

АКАДЕМИЯ НАУК ЛАТВИЙСКОЙ ССР
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

Библиотека УО ГрГМУ



0000284215

На правах рукописи

А. И. БАЛАКЛЕЕВСКИЙ

СВЯЗЬ ОБМЕНА ТИАМИНА С ХОЛИНЭРГИЧЕСКИМИ
ПРОЦЕССАМИ В ОРГАНИЗМЕ И ОТНОШЕНИЕ
ТИАМИНА (И НЕКОТОРЫХ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ)
К ОСНОВНЫМ КОМПОНЕНТАМ ХОЛИНЭРГИЧЕСКОЙ
СИСТЕМЫ

(ТИАМИН И ХОЛИНЭРГИЯ)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

*диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук*

Работа выполнена на кафедре биохимии Гродненского государственного медицинского института (ректор—доцент Д. А. МАСЛАКОВ).

Научный руководитель — кандидат медицинских наук, доцент Ю. М. ОСТРОВСКИЙ.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, чл.-корр. АМН СССР, заслуженный деятель науки Латвийской ССР, профессор М. Л. БЕЛЕНЬКИЙ.

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Т. Г. ПУТИНЦЕВА.

Защита намечается на *20 сент.* 1965 г.

Автореферат разослан *20 июля* 1965 г.

Просьба присылать отзывы и замечания по адресу: г. Рига, ул. Тургенева, 19, Отделение химических и биологических наук АН Латвийской ССР.

Гуморальные факторы нервной активности играют исключительно важную роль в процессах осуществления центральной и вегетативной нервными системами регуляторных влияний на трофику, обмен веществ и функциональное состояние иннервируемых органов (А. В. Кибяков и сотр., 1948—1964; Х. С. Коштыянец и сотр., 1938—1963; А. М. Утевский, 1946—1960). При этом, важное значение принадлежит соответствующим «медиаторам» нервной системы, в первую очередь,— адреналиноподобным симпатинам и ацетилхолину, которые могут активно вмешиваться в обменные процессы в тканях, воздействовать на активность ряда ферментных систем (Н. Н. Демин, 1953, 1963; Х. С. Коштыянец, 1951, Е. Ф. Сопин, 1957, 1959; А. М. Утевский, 1954—1960).

Х. С. Коштыянец (1946, 1951) выдвинул гипотезу, по которой конкретной точкой приложения действия нервного импульса и медиатора ацетилхолина могут быть сульфгидрильные группы белков органа — эффектора. В дальнейшем была показана важная роль SH-групп в холинорецепторе (С. Н. Нистратова, 1959; Т. М. Турпаев, 1962) и влияние ацетилхолина на активность многих тиоловых ферментов (Н. Н. Демин, 1953).

С другой стороны, несомненный интерес в поднятой проблеме представляют вопросы, связанные с обменом АХ, т. е. условия его образования, накопления, выделения, действия на холинорецептор, разрушения, а также факторы, влияющие на эти процессы в организме.

Принятые сокращения: АХ—ацетилхолин; ХА—холинацетилаза (холин—ацетилтрансфераза); ХЭ — холинэстераза; АХЭ — ацетилхолинэстераза; ХР — холинорецептор; В₁—тиамин; ОТ—окситиамин; НПТ—неопиритиамин; ТМФ, ТДФ, ТТФ—соответственно: тиамин-моно-, -ди-и-трифосфат; ТДС—тиаминдисульфид; ТХр—тиохром; Пир.—2-амино-4,6 — диоксипиримидин; ЩУК—щавелевоуксусная кислота; ПК—пировиноградная кислота; а-КГК—альфа-кетоглутаровая кислота; ПАБК—парааминобензойная кислота; КоА—кофермент А; АТФ—аденозинтрифосфорная кислота; Рн.—неорганический фосфат; Р-Р—пирофосфат натрия.

Важное значение витаминов группы В, являющихся необходимыми компонентами во многих ферментных системах, привлекает к ним внимание, как к факторам внешней среды, регулирующим протекание фундаментальных процессов жизнедеятельности.

Особый интерес представляет изучение обменных и функциональных связей между АХ и тиамином (анейрином), давно известная нейротропность которого до сих пор не имеет еще полного объяснения.

Общеизвестно, что состояние В₁—недостаточности в организме характеризуется, прежде всего, нарушением углеводного обмена в тканях (Петерс и сотр., 1929—1936) и преимущественным поражением функций нервной и сердечно-сосудистой системы (С. М. Рысс, 1964; Бикнел, Прескотт, 1953). Однако, объяснение наблюдаемых при В₁—авитаминозе обменных и функциональных нарушений только ослаблением специфической кокарбоксилазной активности пирофосфорного эфира витамина (Ломан и Шустер, 1937), очевидно, не является полным. В последние годы накопилось много данных в пользу существования особой, не связанной с кокарбоксилазой (ТДФ) функции тиамин (или каких-либо его производных) в деятельности нервной системы (Вулли и Мерифельд, 1952, 1954; Гуртнер, 1961; Муральт, 1962). Выяснение сущности этой новой функции витамина представляет актуальную задачу современной биохимии и физиологии.

Уже относительно давно было показано участие («высвобождение») тиамин в процессе возбуждения нерва (Минц и др., 1934—1939) и необходимость присутствия этого витамина для осуществления самого процесса возбуждения (Муральт и сотр., 1939—1958). В настоящее время обнаружено, что этот процесс сопровождается гидролизом тиамин-фосфатов с образованием ТМФ и В₁ (Гуртнер, 1961).

Выделение из окончаний блуждающего нерва при возбуждении производного тиамин, обладающего мощным антиацетилхолиновым и антивагусным действием, дало основание А. Муральту (1945) назвать это соединение «вторым вагусным веществом». В последние годы все большее внимание исследователей привлекает вопрос возможного участия тиамин и тиаминфосфатов в транспорте ионов (в частности, натрия) через мембрану нервного волокна (Куни, 1956; Петропулос, 1960; Муральт, Уокер, 1961; Гофман, Экерт, Мёбус,

1961). Имеются указания на разносторонние связи между тиамином и компонентами холинэргической системы.

В настоящее время установлен ферментативный механизм образования АХ в тканях под действием холинацетилазы (холин-ацетилтрансферазы) из холина и ацетил-КоА (Нахманзон и сотр., 1943—1963; Линен и сотр., 1951—1954; Кумаргаи и Эбаси, 1954; Райсберг, 1957). В свою очередь, основным путем образования ацетил-КоА в нервной и многих других тканях является аэробный гликолиз (и, частично, окислительный распад глюкозы в пентозофосфатном цикле), в ходе которого под действием пируватдегидрогеназы, коферментом которой является ТДФ, из ПК образуется ацетил-КоА. Таким образом, имеется четкая метаболическая связь между активностью ТДФ—содержащей пируватдегидрогеназной ферментной системы и образованием «активного ацетата» (ацетил-КоА), используемого для синтеза АХ. При пониженной обеспеченности организма тиамином наблюдаются разнообразные изменения в количестве АХ и активности холинэстеразы в нервной, мышечной и других тканях (Х. С. Коштоянц, 1940; Брюке, Саркандер, 1940; Шварц, Мартин, 1944—1950; Де и сотр., 1954, 1955; Леша, 1960; Ахагат, Локет, 1962). Впрочем, данные, полученные разными исследователями с различными моделями авитаминоза В₁ на различных видах животных, часто противоречивы и, вообще, не отвечают на вопрос: являются ли они прямым следствием недостаточности тиамин в организме или же—результатом отдаленных вторичных и т. д. метаболических сдвигов. Показано антихолинорецепторное (антиацетилхолиновое) и антихолинэстеразное действие тиаминила, также угнетение тиамином передачи возбуждения в холинэргических синапсах (Д. А. Харкевич, 1951; И. Н. Крылов, 1946; Глик, Антополь, 1939; Джоне, Скрамстад, 1955; Шварц и сотр., 1955—1957; Муральт и сотр., 1942—1958; Левин, 1948; Смит и сотр., 1947, 1948; Ла Грутта и сотр., 1953, 1954; Ди Пальма, Хитчкок, 1958; Мацелла и Ферреро, 1951, 1951; Минелли, 1961—1962).

Значительно слабее, по сравнению с В₁, изучено влияние его биологически важных производных и авитаминов на вышеназванные компоненты холинэргической системы. Лишь немногие исследователи пытались решить вопрос о молекулярных механизмах фармакологической активности витамина и интимных механизмах воздействия тиамин на компоненты

холинэргической системы и синаптическую передачу. К настоящему времени довольно подробно изучены различные фармакологические свойства тиамин (Леша, 1960, 1961) и, особенно подробно — влияние витамина на сердечно-сосудистую систему (Гехт и Веезе, 1937; Смит и сотр., 1947, 1948; Н. В. Бледных, 1955; Н. Б. Высоцкая, 1953; И. И. Крыжановская, 1955).

Однако, неясными и дискутабельными остаются вопросы о механизмах фармакодинамической активности витамина, о связи их с холинэргическими процессами в тканях. Совершенно недостаточно изучено фармакодинамическое действие производных и антивитаминов тиамин, а также их влияние на холинэргические процессы. В результате, остаются почти неисследованными наиболее тонкие, молекулярные, механизмы фармакодинамической активности витамина, не изучен комплексно характер и молекулярный механизм непосредственного влияния тиамин и его производных на основные компоненты (ферменты) холинэргической системы.

Предпринятая нами работа является попыткой осветить проблему нейротропности тиамин в плане изучения его влияния на состояние холинэргической системы в нервной и ряде других тканей. Для решения этих вопросов у животных вызывалось состояние В₁-авитаминоза путем введения антивитаминов (окситиамин и неопиритиамин), а также состояние повышенной обеспеченности организма тиамином. Была предпринята попытка изучить характер и молекулярный механизм влияния тиамин и некоторых его производных и антивитаминов одновременно на все основные компоненты холинэргической системы: холинорецепторы, холинэстеразу (ацетилхолинэстеразу) и холинацетилазу. В работе исследовался также характер фармакодинамического действия этих соединений на сердечно-сосудистую систему и зависимость этого действия от состояния холинэстеразы и холинорецепторов.

Диссертация состоит из двух обзорных, одной методической и пяти экспериментальных глав.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У голубей, содержащихся на полноценном смешанном зерновом рационе, в течение 20—40 дней создавалось состояние повышенной обеспеченности организма тиамином с использованием различных способов. Первая группа птиц (табл.

3, 1) получала ежедневно с пищей умеренно высокие количества V_1 (по 100—200 мкг на птицу). Голуби второй группы (табл. 3, 2) получали уже по 1—2 мг витамина. Птицам из третьей группы (табл. 3, 3) вводилось подкожно по 1.0—1,5 мг V_1 ежедневно. С этой группой голубей и проводились все основные исследования компонентов холинэргической системы (табл. 2). Голубям контрольной к ним группы подкожно вводился равный объем физиологического раствора. Дополнительно определялась активность ХЭ в плазме крови партии голубей с иным способом создания у них различий обеспеченности организма тиамином. У одной группы этих голубей вызывался авитаминоз V_1 путем содержания птиц на диете из полированного риса и воздействия рядом дополнительных авитаминовых факторов. Вторая группа голубей, принимаемая за условную норму, добавочно к рисовому рациону получала по 10 мкг V_1 на птицу ежедневно. Третья группа голубей (гипервитаминозная) в дополнение к рисовой диете получала в течение 30—40 дней с пищей по 100—200 мкг V_1 ежедневно. Острый окситиаминовый авитаминоз V_1 у голубей (табл. 2) вызывался в течение суток двукратным введением суммарно 400—500 мг окситиамина на 1 кг веса животного, подкожно. Окситиаминовый авитаминоз у мышей вызывался аналогичным образом введением 600—700 мг/кг ОТ. Пиритиаминовый авитаминоз у мышей пытались получить в течение суток сходным образом, путем подкожной инъекции массивной дозы НПТ (600 мг/кг).

В работе применялись общепринятые методики работы с изолированным, по Штраубу, сердцем лягушки, сердечно-нервным препаратом лягушки, перфузией сосудов изолированной тонкой кишки кошки и конечностей лягушки, острые опыты на теплокровных животных (собаки, кошки, морские свинки) с графической регистрацией артериального давления и дыхания. Плетизмография задней конечности собаки проводилась по методу Н. И. Аринчина (1954 г.) в остром опыте, по модификации Ю. Т. Софронова (1962 г.).

Определение количества ацетилхолина (АХ) в тканях проводилось биологическим способом на препарате изолированного сердца лягушки после экстракции медиатора из гомогенатов (или центрифугатов) тканей в кислой среде при подогреве в присутствии антихолинэстеразных средств (Галдум, 1936; Стоун, 1955; Энгельгарт, 1930, 1931; Вартенберг,

1960). Определение активности холинацетилазы (скорости синтеза, АХ) в гомогенатах и центрифугатах мозга и других тканей проводилось по способам, рекомендуемым в работах Фельдберга и Манна (1945), Нахманзона и Вильсона (1951), Вартенберг (1960), с некоторыми дополнениями. Получение очищенного препарата холинацетилазы и определение ее активности осуществлялось по методике Нахманзона и Вильсона (1951) с некоторыми методическими дополнениями и конечным биологическим тестированием синтезируемого медиатора. В качестве источника неспецифической ХЭ использовалась сыворотка крови человека (Августинссон, 1950), источника специфической АХЭ — экстракты мозга голубя (Уиттакер, 1953), источника ХЭ смешанного типа — экстракт сердца лягушки (Джирарде и др., 1960; Затти, 1960). Активность холинэстеразы в плазме крови и центрифугатах других тканей определялась колориметрическим способом по методике Бигс, Кэри, Моррисон (1958). Препараты кофермента ацетилирования, используемые при определении активности ХА, получались по методике Нахманзона и Вильсона (1951) и по способам, рекомендуемым И. С. Севериной (1952) с некоторыми собственными модификациями. Содержание (активность) КоА в тканях определялось по методике О. Н. Сытинской (1956) с использованием «Н»-кислоты (Романцев и Жуланова, 1959) и выражалось в мкг ацетилированной ПАБК на 1 грамм сырой ткани за 1 час инкубации (Хандшумахер и др., 1951). Апофермент для КоА приготавливался по способу Каплана и Липмана (1948). Определение содержания калия и натрия велось на пламенном фотометре ППФ. Количество сульфгидрильных групп в плазме крови и центрифугатах тканей определялось методом амперметрического титрования (Кольтофф, Стрикс, Моррен, 1954).

В работе использовались различные производные тиамина. Тиаминмонофосфат и тиаминдифосфат любезно предоставлены В. М. Березовским (лаборатория синтеза коферментов ВНИИ, Москва). Тиаминдисульфид получен по методу Цима и Вильямса (1940) в модификации А. Н. Разумовича (1963); тиохром — по методу Сайкса и Тодда (1951) с последующей хроматографической очисткой; окситиамин — по Ридону (1951); 2-амино-4,6-диоксипиримидин — чехословацкого производства; неопиритиамин (пиритиамин) — производства Sigma Chemical Company, (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В главе IV, озаглавленной: «Действие тиамин¹а и его производных на сердечно-сосудистую систему», — излагаются сведения из литературы и собственные экспериментальные данные по действию В₁ и его производных на циркуляторную систему. Во вступлении описывается действие В₁ на сердце, на сосуды и на кровяное (артериальное) давление, обсуждаются механизмы токсического влияния В₁ на организм и гипотензивного действия витамина. В экспериментальной части главы описывается действие В₁ и его производных на изолированное сердце лягушки. Показано, что токсическое действие В₁ (и ОТ) в концентрированных растворах ($1,5 \times 10^{-3} \text{М}$ — $3 \times 10^{-2} \text{М}$) зависит не от самого витамина, как ошибочно полагали некоторые исследователи (Н. В. Бледных, 1955; Р. Н. Самарин, 1949; С. В. Цыганов, 1947; Н. М. Устремцова, 1953; Д. А. Харкевич, 1951), а от подкисления препаратом тиамин-гидрохлорида раствора перфузата. Нейтрализованные растворы В₁, ОТ, ТДС, НПТ, Пир. при pH 6,8—7,2 не оказывают существенного влияния на деятельность сердца, а в высоких концентрациях (6 — $30 \times 10^{-3} \text{М}$ и выше) В₁ и ОТ способны даже увеличивать амплитуду сокращений. ТМФ и ТДФ оказывают специфическое угнетающее влияние на деятельность сердца, а триохром заметно стимулирует ее уже в малых концентрациях (3×10^{-4} — $1,5 \times 10^{-3} \text{М}$). Концентрированные растворы В₁ и некоторых его производных (ОТ, ТМФ) способны расширять перфузируемые сосуды кошки; ТДФ (иногда ТМФ) могут несколько сужать сосуды. Действие В₁ и его производных на сосуды конечностей лягушки — неопределенное. В₁ и (в меньшей мере) ОТ и ТМФ способны расслаблять сосуды конечности собаки и незначительно понижать уровень артериального давления (в дозах несколько мг/кг). Тиамин в дозах от нескольких мг/кг до нескольких десятков мг/кг способен сильнее, чем ОТ, ТДС и другие производные, снижать артериальное давление и угнетать дыхание у кошек и морских свинок. В механизме гипотензивного действия В₁, по-видимому, важная роль принадлежит наличию аминогруппы и четвертичного азота в его структуре. В то же время В₁ и его производные не ослабляют амплитуду сокращений сердца теплокровных *in vivo*. ТМФ и, особенно, ТДФ часто кратковременно повышают артериальное давление. Атропинизация и введение прозерина не изменяют существенно (а в некото-

рых случаях даже незначительно усиливают) действие V_1 и его производных на сердце лягушки, перфузируемые сосуды и артериальное давление. Анализ собственных и литературных данных склоняет к представлению о периферических (но не центральных) механизмах фармакодинамического действия V_1 на сердечно-сосудистую систему и об отсутствии непосредственной зависимости этого действия от холинэргических процессов и состояния холинэргической системы циркуляторного аппарата. Фармакодинамическая активность V_1 и его производных имеет неспецифическую (невидимую) природу и, очевидно, не может объясняться их влиянием на специфические (коферментные) функции в тканях.

В главе V, озаглавленной: «Влияние тирамина и его производных на действие ацетилхолина на сердечно-сосудистую систему», показано, что предварительная перфузия сосудов кишки кошки концентрированными растворами V_1 и некоторых его производных — чаще несколько ослабляет последующее действие АХ: ОТ (иногда, ТМФ и ТДФ) же способен усиливать расширение сосудов при действии АХ. При одновременном введении в перфузат смеси растворов $V_1 + АХ$ и, особенно, $ОТ + АХ$, (где доза V_1 — производных варьирует от нескольких мг до нескольких десятков мг на 1 кг веса животного, а их концентрация равна $5 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-2} M$), обычно наблюдается заметное усиление расширения сосудов; несколько слабее действует ТДС, ТХр и ТДФ. Смесь растворов $V_1 + АХ$ (и, особенно, $ОТ + АХ$) резко усилена (иногда в несколько раз) по глубине сосудорасширения и снижения уровня артериального давления на морских свинках. В острых опытах на кошках и морских свинках V_1 не несколько ослабляет (по глубине) гипотензивное действие АХ. Это указывает на важность видовых особенностей физиолого-биохимической организации животных в формировании характера отношений между АХ и V_1 при их действии на циркуляторный аппарат. ОТ сохраняет способность усиливать действие АХ и на артериальном давлении кошек и морских свинок. Менее выражено это действие у ТДФ, ТМФ, ТДС. Интересен, но не ясен, обнаруженный нами феномен усиления гипотензивного действия АХ на артериальном давлении в смеси с V_1 и его производными на фоне легкой атрофии животного. Большинство данных, полученных как на изолированных сосудах, так и на артериальном давлении (кошки, морские свинки) указывает, очевидно, на антагонизм в действии АХ и V_1 . Причем, замена аминокруппы в

4-С положении пиримидинового кольца на оксигруппу (в ОТ), резко подавляет этот антагонизм, заменяя его на синергизм. Наиболее подробно отношения между АХ и В₁ — производными изучены на модели изолированного сердца лягушки, где В₁ ($3 \times 10^{-4} \text{M} - 3 \times 10^{-2} \text{M}$) обладает сильным антиацетилхолиновым влиянием, особенно, при совместном введении с АХ. ОТ и Пир. почти не имеет подобного действия, а в ряде случаев даже усиливают влияние АХ. На рис. 1 видна резкая разница во влиянии В₁ и ОТ на угнетающее амплитуду сердца лягушки действие АХ.



Рис. 1.

Влияние тиамина и окситиамина ($1,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$) на эффекты действия ацетилхолина ($2,5 \cdot 10^{-8}$) на изолированное сердце лягушки.

- 1 — контрольное действие АХ.
- 2 — действие смеси растворов (АХ + В₁).
- 3 — действие смеси растворов (АХ + ОТ).

5 сек.

ТДФ при предварительной обработке сердца ослабляет (рис. 2), а при одновременном введении — четко усиливает действие АХ на сердце (рис. 3.), что, видимо связано (подобно действию Р-Р) с влиянием на обмен и функциональную активность ионов кальция мембран миокарда. Наиболее мощным и прочным антиацетилхолиновым действием на сердце лягушки обладает НПГ. В порядке убывания антиацетилхолинового влияния изученные В₁ — производные (при предварительной обработке ими сердца) можно расположить в следующем порядке (рис. 2.): НПГ > ТМФ > ТДС > ТДФ > ТХр > В₁ > ОТ > Пир. = 0 (нуль). При одновременном введении каждо-

го из этих веществ в смеси с АХ этот ряд будет выглядеть уже иначе (рис. 3): НПТ>ТДС>В₁>ТМФ>ТХр.>ОТ>Контроль (АХ)>Пир.>ТДФ.

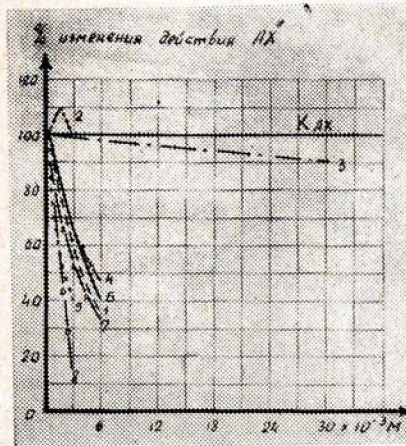


Рис. 2.

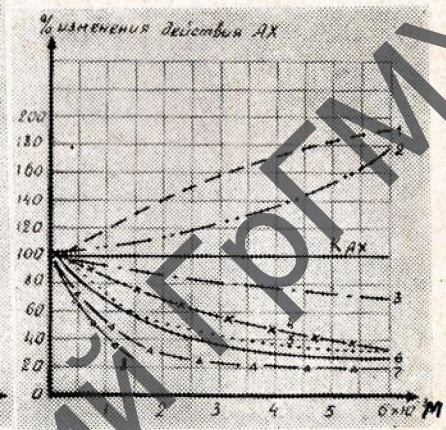


Рис. 3.

Влияние обработки сердца лягушки тиамином и его производными с последующей кратковременной отмывкой раствором Рингера на действие ацетилхолина.

Влияние тиамина и его производных на действие ацетилхолина (5×10^{-9} — 1×10^{-6}) при их одновременном (в смеси) внесении в сердце лягушки.

Исходное отрицательное вotropicное действие АХ принимается за 100%. Обозначения: 1—ТДФ; 2—Пир.; 3—ОТ; 4—ТХр.; 5—ТМФ; 6—В₁; 7—ТДС; 8—НПТ.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о важной роли в проявлении антирецепторной активности В₁ — производных наличия в их структуре аминогруппы в 4-С положении пиримидинового кольца (НПТ, В₁, ТДФ, ТМФ). При замене этой группы на оксигруппу резко ослабляется (ОТ) или полностью теряется (Пир.) антиацетилхолиновая (антирецепторная) активность, и часто приобретаются уже активирующие холинорецептор свойства (у Пир.). В диссертации выдвигается представление, что наблюдаемое ослабление действия АХ от тиамина может вызываться, видимо, не только блоком холинорецепторов, но и образованием непрочного комплексного соединения между АХ и В₁ (а также некоторыми из его производных), в составе которого АХ становится уже

фармакологически менее активным и, одновременно, менее доступным действию ХЭ. Обработка сердца, сосудов и всего циркуляторного аппарата прозеринном не меняет существенно взаимоотношений АХ с V_1 и его производными.

В главе VI, названной: «Влияние тиамина и его производных на нервную (вагусную) передачу», показано, что на сердечно-нервном препарате лягушки V_1 и его производные в концентрации $3 \times 10^{-4} - 6 \times 10^{-5} M$, ослабляют вагусную передачу в последовательности: НПТ > ТДС > V_1 > ТХр. > ТДФ > ТМФ > ОТ > Пир. < Контроль (n. vagus). Причем, Пир., ОТ и ТМФ в ряде случаев уже способны стимулировать вагусные эффекты. На рис. 4 видно четкое отличие во влиянии V_1 и ОТ на эффекты раздражения блуждающего нерва сердца. V_1 быстро оказывает выраженное антивагусное действие, в то время как внесение ОТ в полость сердца — практически не оказывает влияния.

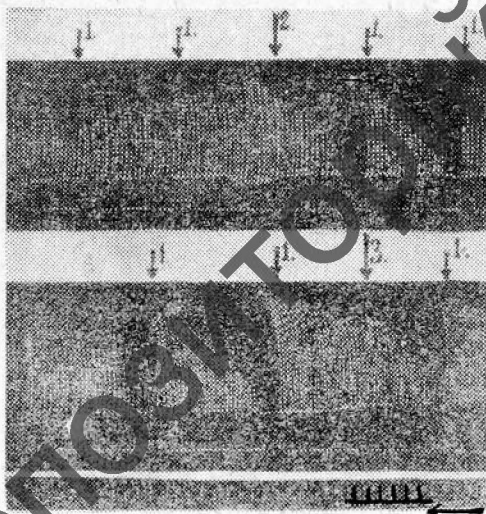


Рис. 4.

Влияние тиамина и окситиамина на эффекты раздражения блуждающего нерва (сердечно-нервный препарат лягушки).

- 1 — раздражение центра блуждающего нерва в продолговатом мозге,
- 2 — перфузия тиаминном ($3 \cdot 10^{-4} M$).
- 3 — то же окситиаминном.

5 сек.

V_1 — производные также способны ослаблять и эффекты раздражения шейного ствола блуждающего нерва (общего, центрального, и, особенно, дистального конца) кошки и морской свинки в ряду: V_1 > ТДС > ТДФ > ТМФ > ОТ > Контроль (n. vagus). ОТ в ряде случаев уже стимулирует вагусные эффекты. Эти результаты хорошо совпадают с данными по антиацетилхолиновому влиянию V_1 и его производных и позволяют

автору предположить о единстве (общности) механизмов ослабляющего действия V_1 и его производных как в отношении экзогенного АХ, так и эндогенного АХ, выделяемого в окончаниях блуждающего нерва. Важнейшая роль в проявлении антихолинэргической антивагусной активности V_1 — производных в обоих случаях, принадлежит, очевидно, аминокетиде в 4—С положении пиримидинового кольца соединения. Антагонизм V_1 — производных к действию АХ носит, очевидно, неспецифический (невитаминовый) характер; он обнаруживается как у производных с витаминной активностью (V_1 , ТДФ, ТМФ, ТДС), так и у антивитамина НПТ, и, по-видимому, не связан с влиянием на коферментные функции витамина в тканях. Атропин не ослабляет антивагусного действия тиамина.

В главе VII, озаглавленной: «Тиамин и образование ацетилхолина», — рассматривается влияние различной обеспеченности организма V_1 на активность АА, синтез и содержание АХ в тканях. При скормливания голубям повышенных количеств V_1 обнаружено ослабление способности к синтезу АХ в сердце и, напротив, усиление синтеза в скелетной мышце, и тенденция к его усилению в головном мозгу голубей. При длительном введении под кожу птицам высоких доз V_1 синтез АХ ослабевает в дуге аорты, а содержание АХ уменьшается в сердце и плечевых нервах, возрастая в дуге аорты (табл. 1). Одновременно с этим в плечевых нервах уменьшается количество калия, а в дуге аорты — ослабляется активность ХЭ (табл. 3). В целях более конкретного выяснения биохимических механизмов влияния различной обеспеченности организма тиамином на состояние холинэргической системы в нервной и других тканях было предпринято изучение содержания КоА и количества SH — групп в тканях голубей. Оказалось, что при повышенной обеспеченности организма V_1 в головном мозгу, сердце и скелетных мышцах не меняется содержание КоА, хотя и возрастает в печени и почках, уменьшаясь в крови. Количество тиоловых групп, однако, достоверно уменьшается в мозгу и нарастает в плазме крови (табл. 1).

При остром V_1 -авитаминозе, вызванном введением голубям большой дозы ОТ, обнаруживается лишь слабая тенденция к ослаблению синтеза АХ в головном мозгу; количество АХ при этом не меняется в мозгу и сердце (табл. 2); содержание S H — групп падает в сердце и имеет тенденцию к возрастанию в печени (табл. 2); содержание КоА в мозгу и сердце,

видимо, не меняется. При остром окситиаминном авитаминозе В₁ у мышей возрастает количество АХ в мозгу (в среднем, на $81,4 \pm 19,2\%$) и уменьшается в сердце (в среднем, на $48,2 \pm 9,5\%$). После введения мышам другого авитамина — НПТ в головном мозгу четко увеличивается содержание АХ (в среднем, на $68,5 \pm 26,5\%$).

Во второй части главы VII описывается влияние В₁ и его производных на активность очищенной ХА из мозга кролика. Обнаружено достоверное угнетение синтеза АХ (на $11-15\%$) ферментной системой в присутствии В₁, ТДС, ТДФ (1–3 $\times 10^{-3}$ М) и особенно выражено — от НПТ (1 $\times 10^{-4}$ –3 $\times 10^{-3}$ М). ОТ и ТХр. в этих концентрациях не влияют на активность холинацетилазной системы (рис. 5).

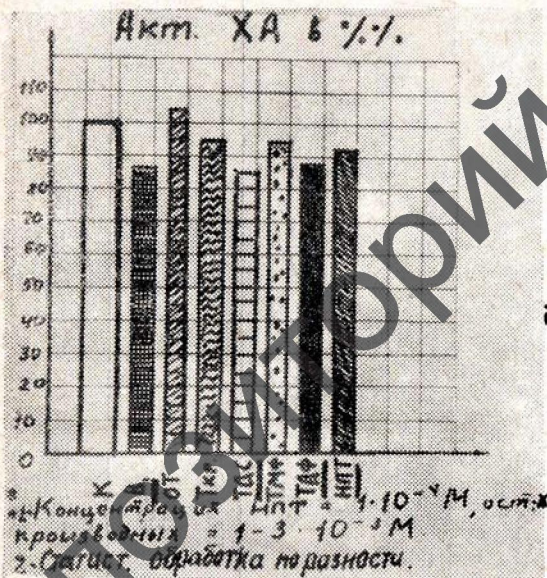


Рис. 5.

Влияние тиамина и его производных на активность очищенной холинацетилазы мозга кролика *in vitro**

Подчеркнуты (В₁, ТДС, ТДФ, НПТ) статистически достоверные отличия в эффектах от контроля.

Эти данные, очевидно, также указывают на важную роль аминогруппы в 4-С положении при пиримидиновой части В₁-производных в проявлении антиферментной активности.

В главе VIII, озаглавленной: «Влияние тиамина и его производных на активность холинэстеразы», в первой части описано влияние различной обеспеченности организма тиамином на активность ХЭ в тканях голубей. При пищевом (рисовом)

Состояние отдельных компонентов холинэргической системы при повышенной обеспеченности организма голубей тиаминот (инъекционный гипервитаминоз В₁).

Ткани		Мозг	Нервы	Сердце	Дуга	Кровь	Мышцы	Печень
Показатели		головной	соматич.		аорты	(сывор.)	скелетные	
Содержание ацетилхолина в г $\times 10^{-7}$ /г ткани	Контроль	$3,00 \pm 0,31$	$5,30 \pm 0,26$	$1,94 \pm 0,22$	$1,15 \pm 0,05$			
	Опыт	$2,65 \pm 0,33$	$3,95 \pm 0,18$	$1,42 \pm 0,17$	$1,10 \pm 0,05$			
	t	0,75	4,10	1,90	2,90			
	p	>0,5	<0,01	>0,05	<0,01			
Активность холинацетилазы (синтез ацетилхолина) в г $\times 10^{-7}$ АХ/г ткани x 1 час инкуб.	Контроль	$36,00 \pm 6,00$	$6,48 \pm 1,37$	$2,30 \pm 0,7$	$2,24 \pm 0,26$			
	Опыт	$25,00 \pm 4,50$	$5,50 \pm 2,04$	$3,30 \pm 1,43$	$0,74 \pm 0,28$			
	t	1,48	0,40	0,62	3,80			
	p	<0,2	>0,5	>0,5	<0,01			
Содержание КоА в мкг. ацет. ПАБК на г тк. x 1 час инкуб.	Контроль	166 ± 24		143 ± 19		215 ± 13	132 ± 41	125 ± 25
	Опыт	148 ± 19		121 ± 17		107 ± 12	139 ± 38	183 ± 28
	t	0,60		0,88		6,10	0,13	1,55
	p	>0,5		<0,5		<0,001	>0,5	>0,1
Содержание SH-групп в мк моль/г тк.	Контроль	$5,90 \pm 0,17$		$7,50 \pm 0,35$		$0,10 \pm 0,01$	$8,60 \pm 0,40$	$17,20 \pm 0,50$
	Опыт	$5,00 \pm 0,04$		$6,90 \pm 0,30$		$0,14 \pm 0,01$	$8,30 \pm 0,30$	$17,10 \pm 0,35$
	t	5,16		1,31		2,31	0,60	0,16
	p	<0,001		<0,2		<0,05	>0,5	>0,5

Состояние отдельных компонентов холинергической системы при остром окситиаминовом авитаминозе В₁ у голубей

Показатели	Ткани		Мозг	Сердце	Мышцы	Печень	Почки
			головной		скелетные		
1. Содержание ацетилхолина в г x 10 ⁻⁷ /г ткани	Контроль ОТ t p		3,35 ± 0,37	1,83 ± 0,44			
			3,30 ± 0,49	1,41 ± 0,20			
			0,08	0,85			
			>0,5	<0,5			
2. Активность холинацетилазы (синтез ацетилхолина) в г x 10 ⁻⁷ АХ/г тк. x 1 час инкуб.	Контроль ОТ t p		41,00 ± 12,20	0,95 ± 0,32			
			25,60 ± 3,70	1,18 ± 0,31			
			1,15	0,45			
			>0,2	>0,5			
3. Активность холинэстеразы (в усл. ед. на 1 мг белка).	Контроль ОТ t p		280 ± 30	90 ± 10	60 ± 10	100 ± 2	100 ± 30
			350 ± 80	80 ± 10	50 ± 6	110 ± 10	80 ± 10
			0,80	0,71	0,80	0,98	0,60
			<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	>0,5
4. Содержание SH-групп в мкмоль/г ткани	Контроль ОТ t p		3,40 ± 0,20	5,07 ± 0,15	5,00 ± 0,12	12,00 ± 0,50	2,90 ± 0,50
			3,22 ± 0,19	4,50 ± 0,18	5,33 ± 0,23	13,55 ± 0,65	3,33 ± 0,54
			0,20	2,40	1,25	1,90	0,60
			>0,5	<0,05	>0,2	<0,1	>0,5

авитаминозе B_1 обнаружена тенденция к возрастанию активности фермента в сыворотке крови. При остром окситиаминовом авитаминозе в тканях птиц вообще не было обнаружено изменений холинэстеразной активности (табл. 2). При пищевом гипервитаминозе B_1 возрастает активность фермента в печени, имеется тенденция к активации фермента в сыворотке крови и головном мозгу, падает активность ХЭ в скелетных мышцах (табл. 3, гр. 2). При инъекционном гипервитаминозе B_1 у голубей также возрастает активность ХЭ в печени (тенденция) и ослабевает в скелетных мышцах (тенденция) и дуге аорты (табл. 3,з). После введения мышам смертельной дозы B_1 активность ХЭ не успевает достоверно измениться в исследованных органах (мозг, печень, скелетные мышцы).

Полученные (главы VII и VIII) данные указывают на заметное влияние различной обеспеченности организма тиаминном на состояние холинэргической системы в тканях (синтез и содержание АХ, активность ХЭ и др.). Обнаруженные изменения в холинэргической системе, по-видимому, обусловлены не сдвигами в содержании КоА, а изменениями в углеводном и энергетическом обменах или в активности некоторых ферментов (в частности, тиоловых, возможно, и самой ХА), участвующих в образовании ацетил-КоА и АХ. Эти данные свидетельствуют в пользу возможности существования в организме состояния гипервитаминоза B_1 , характеризующегося определенными биохимическими сдвигами в тканях (Ю. М. Островский, 1963—1965). Быстрое развитие специфического состояния B_1 -авитаминоза после введения ОТ исключает всевозможные вторичные опосредованные влияния (связанные с голоданием, нарушениями белкового обмена и пр.) на холинэргические процессы, которые, видимо, и являются основной причиной наблюдавшихся многими исследователями (М. К. Карягина и М. И. Карлина, 1940; Х. С. Коштоянц, 1940; Брюке, Саркандер, 1940; Лишак, Мартин, 1944, 1950; Деветер, 1954, 1955) сдвигов в холинэргической системе в условиях пищевого (рисового) хронического авитаминоза B_1 . При остром окситиаминовом авитаминозе B_1 у голубей нами не обнаружено каких-либо существенных сдвигов в холинэргической системе в нервной и ряде других тканей. Но изменения в содержании АХ в головном мозгу мышей после введения НПТ, по-видимому, уже можно отнести к специфическому

Активность холинэстеразы тканей голубей при повышенной обеспеченности организма тиаминном (гипервитаминоз В₁ пищевого и инъекционного типа). Усл. ед. активности на 1 гр. сырой ткани.

Группа	Показатели	Сыворотка крови	Сердце	Мозг гол.	Печень	Мышцы	Дуга аорты
Группа № 1 Пищевой гипервит. В ₁ 19-25/IV-1961	Норма M±m	1050±113	645±27	1200±95	740±175	185±63	
	Опыт M±m	1050±103	620±70	1115±87	1135±96	245±57	
	t	0	0,31	0,66	2,00	0,70	
	p	>0,5	>0,5	>0,5	<0,1	>0,5	
Группа № 2 Пищевой гипервит. В ₁ 2-30/XI-1961	Опыт M±m	1060±60	865±70	1240±50	1040±35	485±35	
	Опыт M±m	1180±50	815±55	1350±40	1065±65	315±45	
	t	1,6	0,6	1,7	0,4	3,0	
	p	>0,1	>0,5	>0,1	>0,5	<0,01	
Группа № 3 Инъекцион. гипервит. В ₁ 3/1-28/IV-1963	Норма M±m	1020±40	690±60	1390±60	960±105	535±25	420±55
	Норма M±m	1050±40	615±55	1510±70	1180±80	440±40	250±55
	t	0,52	0,91	1,30	1,73	1,53	1,94
	p	>0,5	<0,5	>0,2	>0,1	>0,1	>0,05

отражению нарушенного тиаминного обмена в ткани на состояние холинэргических процессов. Полученные с антивитаминами тиамин данные, по нашему мнению, подкрепляют гипотезу об особой, не связанной с ТДФ, функции V_1 в организме, особенно, в нервных процессах (Вулли, Мэрифелд, 1952, 1954; Муралы, 1962).

Во второй части главы VIII излагаются результаты действия V_1 и его производных на активность холинэстеразы сыворотки: крови человека, мозга голубя и сердца лягушки. Обнаружено (табл. 4) незначительное, но достоверное угнетающее влияние V_1 — производных ($1 \times 10^{-3}M$) по отношению к ХЭ сыворотки (на 5—10%), в следующей последовательности: $OT = TMФ > TДФ > TДС > V_1 \approx$ норма (контроль). Для АХЭ мозга голубя обнаружено (табл. 5) активирование фермента от OT и НПТ ($1 \times 10^{-3}M$) на 13—14%; и угнетение на 16—17% от $TMФ$, $TДФ$, $TДС$. На ХЭ сердца лягушки $TДФ$ и OT ($1 \times 10^{-3}M$) действуют стимулирующе (повышение активности на 11—12%). Пир. имеет тенденцию к такой активации; $TДС$ угнетает на 13% активность ХЭ сердца, а V_1 и другие исследованные V_1 —производные ($TXp.$, $TMФ$) — не активны (табл. 6). V_1 в концентрации $1 \times 10^{-3}M$ не активен в отношении всех трех ферментных препаратов ХЭ, но в концентрации $3 \times 10^{-3}M$ уже заметно (на 30%) угнетает ХЭ сыворотки крови человека. $TДФ$ в концентрации $1 \times 10^{-3}M$ угнетает, а в концентрации $3 \times 10^{-3}M$ уже активизирует АХЭ мозга голубя. Анализ механизма угнетающего действия V_1 — производных на активность АХЭ мозга голубя и холинэстеразную активность сердца лягушки (где АХЭ, очевидно, преобладает над ХЭ) указывает на важное значение 4-С аминогруппы пиримидиновой части V_1 — производных для проявления антиферментной активности. Особый характер влияния $TДФ$ на эти ферментные системы (как и на холинорецептор), видимо, связан с воздействием $TДФ$ на активность и обмен ионов кальция (и других двухвалентных катионов) в биологических структурах.

Итоговый анализ полученных данных позволяет наметить единый молекулярный механизм угнетающего (антихолинэргического) влияния V_1 и его производных на все три основных белка — фермента холинэргической системы (ХА, АХЭ, ХР): несомненно, что большая роль в этом процессе принадлежит аминогруппе в 4-С положении пиримидинового кольца этих соединений. Тиамин, по нашим данным является не только важным регулятором баланса АХ в тканях, воздействуя и

Таблица 4.

Влияние тиамина и его производных ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) на активность холинэстеразы сыворотки крови человека (усл. ед. активности на 1 мл сыв.).

Производные тиамина	Показатели			
	$M \pm m$	в % %	t	p
Контроль В ₁	730 ± 54	100	1,53	>0,1
	680 ± 60	93		
Контроль OT	730 ± 54	100	4,54	<0,001
	650 ± 55	90		
Контроль ТДС	700 ± 15	100	1,75	<0,1
	664 ± 13	95		
Контроль ТМФ	639 ± 4	100	7,00	<0,001
	571 ± 9	90		
Контроль ТДФ	700 ± 12	100	2,83	<0,01
	642 ± 17	92		
Контроль Рн.	639 ± 38	100	1,70	>0,1
	623 ± 47	99		
Контроль Р-Р	701 ± 18	100	2,60	<0,05
	631 ± 20	90		

Таблица 5.

Действие тиамин и его производных ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) на активность ацетилхолинэстеразы мозга голубя (усл. ед. активности на 1 мг. сырой ткани).

Производные тиамина	Показатели			
	$M \pm m$	в % %	t	p
Контроль В ₁	820 ± 15	100	1,33	>0,2
	851 ± 19	104		
Контроль OT	820 ± 15	100	3,5	<0,01
	924 ± 27	113		
Контроль НПТ	839 ± 40	100	4,0	<0,01
	956 ± 18	114		
Контроль ТДС	839 ± 40	100	5,2	<0,001
	699 ± 17	83		
Контроль ТДФ	750 ± 44	100	2,1	<0,05
	630 ± 35	84		
Контроль ТМФ	637 ± 33	100	3,0	<0,05
	529 ± 19	83		
Контроль Рн.	710 ± 33	100	2,08	>0,1
	628 ± 39	89		
Контроль Р-Р	637 ± 33	100	6,4	<0,01
	502 ± 21	80		

Влияние тиамина и его производных ($1 \times 10^{-3}M$) на активность холинэстеразы сердца лягушки
(усл. ед. активности на 1 гр. сырой ткани).

№№	Производные тиамина	Показатели			
		$M \pm m$	в %	t	p
1.	Контроль	219 ± 20	100		
2.	B_1	230 ± 20	105	0,9	>0,2
3.	OT	243 ± 22	111	2,3	<0,05
4.	НПТ	226 ± 26	103	1,2	>0,2
5.	ТДС	90 ± 14	87	2,6	<0,05
6.	ТХр.	222 ± 21	101	0,1	>0,5
7.	ТМФ	237 ± 23	108	1,4	>0,2
8.	ТДФ	251 ± 21	112	2,2	<0,05
9.	Р-Р	205 ± 22	94	1,9	<0,05
10.	Пир.	246 ± 16	112	1,5	>0,1

включаясь в процессы, связанные с образованием и инактивацией АХ в тканях, но и регулирует (вместе со своими производными) действие медиатора на рецепторные структуры, т. е. выступает как активный регулятор всех холинэргических процессов.

В целом, полученные данные позволяют наметить прямые и косвенные пути, звенья и механизмы влияния тиамина и ряда его производных на обмен ацетилхолина и активность основных компонентов холинэргической системы (см. итоговую схему — рис. 6).

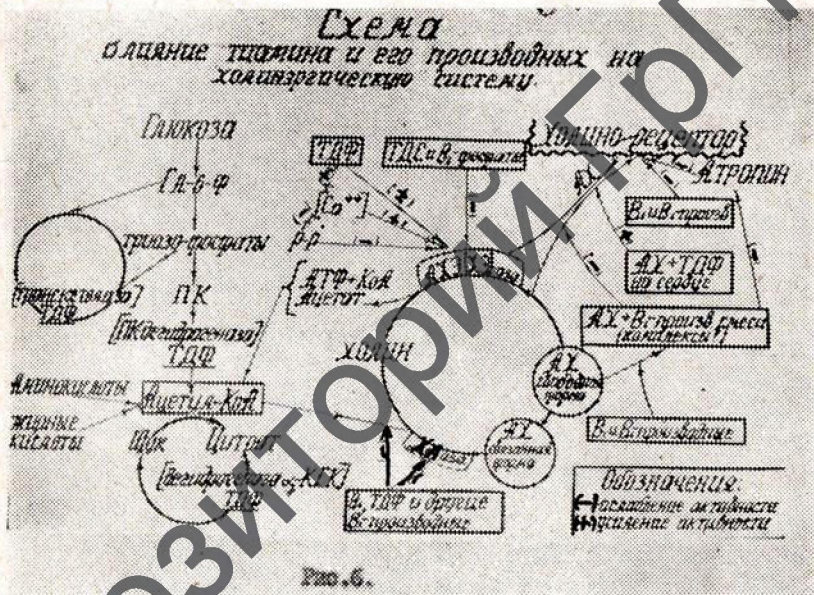


Рис. 6.

ВЫВОДЫ

1. Фармакодинамическое действие тиамин и его производных (окситиамина, неопиритиамина, тиаминдисульфида, тиохрома, тиаминмонсфосфата, тиаминдифосфата) на сердце лягушки и сердечно-сосудистую систему теплокровных не зависит непосредственно от состояния холинэргической системы и сохраняется на фоне блока холинорецепторов атропином и угнетения холинэстеразы прозеринном.

2. В механизме гипотензивного действия тиамин важна роль принадлежит периферическому действию витамина, связанному с непосредственным влиянием вещества на мышечные и синаптические элементы циркуляторной системы. Гипотензивный эффект V_1 в значительной степени обусловлен присутствием в его молекуле аминогруппы в 4-С положении пиримидинового кольца и четвертичного азота в имазоловой части соединения.

3. Изучено фармакодинамическое действие тиамин и некоторых его производных на изолированное сердце лягушки и сердечно-сосудистую систему теплокровных животных. Показан неспецифический (невитаминовый) характер фармакодинамического действия этих соединений. На артериальном давлении теплокровных животных (собаки, кошки, морские свинки) тиамин в больших дозах (от нескольких мг/кг до нескольких десятков мг/кг) обладает заметным гипотензивным влиянием, а также способен угнетать дыхание, вплоть до полной остановки. ТДС и ОТ имеют менее выраженное действие на сердечно-сосудистую систему и дыхание. ТМФ и, особенно, ТДФ в эквивалентных с V_1 дозах часто вызывают кратковременное повышение артериального давления. На изолированном сердце лягушки V_1 , ОТ, ТДС, НПТ, и 2-амино-4, 6-диоксипиримидин в растворах с физиологическим значением pH не влияют заметно на деятельность органа; в очень больших концентрациях ($6 \times 10^{-3} M$ — $3 \times 10^{-2} M$ и выше) ОТ и V_1 , как правило, стимулируют амплитуду сердечных сокращений. Тиохром уже в небольших концентрациях ($3 \times 10^{-4} M$ — $6 \times 10^{-3} M$) заметно стимулирует амплитуду сердечных сокращений; после нескольких минут перфузии изолированного органа действие вещества извращается, сменяясь угнетением сердечной активности. ТМФ и, особенно, ТДФ ($6 \times 10^{-3} M$ — $3 \times 10^{-2} M$) угнетают ритмическую деятельность сердца, подавляя в значительной степени амплитуду сокращений вплоть до полной остановки.

4. При повышенной обеспеченности организма голубей тиаминном обнаружены достоверные отклонения от нормы во многих звеньях холинэргической системы: количество АХ уменьшено в сердце, плечевых нервах и увеличено в дуге аорты; способность к синтезу АХ ослаблена в сердце и усилена в скелетных мышцах; активность ХЭ ослаблена в дуге аорты, скелетных мышцах, увеличена в печени и имеет тенденцию к возрастанию в мозгу и сыворотке крови. В этом состоянии у голубей обнаружено уменьшение содержания полиорганов в плечевых нервах, возрастание количества SH-групп в сыворотке крови с одновременным уменьшением в мозгу. Содержание КоА достоверно не меняется в сердце, мозгу и некоторых других органах, но возрастает в печени, почках, и уменьшается в крови. Полученные данные указывают на возможность существования в организме состояния гиповитаминоза В₁, характеризующегося разнообразными метаболическими сдвигами, в частности, в сфере холинэргических процессов.

5. В состоянии острого оксидантного авитаминоза В₁ у голубей не обнаружено достоверных изменений в содержании и синтезе АХ в головном мозгу и сердце, нет изменений в активности ХЭ многих органов, но возрастает содержание SH-групп в печени, почках и уменьшается в сердце. У мышцей после введения большой дозы ОТ обнаружено увеличение количества АХ в головном мозгу и уменьшение в сердце. После введения высокой дозы другого авитамина — НПТ — у мышцей возрастает содержание АХ в головном мозгу. Полученные данные с различной обеспеченностью организма тиамином позволяют приписать этому витамину роль важного регулятора состояния холинэргических процессов в нервной и других тканях организма.

6. Тиамин и ряд его производных (ТДС, ТХр, ТМФ, ТДФ, НПТ) обладают выраженным антихолинэргическим (антирецепторным) влиянием, ослабляя действие как экзогенного АХ на сердце лягушки и артериальном давлении теплокровных животных, так и действие эндогенного АХ, выделяемого в окончаниях блуждающего нерва. ОТ и 2-амино-4, 6-диоксипиримидин не имеют подобного антихолинэргического действия и в ряде случаев способны активировать эффекты АХ и блуждающего нерва. ТДФ при одновременном введении с АХ способен усиливать действие медиатора на сердце лягушки.

7. В опытах *in vitro* тиамин и некоторые его производные (ТДФ, ТДС и, особенно, НПТ) в концентрации $1-3 \times 10^{-3} \text{M}$ угнетают активность холинацетилазы мозга кролика, в то время как ОТ и ТХр. не активны. Активность холинэстеразы сыворотки крови человека в эквимоллярных концентрациях ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) ингибируют ОТ, ТМФ, ТДФ, и не оказывают выраженного влияния на активность фермента ТДС и V_1 . В концентрации $3 \times 10^{-3} \text{M}$ тиамин уже на 30% угнетает активность ХЭ сыворотки крови человека. АХЭ мозга голубя угнетается ТДС, ТМФ, ТДФ ($1 \times 10^{-3} \text{M}$); V_1 не активен в этой концентрации, а ОТ и НПТ уже способны активировать фермент на 13—14%. ТДФ в малой концентрации ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) на 15—17% угнетает активность АХЭ, а в большей ($3 \times 10^{-3} \text{M}$) способен активировать фермент на 30%. ТДС ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) угнетает холинэстеразную активность ткани сердца лягушки, в то время как ОТ и ТДФ активируют ее на 9—13%.

8. Установлена важная роль аминогруппы в 4-С положении пиримидинового кольца в проявлении антихолинэргической активности тиамин и его производных. Вещества, содержащие эту группу (V_1 , ТДС, НПТ, ТМФ, ТДФ), как правило, обладают антирецепторным (антиацетилхолиновым и антивагусным), антихолинэстеразным (антиацетилхолинэстеразным) и антихолинацетилазным действием. Замена этой аминогруппы на оксигруппу (в молекулах ОТ и 2-амино-4,6-диоксипиримидина) резко подавляет или полностью устраняет антихолинэргические свойства производных тиамин, сменяя их в некоторых случаях на стимулирующую активность по отношению к компонентам холинэргической системы.

ПУБЛИКАЦИИ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Действие тиаминна и его производных на изолированное сердце лягушки. Тезисы докл. II научной сессии Гродненского мед. ин-та, 1960 г.
2. Действие тиаминна и некоторых его производных на изолированное сердце лягушки. Сборник работ II научной сессии Гродненского мед. ин-та, Гродно, 1960.
3. Образование тиаминна из тиохрома в тканях животных. Доклады АМН СССР, 1960, т. 135, № 4. (В соавторстве с Ю. М. Островским).
4. О влиянии тиаминна и некоторых его производных на эффекты раздражения ваго-симпатических нервов. Тезисы докл. III научной сессии Гродненского мед. ин-та, 1961.
5. О влиянии тиаминна и некоторых его производных на сердечно-сосудистую систему теплокровных. Там же. (В соавт. с Ю. Т. Софроновым).
6. Некоторые вопросы обмена тиаминна в связи с гипертензией и атеросклерозом и гипертонией. Труды I биохим. конф. Прибалтийских республик и БССР, Тарту, 1961. (В соавт. с Ю. М. Островским).
7. К вопросу о превращениях тиаминна и тиохрома в организме. Материалы IV научной сессии Всесоюз. ин-та питания и физиологии, Москва, 1961. (В соавт. с Г. А. Доста и Ю. М. Островским).
8. О взаимопревращениях тиаминна и тиохрома. Рефераты секционных сообщений V Междунар. биохим. конгресса, Москва, 1961, т. 1. (В соавт. с Г. А. Доста и Ю. М. Островским).
9. Влияние тиаминна и некоторых его производных на действие ацетилхолина и адреналина и эффекты раздражения ваго-симпатических нервов. Материалы I съезда белорусского физиол. об-ва, Минск, 1962.
10. О центральном и местном действии тиаминна и влиянии его на передачу вагусного возбуждения. Материалы совещания по проблеме: «Витамины в неврологии...», Жггород, 1962.
11. Сдвиги в обмене веществ при длительном применении лечебных доз тиаминна. Тезисы докл. IV научной сессии Гродненского мед. ин-та, 1962. (В соавт. с Ю. М. Островским, Г. А. Доста, Н. К. Лукашик и др.).
12. Действие фосфорных эфиров тиаминна на сердце лягушки. Там же.
13. Состояние энергетической системы тканей у нормальных и В₁-гипервитаминозных голубей. Там же. (В соавт. с Л. Н. Дворянинович и А. П. Мельник).
14. О соотношении тиаминна к метаболизму ацетилхолина и симпатиков. Тезисы докл. I Всесоюз. биохим. съезда, Ленинград, 1963.
15. Дифференциация специфических и неспецифических обменных сдвигов на модели острого авитаминоза В₁, вызванного однократной инъекцией окситиаминна. Материалы XV научной сессии ин-та питания АМН СССР, Москва, 1964. (В соавт. с Ю. М. Островским, Н. К. Лукашик, А. Н. Разумовичем, Г. А. Доста и др.).
16. Тиамин и холинэргия. Тезисы докл. V научной сессии Гродненского мед. ин-та, 1964.
17. Содержание натрия, калия и кальция при различной обеспеченности организма тиамином. Там же.

18. Физиолого-биохимические обоснования нейротропности тиамина (витамина В₁). Тезисы научных сообщ. X Всесоюз. съезда физиол. об-ва, Ереван, 1964, т. 2. (В соавт. с Ю. М. Островским).
19. On the participation of thiamine in specific and nonspecific regulation of some metabolic pathways, VI International Congress of Biochemistry, July 26—August 1, 1964. Abstracts, IX—67, p. 729, 1964, N.-Y. (В соавторстве с: Ostrovsky Yu., Lukashik N., Rasumowith A., Trebuchina R., Dosta I., Madjul A.).