

Результаты и обсуждение

С целью подбора оптимальных условий измерения активности ГАГ-гидролаз изучали влияние на скорость энзиматической реакции концентрации ферментного материала и субстрата. Как видно на рис. 1, A, скорость гидролиза субстрата ГГГ носит линейный характер при концентрации гомогената 1—4% (0,5—2,0 мг белка). Установлено также, что содержание гиалуроновой кислоты 0,8 мг в пробе является насыщающим при концентрации ферментного материала 2%.

Зависимость активности β -Гл от содержания гомогената (рис. 1, B) была прямо пропорциональна при его концентрации 0,031—0,25% (0,015—0,125 мг белка) и количестве субстрата 0,39 мг в пробе. Исследование влияния содержания п-нитрофенилглюкuronida на скорость реакции показало, что его количество в пределах 0,195—0,78 мг в пробе было насыщающим при концентрации гомогената 0,062%.

Активность β -НАГ линейно возрас-
тала (рис. 2, A) при содержании биологического материала 0,125—1,0% (0,031—0,125 мг белка). Концентрация субстрата 0,75—1,25 мг является насыщающей (рис. 2, B), небольшое тор-
можение ферментной активности наблюдалось при количестве субстрата 1,5 мг в пробе.

Таким образом, предлагаемые варианты методов исследования позволяют без потери их чувствительности при измерении активности ГГГ исключить сопутствующее действие β -Гл и в не-
сколько раз уменьшить количество фер-
ментного материала; последнее дости-
гается также и в реакции определения β -Гл. Вариант способа измерения со-
держания β -НАГ дает возможность более чем вдвое уменьшить количество дефицитного субстрата.

Исследование с помощью вышепри-
веденных методов активности ГАГ-гид-
ролаз в ткани печени интактных крыс
дало результаты, близкие к приведенным в литературе [10, 11] (см. таблицу). В стадии цирроза удельная активность ГГГ, β -Гл и β -НАГ в общем гомогенате увеличивалась на 18,4, 43,9 и 97% со-
ответственно. Одновременно наблюдалось резкое нарастание и неседиментиру-
емой активности указанных гликозидаз, уровень которых достоверно превышал

Общая (A) и неседиментруемая (B) активность ГАГ-гидролаз в ткани печени интактных мышей и при экспериментальном циррозе ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Группа животных	ГГГ			β -Гл			β -НАГ		
	A	Б	Б/А	A	Б	Б/А	A	Б	Б/А
Контрольные	5,42 ± 0,32 (23,15 ± 1,88)	0,38 ± 0,01 (5,47 ± 0,5)	7,14 ± 0,58 —	1,44 ± 0,04 (6,95 ± 0,41)	0,084 ± 0,004 (1,6 ± 0,6)	5,87 ± 0,37 —	5,2 ± 0,2 (24,28 ± 1,03)	0,15 ± 0,01 (3,0 ± 0,17)	3,2 ± 0,23 —
Крысы с цир- розом печени	4,31 ± 0,48 (27,12 ± 1,21)	0,76 ± 0,06* (19,84 ± 0,74*)	18,42 ± 1,99* —	1,51 ± 0,22 (10,0 ± 1,32*)	0,24 ± 0,01* (6,7 ± 0,55*)	18,23 ± 2,95* —	7,08 ± 0,44* (47,83 ± 2,56*)	0,31 ± 0,02* (8,54 ± 1,03*)	4,5 ± 0,58 —

При мечении. Верхняя строка для А и Б — в микромолях на 1 г ткани, нижняя — в микромолях на 1 г белка. Звездочка — $P < 0,05$ в сравнении с контролем; в скобках — число животных.

контрольный. Так, удельная активность ГГГ, β -Гл и β -НАГ в надсосудочной фракции была увеличена на 263, 318,7 и 184,6% соответственно. Указанные изменения сопровождались выраженным увеличением проницаемости лизосомальных мембран (ПЛМ), о чем судили по процентному отношению несаждаемой активности к общей, выраженных в микромолях на 1 г ткани. ПЛМ для ГГГ, β -Гл и β -НАГ при циррозе оказалась увеличена в сравнении с контролем на 156, 210,5 и 40,6% соответственно. Таким образом, необратимая стадия токсического цирроза печени характеризуется увеличением общей и неседиментируемой активности ГАГ-гидролаз, а также увеличением проницаемости лизосомальных мембран для названных ферментов.

Предложенные варианты методов исследования ГАГ-гидролаз в ткани печени могут быть использованы в экспериментальной и клинической гепатологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Vuxha I. B., Приваленко М. Н., Хорлин А. Я. — Вопр. мед. химии, 1973, № 1, с. 90—95.
- Szasz G. — Clin. chim. Acta, 1967, v. 15, p. 275—282.
- Boroon J., Leaback D., Walker P. — Biochem. J., 1961, v. 78, p. 106—110.
- Weissmann B., Rowin G., Marshall J.

et al. — Biochemistry, 1967, v. 6, p. 207—214.

- Fishman W., Kato K., Anstiss C. et al. — Clin. chim. Acta, 1967, v. 15, p. 435.
- Hutterer F. — Biochim. biophys. Acta, 1966, v. 115, p. 312—319.
- Bonner W., Cantey E. — Clin. chim. Acta, 1966, v. 13, p. 746—752.
- Jungalvala F., Robins E. — J. biol. Chem., 1968, v. 243, p. 4258—4266.
- Walker P., Wooller M., Pugh D. — J. clin. Path., 1960, v. 13, p. 353—357.
- Koizumi T., Suematsu T., Iwabori N. et al. — Biochim. biophys. Acta, 1978, v. 151, p. 628—636.
- Koizumi T., Nakamura N., Iwabori N. et al. — Ibid., 1969, v. 177, p. 486—491.

Поступила 19.03.82

ESTIMATION OF GLYCOSAMINOGLYCAN HYDROLASES IN LIVER TISSUE

M. N. Privalenko, T. V. Skobeleva

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Optimal enzyme/substrate ratios were studied to estimate the activity of lysosomal glycosaminoglycan (GAG) hydrolases in homogenate and supernatant fractions of liver tissue. The modified procedures enabled, without any loss in sensitivity, to decrease the amount of biological material in samples on estimation of hyaluronidase, β -glucuronidase and N-acetyl- β -D-hexosaminidase; concentration of substrate was also decreased in mixtures containing hexosaminidase. Under conditions of experimental cirrhosis total and, especially, non-sedimented activities of GAG-hydrolases as well as the rate of the enzymes penetration through lysosomal membranes were increased in liver tissue.

УДК 615.31:547.823].015.4:612.173.1.015.1

Н. Б. Полянский, Л. Д. Смирнов, А. А. Шведова, В. Е. Каган,
В. А. Ткачук

ИНГИБИРОВАНИЕ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ ИЗ СЕРДЦА КРОЛИКА ОКСИПИРИДИНАМИ

МГУ им. М. В. Ломоносова, Институт химической физики АН СССР

Оксипиридины являются классом физиологически активных соединений, и в последнее время широко и успешно применяются в офтальмологической клинике, в терапии сосудистых заболеваний, для лечения геморрагий, ожогов и т. д. [1—5].

Эфиры основнозамещенных 3-оксиципридионов проявляют антихолинэстеразную активность; синтезировано большое число производных 3-оксиципридиона, обладающих бактерицидной и противолучевой активностью [6, 7]. Производные 3-оксиципридиона приме-

няются также в качестве антидепрессантов [8]. Тиосемикарбазоны 2- и 6-формил-3-оксиципридионов проявили высокую антилейкемическую активность в эксперименте и при клинических испытаниях [9]. Столь широкая область применения производных 3-оксиципридиона указывает на то, что они могут влиять на важные универсальные механизмы регуляции функциональной и метаболической активности клеток.

В работах японских и американских исследователей было показано, что некоторые производные пиридина ин-

гибируют фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов [10, 11]. С другой стороны, 3-оксипиридины являются ингибиторами перекисного окисления липидов, причем установлена связь между их антирадикальной и радиозащитной активностью [12–16]. Наряду с окислением полиеновых жирных кислот, непосредственно в составе фосфолипидов, приводящим к образованию гидроперекисей фосфолипидов, в клетке протекают реакции окисления свободных полиеновых жирных кислот, конечными продуктами которых являются лейкотриены [17] и простагландины [18]. Регуляторное действие последних реализуется, как полагают, через систему циклических нуклеотидов [19].

Таким образом, эффекты 3-оксипиридинов могут быть обусловлены, во-первых, изменением содержания циклических нуклеотидов за счет их действия как ингибиторов фосфодиэстеразы и ингибиторов свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой [20], и, во-вторых, их собственно антиоксидантным действием, т. е. предотвращением окисления фосфолипидов в биомембранных [1, 3, 12, 16, 21].

Для того чтобы выяснить, какие из этих механизмов действия 3-оксипиридинов реализуются в тех или иных физиологических условиях или терапевтических эффектах, необходимо иметь возможность сравнивать их антиоксидантные свойства со способностью ингибировать фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов. Если антирадикальные и антиоксидантные свойства 3-оксипиридинов достаточно изучены, то действие 3-оксипиридинов на фосфодиэстеразу до сих пор практически не исследовано [22].

В настоящей работе исследовано действие 14 природных и синтетических производных пиридина, содержащих разные заместители как в кольце, так и в алифатической части молекулы и имеющих существенно разные антиоксидантные свойства, на активность Ca^{2+} -независимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика (ФДЭ-II).

Методика

Ca^{2+} -независимую фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов выделяли из сердца кролика по опубликованному методу [23]. Опреде-

ление фосфодиэстеразной активности проводили по методу, описанному в работе [24]. 10 мкл раствора ФДЭ-II (4,1–4,3 мкг белка) вносили в инкубационные пробы (конечный объем 50 мкл), содержащие 5 мМ MgCl_2 , 20 мМ трис-НCl (pH 8,0), от 10^{-6} до $1,6 \times 10^{-5}$ М цАМФ и 0,5 мкМ ^3H -цАМФ, 10– 10^{-2} М исследуемого соединения. Водонерастворимые ингибиторы растворяли в этаноле (конечная концентрация которого в среде инкубации была $1,7 \text{ M}$). В контрольных пробах этанол присутствовал в той же концентрации. Инкубацию проводили в течение 5 мин при 37°C . Реакцию останавливали насыщением 10 мкл инкубационной смеси на салюфоловую пластинку «Silufol UV-254» (ЧССР) в точке, в которые предварительно вносили в качестве свидетелей по 10 мкл раствора цАМФ и АМФ в концентрациях примерно 10^{-3} М. Продукты гидролиза разделяли хроматографией в смеси растворителей изопропанол — вода — аммиак в объемных соотношениях 7 : 2 : 1. Пятна нуклеотидов выявляли под ультрафиолетовым светом, вырезали, помещали во флаконы для определения радиоактивности, заливали 0,5 мл дистиллированной воды и оставляли элюироваться 40–60 мин. Потом в каждый флакон вносили по 5 мл диоксанового сцинтиллятора ЖС-8. Измерение радиоактивности проводили в сцинтилляционном счетчике «Mark-II» по каналу ^3H .

Эксперименты по установлению обратимости или необратимости действия ингибитора проводили следующим образом. Фосфодиэстеразу преинкубировали в среде, содержащей 5 мМ MgCl_2 , 10 мМ ингибитора, 20 мМ трис-НCl (pH 8,0) при 37°C в течение 0–30 мин (объем 50 мкл), затем аликовты (по 2 мкл) переносили среду инкубации (состав см. выше). Содержание белка составляло 1,5–2,2 мкг в пробе, концентрация ингибитора $4 \cdot 10^{-4}$ М. Инкубировали 15 мин при 37°C , после чего измеряли фосфодиэстеразную активность описаным выше способом.

В работе использовали трис, ЭДТА, ДЭАЗ-целлюзозу, цАМФ и АМФ фирмы «Reanal», ^3H -цАМФ фирмы «Amersham» (Англия). Для сравнения с производными пиридина использовали известные ингибиторы фосфодиэстеразы изобутилметилксантин и теофиллина («Sigma») и природные аналоги производных пиридина — пиридоксал (Научно-производственное объединение «Витамины»), пиридоксал и пиридоксальфосфат (Краснодарский комбинат биохимических и восстановительных препаратов). Остальные вещества — производства «Союзреактив». Производные пиридина синтезированы в Институте химической физики АН СССР. Методики синтеза и свойства этих веществ, а также их очистки описаны в работах [25–30]. В работе использовали производные пиридина с заместителями в различных положениях: 3-оксипиридин; 2- H_3O^+ , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (I); 2-третбутил-3-оксипиридин; 2- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (II); 2,6-диметил-3-оксипиридин; 2- CH_3 , 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (III); 2-третбутил-6-метил-3-оксипиридин; 2- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (IV); 2-этил-6-метил-3-оксипиридин; 2- C_2H_5 , 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (V); 2-фенил-3-оксипиридин; 2- C_6H_5 , 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (VI); 2-бензил-3-оксипиридин; 2- $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (VII); 6-метокс-2-фенил-3-окси-

пиридин; 2- C_6H_5 , 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (VIII); 6-метокс-2-бензил-3-оксипиридин; 2- $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, 3- OH , 4- $\text{H}_5\text{N}-6-\text{H}$ (IX); 3-аминопиридин; 2- $\text{H}_3\text{N}-6-\text{H}$ (X); 2,4,6-триметилпиридин; 2- CH_3 , 3- H_4-CH_3 , 5- H_6-CH_3 (XI); пиридоксол; 2- H_3O^+ , 4- CH_2OH , 5- OH , 6- CH_3 ; пиридоксальфосфат; 2- H_3O^+ , 4- $\text{CH}_2\text{OPO}_3^2-$, 5- OH , 6- CH_3 ; пиридоксаль; 2- H_3O^+ , 4- CH_2OH , 5- OH , 6- CH_3 . Белок определяли по методу Лоури [31].

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности ингибиторов ФДЭ-II использовали величину $K_{0,5}$, значение которой для каждого ингибитора определялось таковой его концентрацией, при которой эффект торможения составлял 50% от эффекта торможения при той концентрации ингибитора, дальнейшее увеличение которой не приводило к усилению ингибирования.

Как видно из таблицы, практически все производные 3-оксипиридана (кроме него самого) ингибируют ФДЭ-II из сердца кролика, причем эффективность производных 3-оксипиридана не коррелирует с их антирадикальной активностью (характеризуемой величиной K_5 — константой скорости реакции ингибитора с перекисными радикалами), а также гидрофобностью, характеризуемой коэффициентом распределения (P) в системе октанол — вода.

Производные 3-оксипиридана обратимо ингибируют ФДЭ. На рис. 1 вид-

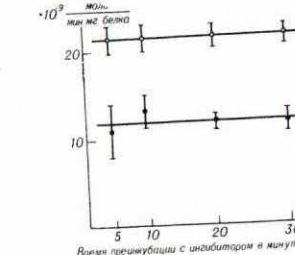


Рис. 1. Влияние времени преинкубации фермента с ингибитором на активность фермента соединение VII ($4 \cdot 10^{-4}$ М) в среде инкубации.

1 — фермент преинкубирован без ингибитора;
2 — с ингибитором.
По оси ординат — активность ферментов (моль \times мин \cdot мг белка $\cdot 10^{-3}$); по оси абсцисс — время преинкубации с ингибитором (в мин).

но, что эффект торможения ферментативной активности не развивается во времени (представлены результаты для соединения VIII). Другие производные 3-оксипиридана действуют аналогичным образом.

Результаты, приведенные в таблице, показывают, что ингибирующее действие производных 3-оксипиридана проявляется сильнее при большей концентрации субстрата. Из этого следует, что производные 3-оксипиридана являются неконкурентными ингибиторами ФДЭ. Физиологический предшественник пиридоксала и пиридоксальфосфата — пиридоксол (витамин В₆) обладает незначительным ингиби-

торможение ФДЭ циклических нуклеотидов производными пиридина, их антирадикальная активность и гидрофобность

Соединение	$K_{0,5} \cdot 10^{-4}$ моль \cdot с $^{-1}$ [14, 16]	P [39]	$K_{0,5} (\text{M})$: [цАМФ] = $= 10^{-5}$ М	$K_{0,5} (\text{M})$: [цАМФ] = $= 10^{-6}$ М	Остаточная активность при максимальной концентрации ингибитора (M), % от контролю
I	0,1	245	$1,3 \cdot 10^{-1}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	Нет эффекта
II	4,2	4,5	10^{-3}	$5 \cdot 10^{-3}$	63 ± 1
III	6,5	449	$4,0 \cdot 10^{-1}$	10^{-3}	10^{-2}
IV	3,4	12,4	$1,3 \cdot 10^{-1}$	$1,6 \cdot 10^{-1}$	20 ± 3
V	8,5	—	$1,3 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-1}$	32 ± 3
VI	1,5	—	$8,0 \cdot 10^{-4}$	55 ± 3	10^{-2}
VII	0,6	—	$4,0 \cdot 10^{-4}$	75 ± 1	10^{-3}
VIII	—	62,5	$2,5 \cdot 10^{-1}$	$6,3 \cdot 10^{-4}$	35 ± 2
IX	—	—	$5 \cdot 10^{-4}$	$3,2 \cdot 10^{-4}$	65 ± 15
X	—	—	$4 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-3}$	55 ± 3
XI	—	—	10^{-4}	$6,3 \cdot 10^{-3}$	40 ± 3
Пиридоксол	—	—	—	—	50 ± 3
Пиридоксаль	—	—	—	—	10^{-2}
Пиридоксальфосфат	—	—	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$1,3 \cdot 10^{-3}$	20 ± 3
Теофиллин	—	—	—	—	10^{-2}
Изобутил-метилксантин	—	—	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	10 ± 1

рующим действием на ФДЭ-II, а сами пиридоксаль и пиридоксальфосфат ингибиторами ФДЭ-II не являются.

Из данных литературы известно, что Ca^{2+} -независимая фосфодиэстераза циклических нуклеотидов имеет двухфазную кинетику [32–35]. Существует предположение, что у этой формы ФДЭ есть центр связывания цАМФ, отличный от каталитического [34, 35]. При повышении концентрации субстрата в среде инкубации до некоторого уровня цАМФ начинает связываться с этим регуляторным центром, в результате чего изменяется конформация фермента и активируется гидролиз цАМФ.

В соответствии с другим предположением, аномальная кинетика Ca^{2+} -независимой ФДЭ обусловлена наличием двух форм этого фермента с высоким и низким родством к цАМФ [36, 37], разделения которых добиться не удалось.

Как видно на рис. 2, гидролиз цАМФ ФДЭ-II из сердца кролика протекает по немихаэлисовской кинетике. Он показывает также, что при более высоких концентрациях субстрата соединение V оказывает более выраженное ингибирующее действие, чем при низких, что полностью соответствует данным, приведенным в таблице.

Из кинетических кривых, представленных на рис. 2, видно, что в присутствии ингибитора кинетическая кривая имеет тот же характер, что и в его отсутствие, однако нарастание активности фермента наступает при более высоких концентрациях фермента по сравнению с контролем. Поскольку характер кинетической кривой в при-

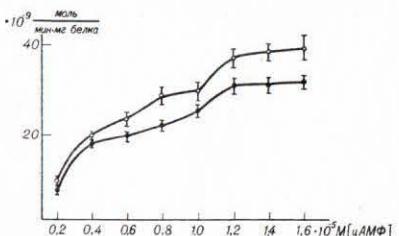


Рис. 2. Влияние субстрата в различных концентрациях на ингибирующее действие соединения V (10^{-3} М). 1 — активность в отсутствие ингибитора, 2 — в его присутствии.

По оси ординат — активность фермента (в моль $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1} \cdot 10^{-8}$); по оси абсцисс — концентрация цАМФ (в 10^{-8} М).

существии ингибитора не меняется, из результатов эксперимента нельзя сделать вывод, объясняется ли более выраженное ингибирование при более высокой концентрации субстрата наличием 2 форм фермента, из которых форма ФДЭ-II с меньшим сродством к цАМФ более чувствительна к ингибирующему действию 3-оксипиридинов, чем «высокоаффинная» форма фермента, или тем, что 3-оксипиридины имеют большее сродство к цАМФ-связывающему участку фермента, чем к каталитическому.

Ингибирование ФДЭ 3-оксипиридинами нельзя объяснить их антиоксидантным действием, так как антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридинина не коррелируют с их ингибирующими действиями на ФДЭ (см. таблицу). Сходные результаты получены в работе [38], в которой исследовалось действие производных токоферола на ФДЭ. Авторы считают, что ингибирование ФДЭ производными токоферола связано с наличием у них метильных групп, а не с антирадикальной активностью.

Оксигруппы в составе 3-оксипиридинов также не являются ответственными за эффект ингибирования ФДЭ-II, так как 3-оксипиридин не эффективен как ингибитор ФДЭ-II, а 3-аминопиридин и 2,4,6-триметилпиридин, не содержащие оксигруппы, тормозят активность ФДЭ.

Панасенко и соавт. исследовано влияние производных 3-оксипиридинина на активность дыхательной цепи митохондрий и установлено, что чем выше коэффициент распределения Р для производных 3-оксипиридинина в системе октанол — вода, т. е. чем выше гидрофобность этих веществ, тем они эффективнее ингибируют НАДН-оксидазу [39]. В наших экспериментах подобная корреляция отсутствует, однако из данных таблицы видно, что полярные заместители снижают эффективность производных 3-оксипиридинина как ингибиторов ФДЭ.

С другой стороны, показано, что при наличии полярных заместителей в составе молекулы пиридинина (карбоксильных или амидных) наблюдается выраженное ингибирование ФДЭ-II [22].

При изучении механизма бактериостатического действия 3-оксипиридинов показано, что они являются специфическими ингибиторами клеточного деле-

ния, избирательно блокируя системы, ответственные за синтез и эффекты инозита и пантотеновой кислоты [40]. В то же время известно, что цАМФ также тормозит деление клеток [41]. Следовательно, ингибирование ФДЭ циклических нуклеотидов 3-оксипиридинами может служить объяснением этому физиологическому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурлакова Е. Б., Алесянко А. В., Молочкова Е. М. и др. — Биоантисиданты в лечебном поражении и злокачественном росте. М., 1975, с. 71–73.
- Шумаков В. И., Цыпин А. Б., Кургинян Р. М. и др. — Кровообразование, 1977, № 2, с. 55–57.
- Emanuel N. M. — Quart. Rev. Biophys., 1976, v. 9, p. 283–308.
- Эмануэль Н. М., Обухова Л. К., Смирнов Л. Д. и др. — Докл. АН ССР, 1976, т. 226, № 4, с. 961.
- Philippe Jean (Ferlux) — Пат. ФРГ, 2205194 (1972) — Chem. Abstr., 1972, v. 7, p. 15194e.
- Stempel A., Aeschmann J. A. — J. Am. Chem. Soc., 1952, v. 74, p. 3323–3326.
- Shimamoto T., Ischihara M., Inoue M. et al. — Пат. Японии, 7001, 185 (1970) — Chem. Abstr., 1971, v. 74, p. 53553S.
- Kawazu M., Seto M., Watanabe M. — Пат. Японии, 7102, 091 (1971) — Chem. Abstr., 1971, v. 74, p. 9985e.
- Blanz E., French F. A. — Cancer Res., 1968, v. 28, p. 2419.
- Skidmore I. F., Schonhofer P. S., Kritchovsky D. — Pharmacology, 1971, v. 6, p. 330–338.
- Shimoyama M., Kawai M., Hoshi Y. et al. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1972, v. 49, p. 1137–1141.
- Бурлакова Е. Б., Эмануэль Н. М. — Докл. АН ССР, 1960 т. 135, № 3, с. 599–602.
- Эмануэль Н. М., Круглякова К. Е., Захарова Н. А. и др. — Там же, 1960, т. 131, № 6, с. 1451–1453.
- Круглякова К. Е., Николаева Н. В., Захарова Н. А. и др. — Там же, 1964, т. 157, № 4, с. 979–981.
- Захарова Н. А., Кузьмин В. И., Круглякова К. Е. и др. — Изв. АН ССР, Серия хим., 1977, № 5, с. 1013–1016.
- Бурлакова Е. Б., Храпова Н. Г., Штольба В. Н. и др. — Докл. АН ССР, 1966, т. 169, № 3, с. 688–691.
- Samuelsson B. — Trends Pharmacol. Sci., 1980, v. 1, p. 227–230.
- Monkada S., Vane J. R. — Pharmacol. Rev., 1979, v. 30, p. 293–322.
- Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в жидкой клетке. М., 1980, т. 2, с. 553.
- Dewhurst F. E. — Prostaglandins, 1980, v. 20, p. 209–222.
- Шулаковская Т. С., Аришнов В. Ю., Панасенко О. М., Гендель Л. Я., Круглякова К. Е. и др. — Изв. АН ССР, Серия биол., 1981, № 4, с. 607–610.
- Одинцова Е. Н. — Докл. АН ССР, 1967, т. 176, с. 717–718.
- Cho-Chung Y. S. — Cancer Res., 1974, v. 34, p. 3492–3496.

Поступила 17.04.82

хомов В. Ю. и др. — Докл. АН ССР, 1980, т. 254, № 1, с. 242–245.

- Samir Amer M., Kreighbaum W. E. — J. pharm. Sci., 1975, v. 64, p. 1–37.
- Ткачук В. А., Лазаревич В. Г., Меньшиков М. Ю. и др. — Биохимия, 1978, т. 43, № 9, с. 1622–1629.
- Лазаревич В. Г., Ткачук В. А. — Докл. АН ССР, 1979, т. 246, № 2, с. 492–494.
- Urbanski T. — J. Chem. Soc., 1946, p. 1104.
- Urbansky T. — Ibid., 1947, p. 132.
- Heinert D., Martell A. E. — Tetrahedron, 1958, v. 3, p. 49–61.
- Смирнов Л. Д., Лезина В. П., Быстров В. Ф. и др. — Изв. АН ССР, Серия хим., 1965, № 10, с. 1836–1844.
- Смирнов Л. Д., Шолина С. И., Круглякова К. Е. и др. — Там же, 1963, № 5, с. 890–892.
- Смирнов Л. Д. — Изв. Сибир. орг. АН ССР, Серия хим., 1981, вып. 1, № 2, с. 68–80.
- Lowry D. H., Rosenbrough N. J. et al. — J. biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265.
- Hardman J. G., Sutherland E. W. — Ibid., 1965, v. 240, p. 3704–3705.
- Brooker G., Thomas L., Appleman M. M. — Biochemistry (Wash.), 1968, v. 7, p. 4177–4181.
- van Ingegen R. G., Pledger W. J., Strada S. J. et al. — Arch. Biochem., 1976, v. 176, p. 700–709.
- Gardner E. A., Thompson W. — J. Biochem., 1978, v. 17, p. 2995–3000.
- Endress R. — Phytochemistry, 1979, v. 18, p. 15–20.
- Yamazaki A., Sen I., Bitensky M. W. — J. biol. Chem., 1980, v. 255, p. 11619–11624.
- Schroeder J. — Biochim. biophys. Acta, 1974, v. 343, p. 173–181.
- Панасенко О. М., Гендель Л. Я., Круглякова К. Е. и др. — Изв. АН ССР, Серия биол., 1981, № 4, с. 607–610.
- Одинцова Е. Н. — Докл. АН ССР, 1967, т. 176, с. 717–718.
- Cho-Chung Y. S. — Cancer Res., 1974, v. 34, p. 3492–3496.

INHIBITION OF CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE FROM RABBIT HEART BY HYDROXYPYRIDINES

N. B. Polyansky, L. D. Smirnov, A. A. Shvedova, V. E. Kagan, V. A. Tkachuk

M. V. Lomonosov State University, Institute of Chemical Physics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

3-Hydroxypyridines, which are inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase, affected reversibly and non-competitively the enzyme molecule as compared with cAMP. A number of substances was found exhibiting high inhibitory and antioxidant activities, high inhibitory and low antioxidant activities, as well as low inhibitory and high antioxidant activities. Elucidation of the 3-hydroxypyridines action via antioxidant or phosphodiesterase pathways became possible.