию Хорезмской Академии наук (г. Хива, 2006), на республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, экологии и почвоведения» (г. Ташкент, 2006), на научно-практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии» с международным участием (г. Ташкент, 2006), «Физикавий-кимёвий биология ва биотехнологиянинг истиболлари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари (г. Андижан, 2007), на семинарах кафедры физиологии человека и животных (2001-2007) биолого-почвенного Национального университета Узбекистана им. М. Улугбека и на кафедре Методики преподавания биологии и Зоологии, факультета Естественных Жалал-Абадского государственного университета Кыргызстана.

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. результатов.** По теме диссертационной работы опубликовано 20 работ, в том числе 9 статьи и тезисы 11 докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, включающей ссылки. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста и иллюстрирована 10 таблицами и 9 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Глава I.** Влияние яда кобры на физиолого-биохимические показатели организма. Приводятся сведения Всемирной организации здравоохранения, сколько человек, ежегодно страдают от укусов ядовитых змей, а также данные об изучении действие яда кобры многие органы, в том числе печень, снижается количество митохондрии и резко увеличивается содержание гликогена, нарушается дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий и др..

**Глава II. Материалы и методы исследования.** В экспериментальных исследованиях были использованы следующие животные: белые мыши массой в среднем 18-23г и крысы - 200-230г. Животных содержали на смешанном рационе в хорошо вентилируемом, светлом помещении, в деревянных клетках (размером 50x30см) по 8-10 крыс в каждой. Пищу и воду крысы получали без ограничения.

Было проведено 2 серии экспериментов. В 1 серии были проведены исследования по выявлению оптимальной дозы бензонала. Для этого были выбраны дозы 40, 60, 80, 100, 120 и 150 мг/кг массы тела. Суспензию препарата в указанных дозах вводили перорально за 1 час до эксперимента (А.В. Зияева, 1997). Во 2 серии экспериментов проводились исследования по изучению некоторых механизмов антитоксического действия катапина и бензонала. Для этого были выбран яд среднеазиатской кобры *Naja naja Oxiana Echwald*.

Определение газоислородного обмена животных проводили с помощью полярографического метода (К.Т. Алматов, и др., 1993).

Количество глюкозы, лактата и пирувата в сыворотке крови и ткани печени определяли по методу (М.И. Прохорова, 1982). Содержание гликогена в печеночной ткани определяли по методу М.И. Прохорова (1982). Для определения интенсивности гликолиза в печени был использован метод А.Е. Александровой и А.В. Говоровой (1977). Количество белка определяли фотоэлектроколориметрически (светофильтр красный) с раствором, содержащим все добавки, кроме белка (О.Н. Lowry et al., 1951).

Липиды экстрагировали методом Блай-Дайера (E.G. Bligh, W.J. Dyer, 1959). Общее содержание липидов в экстракте определяли после сжигания хлорной кислотой по фосфору, используя реактив Васьковского (V.E. Vaskovsky et al., 1975). Липидный и фосфолипидный состав крови, тканей и митохондрий анализировали методом двумерной микротонкослойной хроматографии на стеклянных пластинках размером 6x9см, покрытых силикагелем марки КСК (Л.Д. Бергельсон и др., 1981).

Содержание адениновых нуклеотидов тканей определяли общепринятыми стандартными методами (J.R. Willismson, 1965; P.M. Farrell, R.E. Olson, 1973). Митохондрию выделяли из печени и сердца животных по общепринятому методу дифференциального центрифугирования (O.N. Hogeboom, W.C. Schneider, 1948) с некоторыми модификациями (К.Т. Алматы и др., 1993).

Скорость дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях регистрировали полярографическим методом с помощью вращающегося платинового электрода в стандартных условиях (К.Т. Алматы и др., 1993). Отношение АДФ/0 и коэффициент дыхательный контроль по Чельсону измеряли по В. Chance, G.R. Williams (1955;1956).

Перенос кальция через митохондрии мембрану регистрировали рН – метрическим методом, основанном на изменении  $2H^+/Ca^{2+}$  - обмена в митохондрий (А.И. Гагельганс, 1970).

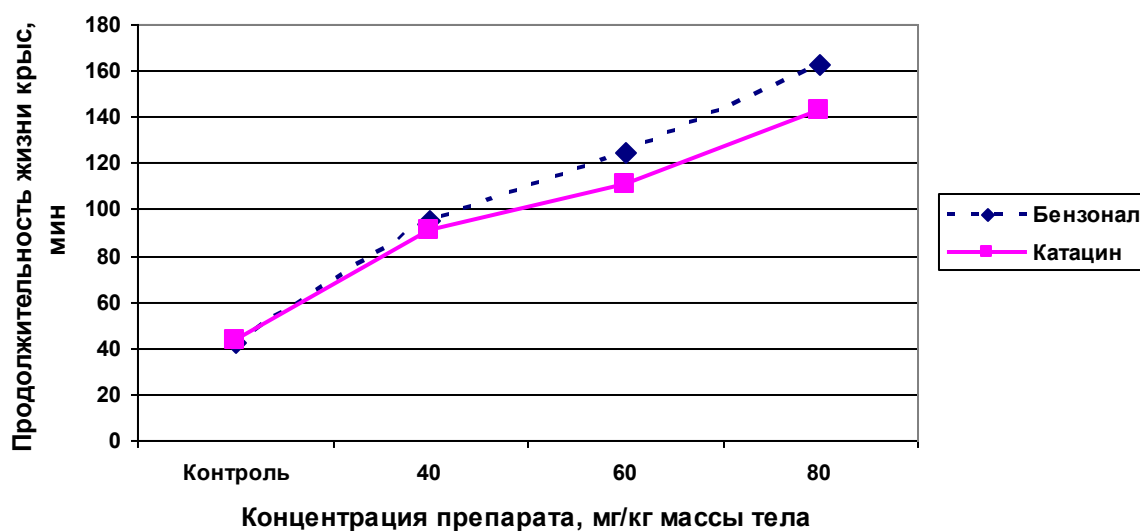
Полученные результаты обрабатывали статистическим методом Стьюдента Фишера с вычислением средней арифметической величины (M), средней ошибки ( $\pm m$ ), показателей достоверности (t и P). Величину P, меньшую 0,05, рассматривали как показатель достоверных различий (Г.Ф. Лакин, 1980).

### **Глава III. Результаты и их обсуждение: Эффект антигипоксантов катацина и бензонала на выживаемость и газообмен животных при их отравлении ядом кобры.**

Влияние бензонала и катацина на продолжительность жизни крыс исследовалось с применением различных их доз через 1 минуту после введения яда кобры (2 мг/кг веса животного) (рис. 3.1.).

Под влиянием яда кобры крысы погибали через  $42,5 \pm 3,4$  мин. Введение 40 мг/кг бензонала продлевало жизнь животных в 2,2 раза; 60 мг/кг - в 2,9; 80 мг/кг – в 3,8 и 100 мг/кг – в 4,7 раза и согласуется с данными работ (Джамалова А.Т., и др., 2000; 2001).

В аналогичных условиях после введения катацина в дозах 40, 60, 80 и 100 мг/кг животные погибали соответственно в 2,1; 2,5; 3,3 и 4,3 раза позже по сравнению с контролем. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что бензонал и катацин существенно снижают токсический эффект яда кобры и



**Рис. 3.1.** Влияние бензонала и катацина на выживаемость крыс, отравленных ядом кобры ( $M \pm m$ ;  $n = 8-12$ ).

**Примечание:** Здесь и в других таблицах коэффициент достоверности обозначен звездочками: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.02$ , \*\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*\*  $p < 0.001$ .

чем больше доза вводимых антигипоксантов, тем значительнее эффект по продолжительности жизни.

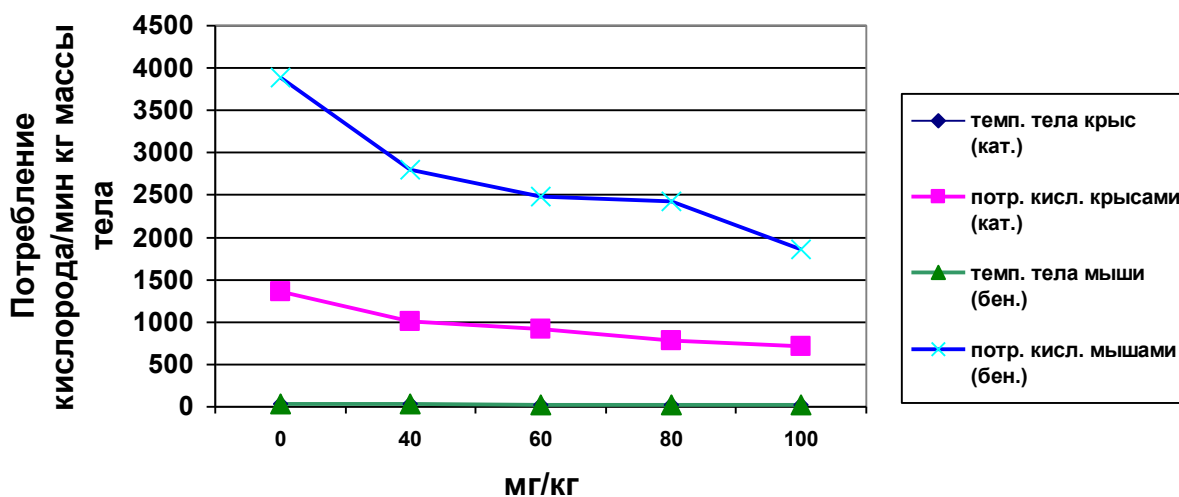
**Влияние катацина и бензонала на газоокислородный обмен животных.** Данные о потреблении  $O_2$ , как величине стандартного обмена и о температуре тела крыс после введения им бензонала и катацина в разных концентрациях показали, что эти антигипоксанты дозозависимо снижают потребление  $O_2$  и температуру тела животных. Бензонал в концентрациях 40, 60, 80 и 100 мг/кг массы тела (через 60 мин) снижает скорость основного обмена на 25,7; 32,6 и 42,4 % и температуру тела – на 19,5; 30,1; 38,1 и 42,6 %. Аналогичный характер изменений наблюдается и у мышей. Бензонал в концентрациях 40, 60, 80 и 100 мг/кг массы тела снижает скорость газоокислородного обмена соответственно на 28,1; 36,1; 45,3 и 52,2 % и температуру тела – на 23,4; 33,8; 41,6 и 48,7 %.

Катацин в концентрациях 40, 60, 80 и 100 мг/кг массы тела снижает скорость основного обмена на 15,7; 27,5; 34,4 и 41,9 % и температуру тела на 11,3; 26,8; 31,3 и 39,9 %. При этом следует отметить, что снижение газо-кислородного обмена происходит быстрее, чем температуры тела животных. Таким образом, эффект бензонала и катацина на уровне целостного организма проявляется в уменьшении энергозатрат.

**Влияние катацина и бензонала на газоокислородный обмен животных на фоне действия яда кобры.** Проведенные исследования показали, что в норме скорость потребления кислорода мышами составляет  $3896 \pm 298$  мл  $O_2$  кг/час, а через 10 мин после введения им яда кобры -  $5688 \pm 328$  мл  $O_2$  кг/час, т.е.



возрастает на 46,0% (рис. 3.2). Через 20 минут после введения яда кобры скорость потребления  $O_2$  уменьшается на 39,1%, а животные погибают через 30 мин.



**Рис. 3. 2.** Влияние бензонала и катадина на газообмен и температуру тела мышей и крыс

У животных, получивших бензонал в дозе 60 мг/кг массы тела на фоне действия яда, через 10 мин скорость потребления  $O_2$  уменьшается на 9,1%, на 20 мин она нормализуется, на 30 и 40 мин возрастает на 5,3 и 8,0% соответственно от уровня контроля. Животные погибают через 50 мин. у животных, получивших бензонал в дозе 80 мг/кг массы тела на фоне действия яда, через 10 мин скорость дыхания уменьшается на 38,1%, а затем постепенно увеличивается и достигает до уровня контроля.

Через 30 мин она почти полностью нормализуется. Животные погибали через 80 мин. У животных, получивших бензонал в дозе 100 мг/кг на фоне действия яда, скорость газоиспользующего обмена по сравнению с предыдущей дозой бензонала снижается значительно (на 53,6– 48,3%) и продолжительность их жизни увеличивается. Животные погибали через 120 мин после введения яда.

Аналогичный характер защитного эффекта на действие яда кобры оказывает и катадин. У животных, получивших катадин в дозе 60 мг/кг массы тела на фоне действия яда, через 10 мин скорость потребления  $O_2$  уменьшается на 8,8%, на 20 и 30 мин она нормализуется, на 40 мин возрастает на 7,1% от уровня контроля. Животные погибали через 50 мин. У животных, получивших катадин в дозе 80 мг/кг массы тела на фоне действия яда, через 10 мин скорость дыхания уменьшается на 36,1%, а затем с увеличивается до уровня контроля. Через 70 мин полностью нормализуется. Животные погибали через 80 мин. У животных, получивших катадин в дозе 100 мг/кг на фоне действия яда,

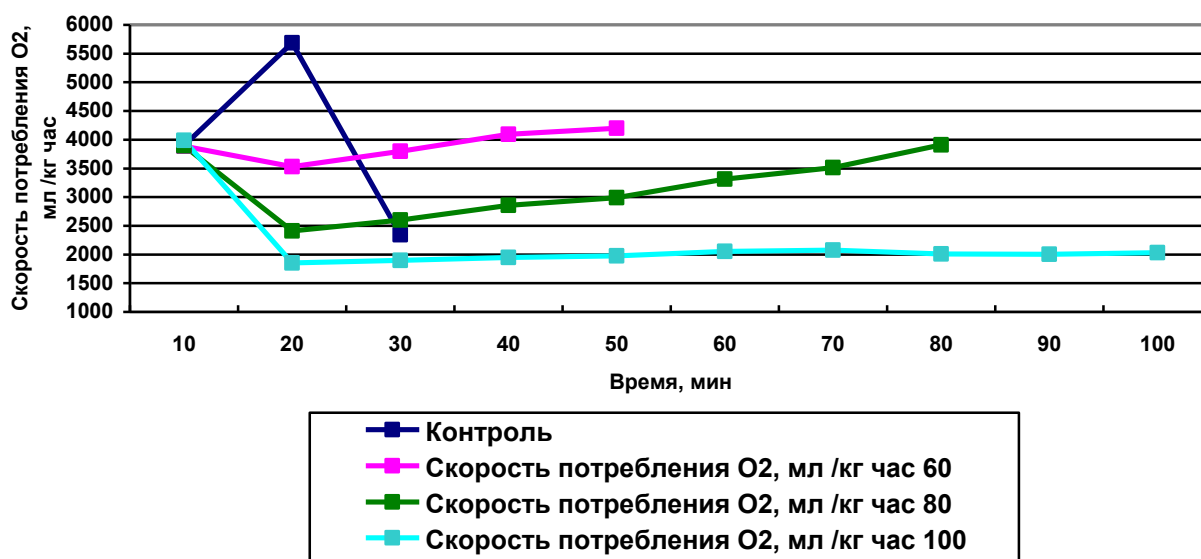
скорость газоокислородного обмена по сравнению предыдущей дозой катапина снижается более значительно (на 52,3 – 47,1%) и продолжительность их жизни увеличивается. Животные погибали только через 100 мин эксперимента.

Таким образом, введение бензонала и катапина в организм животных, отравленных ядом кобры, приводит к снижению потребления  $O_2$  и повышению продолжительности жизни.

**Влияние катапина и бензонала на обмен углеводов в крови и печени крыс.** Бензонал в дозе 50 мг/кг массы тела повышает уровень глюкозы на 15,8 % от исходного уровня, а содержание лактата – на 22,0 % и пирувата – на 23,5 %. Аналогичный характер эффект оказывает и катапин. Катапин в дозе 50 мг/кг массы тела повышает уровень глюкозы в крови на 15,0 % от исходного, а содержание лактата – на 20,6 % и пирувата – на 22,3 %. Таким образом, бензонал и катапин замедляют использование глюкозы, лактата и пирувата тканями.

Так, после введения 50 мг/кг бензонала и катапина гликолиз усиливался соответственно на 17,3 и 16,9 % от исходного уровня. После введения бензонала уровень глюкозы повышается на 17,7 % от исходного уровня, катапином – на 19,6 %. При этом следует отметить, что в присутствии бензонала и катапина содержание гликогена повышается более заметно (на 28,9 и 26,4 % соответственно от уровня контроля), чем глюкозы. На наш взгляд, это является следствием более экономного расходования энергетических ресурсов в ткани печени при действии антигипоксантов.

**Эффект катапина и бензонала на обмен углеводов в печени крыс на фоне действия яды кобры.** Так, скорость гликолиза при действии яда повышалась в 1,58 раза (рис. 3.3).



**Рис. 3.3.** Влияние бензонала на выживаемость и газообмен мышей, отравленных ядом кобры

При этом наблюдалось увеличение содержания глюкозы и гликогена соответственно в 1,88 и 1,89 раза от нормы. Содержание лактата в печеночной ткани при введении яда кобры повышалось в 1,76 раза на фоне снижения уровня пирувата в 1,48 раза от значений нормы. У животных, которым был дополнительно введен бензонал и катацин на фоне действия яда кобры, скорость гликолиза превышала норму соответственно на 15,4 и 18,8%. Содержание глюкозы было выше значений нормы соответственно на 95,6 и 89,8 % на фоне стабильного уровня гликогена, лактата и восстановленного уровня пирувата.

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что бензонал и катацин ускоряют образование лактата и пирувата в ткани печени и замедляют аэробное окисление глюкозы. Уменьшение в клетке  $O_2$  - конечного акцептора электронов, значительно тормозит активность окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи митохондрий, приводя к естественному в этих условиях снижению образования и использования АТФ. При введении бензонала или катацина в организм животных на фоне действия яда кобры наблюдается умеренная интенсификация гликолиза с сохранением уровня гликогена в ткани печени. При этом на фоне стабильности содержания глюкозы и лактата наблюдается восстановление содержания пирувата.

### **Действие катацина и бензонала на обмен липидов в крови, печени и сердце крыс на фоне действия яда кобры**

**Эффект катацина и бензонала на обмен липидов в крови и печени крыс.** Введение бензонала и катацина в организм животных в дозе 50 мг/кг массы тела приводит к повышению содержания липидов в крови. Катацин повышает содержание липидов в крови на 11,3 % от исходного уровня, бензонал – на 19,5 %. Таким образом, бензонал и катацин замедляют использование липидов клетками животных. По количественному содержанию фосфолипиды составляют не менее половины всех липидов животного организма. У взрослых животных интенсивность обмена фосфолипидов более высокая, чем других фракций липидов – гликолипидов и холестерина. Кроме того, фосфолипиды обладают способностью образовывать с белками сложные комплексы липопротеидов, значение которых в животном организме очень высоко. Введение в организм крыс катацин и бензонала в дозе 50 мг/кг массы тела приводит к повышению содержания фосфолипидов в крови соответственно на 14,6 % от исходного уровня, бензонала – на 22,0 %. Аналогичный характер изменений холестерина и свободных жирных кислот. Так, если после введения бензонала содержание триглицеридов повышается на 21,2 % от исходного уровня, а катацина – на 14,6 %, то содержание холестерина с бензоналом - на 19,4 %, с катацином – на 13,8 %, свободные жирные кислоты

с бензоном - на 22,0 %, с катамином – на 12,6 %. Эти результаты свидетельствуют о том, что бензон и катамин снижают использование тканями липидов.

Введение в организм животных бензонала приводило к повышению содержания в крови фосфатидилхолина (на 31,3%), кардиолипина (на 18,6%), фосфатидилсерина (на 42,2%) и особенно фосфатидилинозит (на 76,1%), без существенных изменений фосфатидилэтаноламин. В то же время содержание сфингомиелина и лизофосфатидилхолина уменьшается соответственно на 54,7 и 83,5% от уровня нормы. В присутствии катамина почти аналогичный характер изменений наблюдается и в тканях разных органов животных. Так, содержание фосфатидилхолин, кардиолипин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозит в крови повышается на 18,8; 15,5; 39,4 и 79,6% соответственно от нормы, а уровень сфингомиелина и лизофосфатидилхолина уменьшается на 45,5 и 77,8% соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что катамин и бензон повышают содержание общих липидов, холестерина, фосфолипидов, триглицеридов свободных жирных кислот, фосфатидилхолина, кардиолипина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита в крови и уменьшают сфингомиелина и лизофосфатидилхолина, без существенных изменений содержания фосфатидилэтаноламина.

Введение в организм крыс препаратов в дозе по 50 мг/кг массы тела приводит к повышению содержания липидов печени катамином на 21,3 % от уровня контроля, бензоном - 34,8 %. Бензон и катамин также повышают содержание фракций триглицеридов и свободные жирные кислоты в ткани печени больше, чем холестерина и фосфолипидов. Так, если введение в организм крыс препаратов в указанных дозах приводит к повышению содержания холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и свободных жирных кислот бензоном на 21,4; 11,9; 34,9 и 31,6 % соответственно от уровня контроля, то катамином – 18,4; 10,8; 30,7 и 24,8 %. Это означает, что катамин и бензон замедляют использование липидов тканью печени, особенно триглицеридов и свободных жирных кислот.

Введение в организм животных катамина приводило к повышению содержания фосфатидилхолина, кардиолипина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита в ткани печени соответственно на 19,4; 13,9; 22,2 и 49,0% от нормы, а уровень сфингомиелина и лизофосфатидилхолина, напротив, уменьшается на 13,7 и 40,0%. В присутствии бензонала примерно аналогичный характер изменений наблюдается в ткани печени. Введение в организм животных бензонала приводило к повышению содержания фосфатидилхолина, кардиолипина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита на 18,1; 15,4; 18,8 и 46,4 % соответственно от нормы, без существенных изменений фосфатидилэтаноламина. В то же время содержание сфингомиелина и лизофосфатидилхолина уменьшается соответственно на 21,1 и 43,4% от уровня

нормы. Это означает, что катацин и бензонал в ткани печени повышают, за исключением фосфатидилхолина, в основном содержание кислых фосфолипидов.

**Эффект катацина и бензонала на обмен липидов в крови и печени крыс на фоне действия яда кобры.** Исследование влияния яда кобры показало, что он приводит к повышению содержания фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и лизофосфатидилхолина и снижению содержания фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина в крови. Так, содержание фосфатидилхолина и при действии яда превышало норму в 1,69 раза. При этом наблюдалось повышение содержания лизофосфатидилхолина более, чем 12 раз от нормы.

Содержание фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина в печеночной ткани при введении яда кобры снижалось соответственно в 1,62, 1,48 и 1,80 раза на фоне повышения уровня фосфатидилсерина в 1,48 раза от значений нормы. У животных, которым был дополнительно введен бензонал на фоне действия яда кобры, образование фосфатидилхолина и фосфатидилсерина замедлялось и приближалось к показателям нормы. Содержание лизофосфатидилхолина было выше значений нормы всего лишь в два раза. В то же время уровень фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина восстанавливался и приближался к уровню нормы.

Аналогичный характер изменений содержания выше перечисленных фосфолипидов в крови наблюдался и после применения катацина на фоне отравления ядом. У животных, которым был дополнительно введен катацин на фоне действия яда кобры, образование фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и лизофосфатидилхолина замедлялось, а фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина ускорялось и приближалось к показателям нормы. Так, содержание фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и лизофосфатидилхолина повышалось всего лишь в 1,31; 1,18 и 2,15 раза соответственно от уровня нормы. Содержание фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина, напротив, уменьшалось всего лишь в 1,18; 1,22 и 1,24 раза от нормы.

Исследование влияния яда кобры показало, что введение яда кобры в организм животных приводит к повышению содержания фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина и снижению содержания фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина печени (табл. 3.1).

Введение в организм крыс бензонала в дозе 50 мг/кг массы тела на фоне действия яда кобры повышению содержания фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина и замедляло снижение фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина.

**Таблица 3. 1.** - Изменение содержания фосфолипидов печени крыс (мкг Р/100 мг белка) при действии яда кобры и защитный эффект бензонала и катацина ( $M \pm m$ ,  $n=6-8$ )

Пре-параты	Показатели	Здоровые животные	Животные, отравленные ядом кобры	
			Инъекция яда кобры	Опыт
Бензонал	фосфотидилхолин	42,6±0,9	66,75±7,50 <sup>****</sup>	52,82±5,65 <sup>*</sup>
	лизофосфотидилхолин	3,46±0,09	11,95±1,44 <sup>****</sup>	3,79±0,75
	фосфотидилэтаноламин	35,6±0,8	14,56±2,90 <sup>****</sup>	28,40±2,49 <sup>*</sup>
	фосфотидилинозит	7,24±0,09	4,19±0,48 <sup>****</sup>	5,21±0,16 <sup>**</sup>
	фосфотидилсерин	3,72±0,08	3,58±0,45	4,12±0,24
	кардиолипин	7,34±0,09	4,37±0,32 <sup>****</sup>	6,24±0,43 <sup>*</sup>
Катацин	фосфотидилхолин	43,9±1,6	73,53±3,74 <sup>****</sup>	57,81±2,90 <sup>**</sup>
	лизофосфотидилхолин	3,52±0,10	13,32±3,33 <sup>****</sup>	4,31±0,24 <sup>**</sup>
	Фосфотидилэтаноламин	33,7±1,2	15,97±2,98 <sup>****</sup>	24,06±2,00 <sup>***</sup>
	фосфотидилинозит	7,09±0,08	4,17±0,67 <sup>****</sup>	5,51±0,18 <sup>**</sup>
	фосфотидилсерин	3,99±0,06	3,90±0,42	4,34±0,62
	кардиолипин	7,86±0,09	4,38±0,16 <sup>****</sup>	6,25±0,13 <sup>**</sup>

Так, если в присутствии яда кобры, содержание фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина повышалось соответственно на 56,7 и 245,5%, то после введения бензонала оно составило всего лишь 24,0 и 9,6%. Если яд приводит к уменьшению содержания фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина соответственно на 59,1; 42,1 и 40,4%, то после введения бензонала на фоне действия яда оно уменьшалось всего лишь на 20,2; 28,0 и 15,0%.

Яд не влияет на содержание фосфатидилсерина, однако после введения бензонала содержание данного фосфолипида повышалось на 10,7%.

Аналогичный характер изменение содержания выше перечисленных фосфолипидов в печени наблюдалось и после применения катацина на фоне отравления ядом. У животных, которым был дополнительно введен катацин на фоне действия яда кобры, образование фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина замедлялось, а фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит и кардиолипин ускорялось и приближалось к показателям нормы. Так, если в присутствии яда содержание фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина повышалось соответственно на 1,67 и 3,79 раза, то после введения катацина всего лишь в 1,32 и 1,22 раза от уровня нормы. Если яд уменьшал содержание фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и кардиолипина соответственно в

1,53; 1,41 и 1,44 раза от нормы, то после введения катапина на фоне действия яда всего лишь в 1,18; 1,22 и 1,24 раза. Таким образом, при введении бензонала или катапина в организм животных на фоне действия яда кобры содержание фосфолипидов печени приближалось к показателям нормы.

**Влияние бензонала на обмен фосфолипидов в митохондриях печени и сердца крыс, отравленных ядом кобры.** Результаты исследований показали значительное снижение содержания кардиолипина (в 1,88 раза), фосфатидилэтаноламина (1,56 раза) и фосфатидилинозита (в 1,20 раза) в митохондриях печени после введения в организм животных яда кобры. При этом обнаруживалось повышение содержания фосфатидилхолина (в 1,42 раза) и незначительное снижение фракции фосфатидная кислота (в 1,15 раза). Наблюдаемые изменения, по видимому, являются прямым следствием гидролитического действия фосфолипазы  $A_2$  яда кобры (К.Т. Алматов 1990) и нарушения энзиматических реакций метилирования, декарбоксилирования, обмена оснований и трансалкилирования, протекающих в ткани печени. Можно допустить, что при отравлении ядом кобры, фосфолипаза  $A_2$  яда в первую очередь гидролизует кардиолипин и фосфатидилэтаноламин.

После введения бензонала на фоне действия яда кобры содержание фосфатидилсерина не только возвращалось к норме, но и несколько превышало её (в 1,19 раза). Содержание фосфатидной кислоты после применения бензонала уменьшалось. Характер изменений содержания других фракций фосфолипидов в митохондриях печени подопытных нелеченных животных и леченных бензоналом однотипный и процент отклонения их содержания от нормы под влиянием яда кобры и после лечения оказался минимальным.

При отравлении животных ядом кобры в митохондриях сердца содержание фосфатидилхолина и фосфатидилсерина повышалось в 1,51 и 1,28 раза соответственно от уровня нормы. Содержание кардиолипина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита и фосфатидной кислоты уменьшалось в 1,82, 1,42, 1,28 и 1,29 раза соответственно. После введения бензонала на фоне действия яда кобры уровень фосфатидилсерина и фосфатидилинозита еще более увеличивался (в 1,98 и 1,95 раза). Одновременно наблюдалось еще большее снижение содержания фосфатидной кислоты (в 1,70 раза).

Изменения в содержании фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и кардиолипина в митохондриях сердца нелеченных и леченных бензоналом крыс имеют однотипный характер, а процент отклонения их содержания от нормы при лечении оказывается минимальным.

### **Влияние катапина и бензонала на энергетический метаболизм клеток печени и сердца крыс на фоне действия яда кобры.**

*Влияние катапина и бензонала на содержание адениновых нуклеотидов клеток печени и сердца крысы.* Сопоставление концентраций АТФ, АДФ и

АМФ в ткани печени контрольных и опытных животных, получивших бензонал или катацин показывает, что у опытных животных содержание АТФ, АДФ и АМФ заметно снижается, а энергетический заряд Аткинсона (ЭЗА –АТФ +АДФ +АМФ :АТФ+S АДФ) не отличается от контроля (D.E. Atkinson, 1977). Так, введение бензонала в организм животных приводило к уменьшению содержания АТФ, АДФ и АМФ соответственно на 31,6; 33,5 и 39,3%, катацина - на 31,2; 34,4 и 35,3 %. Эти изменения приводят к снижению адениновых нуклеотидов бензоналом на 32,9%, катацином на 32,3%.

Примерно такие же различия наблюдаются в ткани сердца. Сопоставление концентраций адениновых нуклеотидов в ткани сердца контрольных и опытных животных, получивших препараты, показало, что у опытных животных содержание АТФ, АДФ и АМФ бензоналом снижалось соответственно на 25,5; 32,3 и 31,4 %, катацином – 23,9; 24,1 и 24,4 %. При этом адениновые нуклеотиды бензоналом уменьшается на 26,6 %, катацином на 23,9 %. Однако энергетический заряд Аткинсона не отличался от контроля (D.E. Atkinson, 1977). Это означает, что бензонал и катацин замедляют процесс образования и использования адениновых нуклеотидов клетки, в связи с чем ЭЗА (энергетический заряд Аткинсона)сохраняется на высоком уровне.

*Влияние катацина и бензонала на содержание адениновых нуклеотидов в клетках печени и сердца крыс на фоне действия яда кобры.* Из полученных экспериментальных данных (табл. 2) видно, что при введении в организм

**Таблица 3.2.** - Влияние бензонала и катацина на содержание адениновых нуклеотидов в печени и сердце крыс на фоне действия яда кобры (M±m; n = 8-10)

Показатели	Содержание адениновых нуклеотидов, мкмоль/г сырого веса			
	Здоровые животные	Животные, получившие яд кобры		
		Контроль	Бензонал	Катацин
<b>Печень</b>				
АТФ	1,846±0,009	1,233±0,010 <sup>***</sup>	1,715±0,013 <sup>*</sup>	1,687±0,012 <sup>*</sup>
АДФ	0,372±0,008	0,558±0,011 <sup>****</sup>	0,385±0,009	0,396±0,014
АМФ	0,321±0,006	0,480±0,010 <sup>****</sup>	0,341±0,008 <sup>*</sup>	0,354±0,012 <sup>*</sup>
САН	2,539±0,023	2,271±0,031 <sup>***</sup>	2,441±0,031 <sup>**</sup>	2,437±0,038 <sup>**</sup>
ЭЗА	0,80	0,66	0,78	0,77
<b>Сердце</b>				
АТФ	5,908±0,088	3,651±0,147 <sup>****</sup>	5,246±0,098	5,199±0,086
АДФ	0,907±0,079	1,656±0,102 <sup>****</sup>	1,021±0,087	1,106±0,072
АМФ	0,148±0,031	0,321±0,056 <sup>****</sup>	0,163±0,043	0,175±0,055
САН	6,963±0,198	5,628±0,305 <sup>**</sup>	6,430±0,228	6,480±0,213
ЭЗА	0,90	0,79	0,89	0,89

*Примечание:* бензонал и катацин по 50 мг/кг массы тела. Здесь и в табл.14 САН – сумма адениновых нуклеотидов, ЭЗА – энергетический заряд Аткинсона.



животных яда кобры в ткани печени сумма адениновых нуклеотидов почти не изменяется, при этом содержание АТФ снижается на 33,2%, а АДФ и АМФ повышается соответственно на 50,0 и 49,5% от уровня здоровых животных. Одновременно энергетический заряд Аткинсона уменьшается на 12,2%. При введении бензонала или катацина на фоне действия яда кобры, содержание адениновых нуклеотидов приближается к показателям нормы.

Аналогичный характер изменений в присутствии яда кобры имеет место и в ткани сердца животных. Так, если после отравления крыс ядом кобры, в ткани сердца содержание АТФ уменьшается на 38,2%, то АДФ и АМФ, напротив, увеличивается соответственно на 82,6 и 116,9% от нормы. Сумма адениновых нуклеотидов и энергетический заряд Аткинсона уменьшаются соответственно на 24,5 и 12,2% от уровня нормы. В клетках печени и сердца животных, отравленных ядом кобры величина потенциала клетки равно 0,66 и 0,79 соответственно от уровня нормы, а после введения в организм бензонала на фоне действия яда – 0,78 и 0,89, катацина - 0,77 и 0,89.

После введения бензонала и катацина на фоне действия яда кобры содержание всех выше указанных адениновых нуклеотидов в ткани печени и сердце приближается к показателям нормы.

*Влияние катацина и бензонала на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени и сердца крыс.* Введение в организм крыс бензонала в дозе 50 мкг/кг массы тела подавляло скорость окисления сукцината митохондрий печени в фосфорилирующем состоянии ( $V_3$ ) на 49,0 % от уровня контроля, а в  $V_4$  – на 54,7 %, в  $V_{\text{днф}}$  – на 43,8 % и повышало ДК<sub>ч</sub> на 12,6 %. Более заметное снижение дыхания митохондрий наблюдается в состоянии 4 по сравнению с  $V_3$ , что является основной причиной повышения дыхательного контроля Чельсона (ДК<sub>ч</sub>.)

В этих условиях эксперимента скорость окисления глутамата в состоянии  $V_3$  уменьшается соответственно на 39,1 % от контроля, а в  $V_4$  – на 44,0 %, в  $V_{\text{днф}}$  – на 35,5 %. При этом величина дыхательный контроль по Чельсону и АДФ/О повышается соответственно на 9,9 и 7,1 % от контроля.

После введения в организм животных бензонала аналогичный характер изменений наблюдается в митохондриях сердца. Введение в организм животных бензонала в дозе 50 мкг/кг массы тела скорость окисления сукцината в состоянии  $V_3$  уменьшается на 42,9 % от контроля, а в  $V_4$  – на 47,2 %, в  $V_{\text{днф}}$  – на 41,4 %. При этом величина дыхательный контроль по Чельсону повышается на 8,1 %, а коэффициента АДФ/О – на 8,2 % от уровня контроля. В аналогичных условиях эксперимента скорость окисления глутамата в метаболических состояниях  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{\text{днф}}$  подавляется соответственно на 33,2; 39,6 и 30,9 % от контроля. При этом величина дыхательный контроль по Чельсону повышается на 10,4 %, АДФ/О не изменяется.

Введение в организм крыс катаина в дозе 50 мкг/кг массы тела подавляло скорость окисления сукцината митохондрий печени в фосфорилирующем состоянии ( $V_3$ ) на 49,3 % от уровня контроля, а в  $V_4$  – на 48,2 %, в  $V_{\text{днф}}$  – на 41,1 % . При этом скорость окисления глутамата в состояниях  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{\text{днф}}$  снижается соответственно на 35,3; 38,9 и 33,8% от уровня контроля. При этом катаин незначительно повышает величину дыхательный контроль по Чельсону и АДФ/О.

Введение в организм крыс катаина в дозе 50 мкг/кг массы тела подавляло скорость окисления сукцината митохондрий сердца в метаболических состояниях  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{\text{днф}}$  соответственно на 39,7; 43,4 и 37,9 % от уровня контроля. При этом величина дыхательный контроль по Чельсону и АДФ/О не отличается от контроля. В этих условиях эксперимента скорость окисления глутамата в состояниях,  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{\text{днф}}$  уменьшается соответственно на 28,6; 35,9 и 26,8 % от контроля. Величина дыхательный контроль по Чельсону повышается на 6,5 %, а коэффициента АДФ/О – на 7,6 % от уровня контроля.

Таким образом, бензонал и катаин заметно снижают скорость дыхания митохондрии печени и сердца животных без существенных изменений параметров окислительных фосфорилирований.

*Влияние катаина и бензонала на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени и сердца крыс на фоне действия яда кобры.* Учитывая вышеизложенное, мы сочли целесообразным изучить систему окислительных фосфорилирований и скорость дыхания митохондрий, выделенных из печени животных, подвергнутых воздействию яда кобры и антигипосантов катаина и бензонала. Данные экспериментов приведены в табл. 3, из которой видно, что значения скорости потребления  $O_2$  митохондрий гепатоцитов контрольных крыс, получивших яд кобры и животных, получивших яд кобры и антигипоксанты отличаются от показателей интактных животных как при использовании глутамата, так и сукцината в качестве субстратов окисления.

Введение в организм животных яда кобры приводило к повышению скорости окисления глутамата в митохондрий печени в метаболических состояниях  $V_2$  и  $V_4$  на 24,6 и 60,0% соответственно по отношению к интактным животным. Скорость дыхания в состоянии  $V_3$  снижается на 19,4%. Это привело к подавлению величины дыхательного контроля Чельсона ( $ДК_ч$ ) и коэффициента АДФ/О соответственно на 20,0 и 26,2% от уровня контроля. Скорость окисления сукцината в состоянии  $V_2$  повышается незначительно, а фосфорилирующее окисление снижается на 22,3%. В состоянии  $V_4$  скорость дыхания повышается на 38,8%.

**Таблица 3.3.** – Влияние бензонала и катацина на дыхание и окислительное фосфалирование митохондрий печени крыс на фоне действия яда кобры ( $M \pm m$ ;  $n = 8-10$ ).

Суб-страты	Показатели	Скорость дыхания, нанограмм атом $O_2$ /мин на мг белка			
		Интактные животные	Животные, получившие яд кобры		
			Контроль	Бензонал	Катацин
Глутамат	$V_2$	9,4±1,0	11,7±1,2	7,7±0,9	7,9±1,1
	$V_3$	31,6±1,3	25,4±1,3 <sup>***</sup>	24,9±1,2 <sup>**</sup>	23,6±1,5 <sup>*</sup>
	$V_4$	8,8±1,1	14,1±1,3 <sup>****</sup>	7,5±1,0	7,8±0,9
	$V_{\text{днф}}$	32,8±1,5	26,2±1,4 <sup>***</sup>	29,5±1,5 <sup>*</sup>	28,4±1,1 <sup>*</sup>
	ДК <sub>ч</sub>	3,59±0,12	1,79±0,08 <sup>****</sup>	3,32±0,10	3,02±0,08 <sup>*</sup>
	АДФ/О	2,65±0,08	1,95±0,06 <sup>***</sup>	2,36±0,07 <sup>*</sup>	2,32±0,06 <sup>*</sup>
Сукцинат	$V_2$	33,6±3,0	36,9±3,3	25,6±3,2 <sup>**</sup>	27,3±2,9
	$V_3$	100,0±6,8	77,7±6,6 <sup>**</sup>	75,2±3,9 <sup>***</sup>	76,8±4,3 <sup>**</sup>
	$V_4$	30,0±3,1	42,0±3,7 <sup>***</sup>	24,8±3,0	25,4±2,9
	$V_{\text{днф}}$	167,8±7,6	105,0±7,0 <sup>****</sup>	128,4±5,8 <sup>***</sup>	123,3±4,8 <sup>**</sup>
	ДК <sub>ч</sub>	3,30±0,10	1,92±0,05 <sup>****</sup>	3,03±0,08 <sup>*</sup>	3,02±0,07 <sup>*</sup>
	АДФ/О	1,75±0,07	1,39±0,04 <sup>****</sup>	1,69±0,06	1,66±0,08

Эти изменения приводят к снижению величины дыхательный контроль по Чельсону и коэффициента АДФ/О на 41,8 и 20,4 % соответственно от контрольных значений.

В митохондриях печени контрольных животных, получивших только яд кобры, происходит ингибирование дыхания в присутствии разобщителя ( $V_{\text{днф}}$ ), что указывает на ингибирование переноса электронов по дыхательной цепи. При этом следует отметить, что яд кобры в первую очередь ингибирует окисление сукцината. Так, если после введения яда кобры скорость динитрофенолстимулируемого окисления глутамата в митохондриях печени снижается на 20,0 %, то при окислении сукцината она снижается на 37,4 %. Таким образом, яд кобры подавляет дыхательную функцию и разобщает окислительное фосфорилирование митохондрий.

При введении бензонала на фоне действия яда кобры скорость окисления глутамата в митохондриях печени в метаболических состояниях  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{\text{днф}}$  уменьшается соответственно на 17,2; 21,2; 14,8 и 21,1% от уровня нормы, а дыхательный контроль по Чельсону и коэффициент АДФ/О восстанавливаются почти до показателей нормы. Аналогичные изменения в скорости окисления имеют место и при использовании в качестве субстрата – сукцината.

При введении катацина на фоне действия яда кобры скорость окисления субстратов в митохондриях печени в метаболических состояниях  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  и  $V_{\text{днф}}$  незначительно уменьшается: с глутаматом соответственно на 15,5; 25,3;

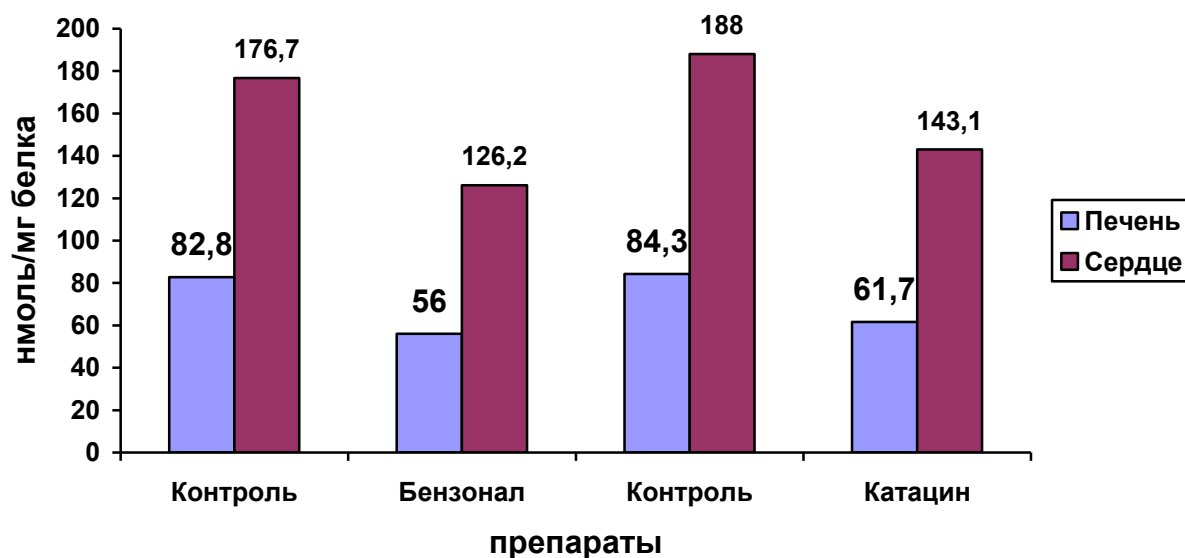
10,8 и 13,4% от уровня нормы, с сукцинатом – 18,8; 23,2; 15,3 и 26,5%, а параметры окислительное фосфорилирование восстанавливаются почти до уровня нормы.

Таким образом, защитное действие катапина и бензонала на разобщающий эффект яда кобры проявляется в виде сохранения параметров дыхания и окислительное фосфорилирование митохондрий.

*Влияние катапина и бензонала на  $Ca^{2+}$ -аккумулирующую ёмкость митохондрий печени здоровых и отравленных ядом кобры животных.* Хорошо известно, что ионы кальция регулируют многие внутриклеточные процессы, в том числе и образование энергии. Регуляция реализуется либо прямым аллостерическим действием кальция на ферменты -мишени, либо косвенно, путем активации/торможения различных протеинкиназ и протеинфосфатаз, катализирующих фосфорилирование, дефосфорилирование ферментов-мишеней. Считается общепринятым, что ионы кальция могут регулировать синтез АТФ в митохондрии за счёт активации нескольких дегидрогеназ цикла Кребса. Известно, что кальция может модулировать активность транслоказы адениновых нуклеотидов. Максимальная скорость синтеза и гидролиза АТФ в митохондриях печени крысы наблюдается после добавления к дышащим митохондриям  $5 \cdot 10^{-7}$ М кальция. Снижение концентрации кальция до  $10^{-8}$ М или её увеличение до  $5 \cdot 10^{-6}$ М приводит к торможению окислительное фосфорилирование и гидролизу АТФ (Ю.В Евтодиенко., и др. 2000).

Установлено, что после введения в организм животных бензонала и катапина кальций аккумулирующая ёмкость митохондрий печени уменьшается. Так, введение в организм бензонала в дозе 50 мг/кг массы тела  $Ca^{2+}$ -аккумулирующая ёмкость митохондрий печени уменьшается на 32,4% от уровня контроля, катапина – на 26,8%. Полученные в данной серии исследований результаты позволяют считать, что катапин и бензонал ингибируют поступление кальция в митохондрий. В этой серии экспериментов было изучено влияние бензонала и катапина на кальций аккумулирующую ёмкость митохондрий печени животных на фоне действия яда кобры (рис.4).

Установлено, что под влиянием яда поглощение ионов кальция в митохондриях печени крыс повышается на 68,6 % от уровня нормы. В присутствии бензонала оно составило всего лишь - 17,4 %, катапина – 20,4 %. Это означает, что бензонал и катапин снижают кальций аккумулирующую ёмкость митохондрии, то есть почти полностью снимает отрицательный эффект яда кобры.



**Рис. 3.4.** Влияние бензонала и катацина на кальция аккумулирующую ёмкость митохондрии печени сердца крыс на фоне действия яда кобры ( $M \pm m$ ;  $n = 8-10$ ).

Примечание: состав среды инкубации: 120мМ КСl, 1мМ  $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , 5мМ сукцинат, 10мМ трис-НСl (рН 7,4), 1 мкг/мл ротенон.

Таким образом, при введении в организм бензонала и катацина на фоне отравления животного ядом кобры происходит подавление транспорта кальция и ингибирование высокоамплитудного набухания митохондрий.

## ВЫВОДЫ

1. Введение в организм животных отравленных ядом кобры бензонала и катацина приводит к снижению газообмена и повышению содержания углеводов и липидов в крови и клетках тканей, т.е. организм переходит на более экономный режим расходования  $\text{O}_2$  и питательных веществ.

2. Бензонал и катацин повышают содержание фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, кардиолипина и особенно фосфатидилинозита в крови и клетках печени животных, снижают содержание лизофосфатидилхолина

3. На фоне действия яда кобры катацин и бензонал способствуют поддержанию в ткани печени и сердца постоянного уровня нейтральных и кислых фосфолипидов, как двух структурно и функционально различных категорий фосфолипидов, необходимых для сохранения физико-химических свойств функционирующих мембран.

4. Бензонал и катацин замедляют кальций аккумулирующую и дыхательную функции митохондрий, уменьшают содержание АТФ в клетках. Энергетический заряд Аткинсона при этом сохраняется на уровне нормы, т.е.

компенсаторно-приспособительные реакции организма в этих условиях осуществляются на уровне митохондрий.

5. При отравлении ядом кобры бензонал и катацин почти полностью нормализуют кальций аккумулирующую, дыхательную и окислительно-фосфорилирующую функции митохондрий печени и сердца. При этом содержание АТФ и энергетический заряд Аткинсона клеток сохраняется на уровне нормы.

### **Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Бензонални организмдаги модда алмашинувига таъсири [Текст] /Н. Абдусайидова, Ш.Ш. Нурдинов, С.Ш. Курбанова, К.Т. Алматов // Ёш олимлар илмий ишлар тўплами / М.Улуғбек номидаги ЎЗМУ. –Тошкент, 2006. -С. 3-12.

2. Влияние бензонала на процессы перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы  $A_2$  в митохондриях печени и сердца крыс [Текст] /Ш.Ш. Нурдинов, Г.М. Иргашева, И.А. Ширинова, К.Т. Алматов //«Физикавий-кимёвий биология ва биотехнологиянинг истиболлари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. -Андижон, 2007. -С. 271-274.

3. Влияние катацина на обмен липидов в крови печени крыс [Текст] / И.А. Ширинова, Ш.Ш. Нурдинов, К.Т. Клемещева и др. // Биол. журн. Узбекистана. - 2009. - №3.- С. 7-11.

4. Влияние катацина на энергетический метаболизм клеток печени и сердца крыс на фоне действия яда кобры *Naja naja Oxiana Echwald* [Текст] / И.А. Ширинова, К.Т. Клемещева, К.Т. Алматов, Ш.Ш. Нурдинов //Докл. акад. наук Респ. Узбекистан. - 2009. - №2.- С.76-79.

5. Влияние на обмен фосфолипидов в крови печени крыс, отравленных ядом кобры (*Naja naja Oxiana Echwald*) [Текст] / И.А.Ширинова, К.Т. Клемещева, К.Т. Алматов, Ш.Ш. Нурдинов // Guliston davlat universiteti ilmiy jurnali : вестник ГулГУ.- 2008.- №3-4.-С.26-30.

6. Влияние яда среднеазиатской кобры на содержание фосфолипидов в митохондриях печени и сердца крыс и защитный эффект бензонала [Текст] //И.А. Ширинова, Ш.Ш. Нурдинов, Л.С. Клемещева, К.Т. Алматов // Биомед. химия. – М., 2005.- Т. 51, вып. 5. - С. 513-517.

7. Джамалова А.Т. Влияние фосфолипаз, нейротоксинов и низкомолекулярных фракций яда среднеазиатской кобры *naja naja Oxiana Echwald* на энергетический метаболизм митохондрий печени [Текст] / А.Т.Джамалова, К.Т. Алматов, Ш.Ш. Нурдинов // Биол. наука XX века : сб. тез. 6-й Пущинской школы : конф. молодых ученых. - Пущино, 2002.- Т.1. - С.75.

8. Джамалова А.Т. Влияние яда среднеазиатской кобры *naja naja Oxiana Echwald* на кислородный, углеводный и энергетический обмен в организме и защитный эффект бензонала [Текст] /А.Т. Джамалова, К.Т. Алматов, Ш.Ш.

Нурдинов // Биол. наука XX века : Сб. тез. 6-й Пущинской школы: конф. молодых ученых. - Пущино, 2002.- Т.1 - С. 74.

9. Нурдинов Ш.Ш. Влияние бензонала на физиолого-биохимические показатели организма при отравлении [Текст] / Ш.Ш. Нурдинов // Вестн. Кырг. нац. ун-та им. Ж. Баласагына. - 2010. - С.412-415.

10. Нурдинов Ш.Ш. Влияние бензонала на энергетический метаболизм клетки [Текст] / Ш.Ш. Нурдинов //Междунар. конф. молодых ученых, посвящ. 15-летию независимости Респ. Узбекистан и 1000-летию Хорезмской Академии Наук. - Хива, 2006. - С. 108-109.

11. Нурдинов Ш.Ш. Влияние катапина на основной обмен здоровых животных и отравленных ядом кобры [Текст] / Ш.Ш. Нурдинов, И.А. Ширинова, К.Т. Клемещева // Материалы 13 междунар. экол. студенч. конф. - Новосибирск, 2008. -С. 141-142.

12. Нурдинов Ш.Ш. Влияние яда очковых змей на физиолого-биохимические показатели организма [Текст] / Ш.Ш. Нурдинов // Вестн. Жалал-Абадск. гос. ун-та.- 2010.- № 1-2.- С.191-193.

13. Нурдинов Ш.Ш. Митохондриальный механизм повышения жизнеустойчивости организма к гипоксии [Текст] / Ш.Ш. Нурдинов, К.А. Асанова //Материалы LX междунар.науч. студ. конф. -Новосибирск, 2002.-С.156-159.

14. Нурдинов Ш.Ш. Роль митохондрий в поддержании  $Ca^{2+}$  гомеостаза клетки [Текст] / Ш. Ш. Нурдинов // Вестн. Жалал - Абадск. гос. ун-та. - 2010.- № 1-2.- С.187-191.

15. Нурдинов Ш.Ш. Характеристика гипометаболических состояний у животных при действии различных агентов [Текст] /Ш.Ш.Нурдинов, К.А. Асанова //Биологик, экологик ва агротупрокшунослик таълим муаммолари ва истикболи. -Тошкент, 2001. – С. 157-159

16. НурдиновШ.Ш. Влияние катапина и бензонала на физиолого-биохимические показатели организма при отравлении [Текст] / Ш.Ш. Нурдинов // Вестн. Кырг. нац. ун-та им. Ж. Баласагына. - 2010. -С.415-417.

17. Ширинова И.А. Влияние катапина на процессы перекисного окисления липидов в митохондриях печени и сердца крыс [Текст] /И.А.Ширинова, Ш.Ш. Нурдинов, Г.М. Каримова //Биол. экол. ва тупрокшуносликнинг долзарб муаммолари. -Ташкент, 2008. -С.160-161.

18. Ширинова И.А. Влияние катапина основной обмен углеводов в ткани печени крыс [Текст] / И.А. Ширинова, Ш.Ш. Нурдинов // Материалы 13 междунар. экол. студенч. конф. - Новосибирск, 2008. -С. 140-141.

Нурдинов Шамшидин Шабидинович «Орто Азия кобрасынын уусу менен ууланган чычкандардын жана келемиштердин организмине катациндин жана бензоналдын тийгизген коргонуу таасири» деген темада 03.03.01- физиология адистиги биология илимдеринин кандидаты илимий даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

### КОРТУНДУСУ

*Негизги сөздөр:* бензонал, катацин, Орто Азия көз айнекчен жыланы *Naja naja* *Oxiana* *Echwald* уусу, келемиш, чычкан, ткань, углеводдор, белок, липиддер, митохондриянын дем алуусу, фосфорлордун оксидделиши, АТФсинтези, аденин нуклетоиддер,  $Ca^{2+}$  ташылуусу.

*Изилдөө объектиси:* катацин, бензонал, көз айнекчен жыландын уусу, чычкан, келемиш, кан, боор, жүрөк, ткандар, митохондрия.

*Изилдөө максаты:* Катацин жана бензолдун жаныбарлардын кычкылтек керектөөсү, ткандарда зат жана энергия алмашуу, митохондрияда  $Ca^{2+}$  ташылуусу, фосфолипиддердин алмашуусун дени сак жаныбарларда көз айнекчен жыландын уусунун таасирин үйрөнүү.

*Изилдөө ыкмасы:* дифференциал центрифуга, полярография, рН-метрия, жука катмарлуу хроматография, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия.

*Алынган жыйынтыктар жана жаңылыктар:* катацин жана бензонал организмде  $O_2$  керектелүүсүн, митохондрияда дем алууну,  $Ca^{2+}$  ташылуусун, АТФ синтезин талап кылынуусун азайтат, субстраттардын курамын жогорку деңгээлде сактайт, организм  $O_2$  жана азык затты керектөөсүн экономдук режимге өткөрөт. Алар организмдин клеткаларында фосфотидилхолин, фосфотидилсерин, кардиолипин жана өзгөчө фосфатидилинозит курамынын санын жогорулатат, сфингомиелин жана лизофосфатидилхолиндердин санын төмөндөтөт, мембраналарды стабилдештирет.

Бензонал жана катацин көз айнекчен жыландын уусунун таасиринде жаныбарлардын дени сак жашоосун эффективдүү коргойт. Бул препараттардын эффективдүүлүгү организмдеги  $O_2$  интенсивдүү керектелүүсүн төмөндөтөт жана  $Ca^{2+}$  транспорттосун нормадагы деңгелге жакындаштырат, жаныбарлардын органдарындагы митохондриянын фосфордук кычкылдануусун жана дем алуусун камсыз кылат. Ошол эле учурда клетканын липиди жана адениндик нуклеотиддердин сакталуусу норманын көрсөткүчүнө жакындашат.

*Пайдалануу боюнча сунуштар:* Бензонал менен катациндин таасир этүү механизминен алынган жаңы материалдардын негизинде медицинада, ветеринарияда жана уулуу жылан, курт-кумурскалар адамдарды чакканда дарылоо үчүн сунуш кылууга мүмкүндүк берет.

*Колдонуу тармагы:* Диссертациялык жумуштун негизги маңызын кийинки сабактарга зоология, физиология, биоэнергетика, биохимия, медицина жана фармакология курс катары колдонсо болот.

*Колдонуу чөйрөсү:* зоология, физиология, биохимия, фармакология.



## РЕЗЮМЕ

диссертации Нурдинова Шамшидина Шабидиновича на тему «**Защитное действие катацина и бензонала на организм мышей и крыс, отравленных ядом среднеазиатской кобры (*Naja naja Oxiana Echwald*)**» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01–физиология.

*Ключевые слова:* бензонал, катацин, яд среднеазиатской кобры *Naja naja Oxiana Echwald*, крыса, мышь, ткани, углеводы, белки, липиды, адениновые нуклеотиды, митохондрия (Мх), дыхания, окислительное фосфорилирование, АТФсинтаза, транспорт кальция.

*Объекты исследования:* бензонал, катацин, крыса, мышь, кровь, печень, сердца, ткани, Мх, липиды, углеводы и белки, яд среднеазиатской кобры.

*Цель работы:* исследование действия бензонала и катацина на потребление  $O_2$  организмом, обмен веществ и энергии, транспорт кальция в митохондрии, содержание липидов, у нормальных животных и на фоне действия яда кобры.

*Методы исследования:* дифференциальная центрифуга, рН-метрия, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, фтоэлектрокало-риметрия.

*Полученные результаты и их новизна:* показано, что бензонал и катацин снижает потребления  $O_2$  организмом, дыхания, транспорт кальция, активность АТФсинтазы мембран митохондрий, при сохранении более высокий уровень субстратов, т.е. организм переходит более экономичный режим использования  $O_2$  и питательных веществ. Они повышает содержание фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, кардиолипина и особенно фосфатидилинозита. Бензонал и катацин эффективно защищает жизни животных от действия яда кобры. Эффект этих препаратов проявляются со снижением интенсивности потребления  $O_2$  организмом и приближением до уровня нормы транспорта кальция, дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий органов животных. При этом содержание липидов и адениновые нуклеотиды клетки приближается к показателям нормы.

*Практическая значимость:* Полученный экспериментальный материал свидетельствует о высоком антиядовом эффекте бензонала и катацина. Новые данные о механизмах действия катацина и бензонала дают возможность рекомендовать их применению в медицине и ветеринарии при лечении людей и животных от укусов змей и насекомых.

*Степень внедрения и экономическая эффективность:* основные положения диссертационной работы могут включаться в содержание занятий по физиологии, биоэнергетики, биохимии, медицины и фармакологии.

*Область применения:* физиология, биофизика, биохимия, фармакология, медицина.

## RESUME

the of dissertation of Nurdinova Shamshidina Shabidinovicha on subjects "**Defensive effects of katatsin and benzonal on animal organism, poisoned by poison of middle asian cobras Naja naja Oxiana Echwald**" on competition degree of candidate of biological sciences on specialisation 03.03.01- a physiology

*Key words:* katatsin, benzonal, poison of middle asian cobras Naja naja Oxiana Echwald, rat, mouse, tissues, carbohydrates, proteins, lipids, adenin nucleo-tids, mitochondria, breathings, oxidation posphorilation, ATPsintaza, transport  $\text{Ca}^{2+}$ .

*Subjects of research:* katatsin, benzonal, rat, mouse, blood, liver, heart, tissues, Mx, lipids, carbohydrates and proteins, poison of middle asian cobras.

*Aim of research:* study of the action of katatsin and benzonal on the assimilation  $\text{O}_2$  by organism, metabolism and energy, transport  $\text{Ca}^{2+}$  in Mx, contents lipids, in normal animal and on background of the action of the cobra poison.

*Methods of research:* differential centrifuge, polarografy, pH-metry, thinlayer chromatography, spektrofotometry, fotoelektrokolorimetry.

*The results achived and their novelty:* at is shown that katatsin and benzonal reduce the consumptions of  $\text{O}_2$  by organism, breathings, transport of  $\text{Ca}^{2+}$ , activity of ATPsintaza of membrane Mx, at conservation more high level of substratum, i.e. organism kept the more economical level of the use  $\text{O}_2$  and nutritonal material. They raised the contents of PH, PS, KL and particularly PI and reduced the contents of SM TO and LPH of the organism cells, i.e. stabilized the membrane.

Benzonal and katatsin effectively protects the lifes an animal from action of the poison of the cobra. The effect of these preparation is revealed with reduction of the intensities of the consumption of  $\text{O}_2$  by organism and approach to level of the rate of the transport of  $\text{Ca}^{2+}$ , breathing, oxidation posphorilation of Mx of animal organs. The contents of lipids and AN in cells approaches indicators of norm.

*Practical value.* Received experimental material is indicatived the high antipoison effect of katatsin and benzonal. New data about mechanism of the action of katatsin and benzonal give possililithy to recomed their using in medicine and eternary medicines at treatment of the people and animal from bite snakes and insects.

Degree of embed and economic effectivity: the essential points of the dissertation can be included into curriculum of the lectures on phisiology, biophysics, bioenergetics, biochemistry, medicine and pharmacology. Sphere of usage: physiology, biophysics, biochemistry, pharmacology, medicine.