

К 85-летию Национальной академии наук Беларуси

Национальная академия наук Беларуси

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ УНИТАРНОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ «ИНСТИТУТ БИОХИМИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПАНТОТЕНОВОЙ
КИСЛОТЫ. ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА И МОЗГ.
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ И
ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**МАТЕРИАЛЫ
МЕЖДУНАРОДНОГО СИМПОЗИУМА**

Гродно, 28 июня 2013 г.

**BIOLOGICAL FUNCTIONS OF PANTOTHENIC ACID.
PANTOTHENIC ACID AND THE BRAIN. NEW
OPPORTUNITIES IN METABOLIC AND DIETARY
THERAPIES**

**PROCEEDINGS OF THE
INTERNATIONAL SYMPOSIUM**

Grodno, June 28, 2013

Гродно
ГрГМУ
2013

УДК 577.164.14

Ответственный редактор: А.Г. Мойсеёнок

Редакционная коллегия: А.Г. Мойсеёнок;
Н.В. Гуляева;
В.А. Гуринович;
Л.Г. Кирюхина

Биологические функции пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота и мозг. Новые возможности метаболической и диетической терапии: Материалы международного симпозиума / Отв. ред.: член-корр. А.Г. Мойсеёнок. – Гродно: 28 июня 2013 г. – Гродно: 2013.– 88 с.

В сборнике представлены материалы международного симпозиума «Биологические функции пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота и мозг. Новые возможности метаболической и диетической терапии», отражающие результаты исследований ученых из США, Великобритании, Польши, Беларуси, России и Украины.

Материалы симпозиума представляют интерес для фармакологов, биохимиков, физиологов, медицинских работников и организаторов здравоохранения, специалистов в области производства лекарственных препаратов, а также аспирантов и студентов факультетов медико-биологического профиля.

УДК 577.164.14

Симпозиум проводится с участием и при поддержке Президиума НАН Беларуси, Республиканского фонда фундаментальных исследований РБ, РУП «Научно-практический центр НАН Беларуси по продовольствию», УО «Гродненский государственный медицинский университет», ООО «НПК Биотест»

© Коллектив авторов, 2013
© Государственное предприятие
«Институт биохимии биологически
активных соединений НАН Беларуси»,
2013

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель Оргкомитета – Пронько Павел Сергеевич, доктор биологических наук, и.о. директора ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»

Зам. председателя – Гуринович Валерий Александрович, канд. биол. наук, зав. лаб. метабомики

Ответственный секретарь – Аверин Виктор Афанасьевич, канд. биол. наук, ученый секретарь

Члены Оргкомитета:

Канунникова Нина Павловна, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник

Лукиенко Елена Петровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Кирюхина Людмила Григорьевна, ведущий переводчик

Пеховская Татьяна Александровна, научный сотрудник – *секретарь*

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ СИМПОЗИУМА

Председатель – Мойсеенок Андрей Георгиевич, член-корр, профессор, доктор биол. наук, главный научный сотрудник

Члены Программного комитета:

Гуляева Наталия Валерьевна, профессор, доктор биол. наук, зам. директора Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, руководитель лаб. нейробиологии

Петров Сергей Анатольевич, профессор, доктор биол. наук, зав. каф. биохимии Одесского государственного университета им. И.И. Мечникова

THE ORGANIZING COMMITTEE

Chairman of the Organizing Committee: Pronko, Pavel S. Doctor of Biological Sciences, acting Director of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus

Deputy Chairman of the Organizing Committee: Gurinovich Valery, A., Ph.D. (Biology), Head of the Laboratory of Metabolomics

Executive secretary: Averin, Victor A., Ph.D. (Biology), Learned Secretary

Members of the Organizing Committee:

Kanunnikova, Nina P., Doctor of Biological Sciences, Leading Research Associate

Lukienko, Yelena, P., Ph.D. (Medicine), Senior Research Associate

Kiryukhina, Liudmila G., M.A., Leading Translator/Interpreter

Pekhovskaya, Tatyana A., Research Associate

PROGRAMME COMMITTEE

Chairman: Moiseenok, Andrey G., Corresponding Member, Professor, Doctor of Biological Sciences, Chief Research Associate

Members of the Programme Committee:

Gulyaeva, Natalya V., Professor, Doctor of Biological Sciences, Deputy Director of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAN, Head of the Laboratory of Neurochemistry

Petrov, Sergey A., Professor, Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Biochemistry of I.I. Mechnikov State University, Odessa

**ПРОГРАММА
СИМПОЗИУМА**

Пятница – 28 июня

УТРЕННЕЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ (10.00 - 13.00)

(Председатель – А.Г. Мойсеенок)

- 10.00-10.10 **Открытие симпозиума** (Гродненский государственный медицинский университет, ул. Горького, 80, ауд. № 100).
Пронько П.С. – и.о. директора ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»
Воробьев В.В. – Первый проректор УО «Гродненский государственный медицинский университет»
- 10.10 - 10.35 **Мойсеенок А.Г.** (Гродно, Беларусь)
Модуляция редокс-потенциала клеток – функция системы биосинтеза CoA?
- 10.35 - 11.05 Роберта Леонарди, **Сузан Яцковски** (Мемфис, США)
AAV-опосредованное восстановление КоА в мозге
- 11.05 - 11.25 **Петров С.А.** (Одесса, Украина)
Изучение катаболизма КоА в крови людей и лабораторных животных
- 11.25 - 11.45 Филоненко В.В., Живолуп А.Н., Немазаный И.А., Панасюк А.Г., Бреус О.С., **Гудкова Д.О.**, Гут И.Т. (Киев, Украина)
Новый взгляд на регуляцию биосинтеза КоА
- 11.45 - 12.00 **Бадун Г.А.**, Чернышева М.Г. (Москва, Российская Федерация)
Радионуклидный подход к изучению биохимических и биологических функций производных пантотеновой кислоты
- 12.00 - 12.10 **Гуринович В.А.** (Гродно, Беларусь)
Исследование транспорта пантотеновой кислоты в мозг
- 12.10 - 12.20 **Перерыв на кофе**
- 12.20 - 12.35 **Слышенков В.С.** (Гродно, Беларусь)
Модулирующее действие пантотеновой кислоты на синапсомы в условиях окислительного стресса
- 12.35 - 12.55 **А. Аугустиняк.** (Белосток, Польша)
Применение L-карнитина для защиты печени крыс от окислительного стресса
- 13.00 - 14.00 **Обед**

Пятница – 28 июня

ВЕЧЕРНЕЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ (14.00 - 18.00)

(Председатель – Н.В. Гуляева)

- 14.00 - 14.30 **Гуляева Н.В.** (Москва, Российская Федерация)
Перспективы нейрометаболической коррекции
церебральных патологий.
- 14.30 - 15.00 **Иероним Якубовский** Познань, Польша)
Обмен гомоцистеина и функция мозга
- 15.00 - 15.20 **Степаничев М.Ю.**, Онуфриев М.В., Марков Д.А.,
Новикова М.Р., Моисеева Ю.В., Гуляева Н.В. (Москва,
Российская Федерация)
Возможности модуляции эффектов ноотропов
производными пантотеновой кислоты
- 15.20 - 15.50 **Анджей Шутович**, Ханна Беларчик, Анна Роновска,
Сильвия Гуль-Хинц, Александра Дысь, Иоанна
Климашевска-Лата, Марлена Зыск (Гданьск, Польша)
Играет ли ацетил-КоА важную роль в нейродегенерации и
нейропротекции?
- 15.50 - 16.05 **Тишкина А.О.**, Левшина И.П., Новикова М.Р., Степаничев
М.Ю., Гуляева Н.В. (Москва, Российская Федерация)
Коррекция постстрессорных структурно-функциональных
изменений в ЦНС крысы производным пантотеновой
кислоты
- 16.05 - 16.20 **Александра Дысь**, Дорота Бизон-Зыгманьска, Анна
Роновска, Ханна Беларчик, Агнешка Янковска-Кулавы,
Анджей Шутович (Гданьск, Польша)
Взаимодействие дефицита тиамин и избытка цинка в
холинергических нейрональных клетках септального
происхождения
- 16.20 - 16.30 **Перерыв на кофе**
- 16.30 - 16.50 **Пронько П.С.** (Гродно, Беларусь)
Использование пантотеновой кислоты и ее производных в
лечении алкогольной зависимости и алкогольных
поражений органов
- 16.50 - 17.05 **Канунникова Н.П.** (Гродно, Беларусь)
Нейрометаболические аспекты действия гомопантотеновой
кислоты
- 18.00 - 19.00 **Ужин**

Суббота – 29 июня

ФИКСИРОВАННЫЕ ВЫСТУПЛЕНИЯ (9.30 - 10.20)

(ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», БЛК-50, к. 202)

(Председатели - Н.В. Гуляева, С.А. Петров)

- 9.30 - 9.40 **Омельянчик С.Н.** (Гродно, Беларусь)
Различие в уровнях фракций СоА структур ЦНС аутбредных и инбредных белых крыс
- 9.40 - 9.50 **Буко И.В.** (Минск, Беларусь)
Редокс-потенциал глутатиона – потенциальный маркер состояния эритроцитарной мембраны
- 9.50 - 10.00 **Петров С.А.** (Одесса, Украина)
Распределение пантотеновой кислоты в организме при гипоксии замкнутого пространства
- 10.00 - 10.10 **Пеховская Т.А., Катковская И.Н., Шевалье А.А., Омельянчик С.Н., Слышенков В.С.** (Гродно, Беларусь)
Редокс-модулирующая активность препарата фосфопантотеновой кислоты при алюминиевой и эндогенной интоксикации
- 10.10 - 10.20 **Дорошкевич Н.А.** О перспективах развития ООО «НПК Биотест»

«КРУГЛЫЙ СТОЛ» (10.20 - 12.00)

Вопросы для обсуждения

1. Эритроцитарные мембраны как системная модель неврологической патологии (проект международного сотрудничества)
2. Патогенетическая роль системы СоА в нейродегенерации и нейропротекции. Перспективы применения препаратов пантотеновой кислоты.
3. Модулирование (оптимизация) эффективности гомопантотеновой кислоты.

СТЕНДОВАЯ СЕССИЯ

Буко И.В.

Гельберг И.С., Омелянчик С.Н., Шейфер Ю.А.

Коваленчик И.Л., Пеховская Т.А. и др.

Лосев Н.А., Шабанов П.Д.

Лукиенко Е.П., Пеховская Т.А., Гроховская Т.Ч. и др.

Макарчиков А.Ф. и др.

Мойсеёнок Е.А.

Нарута Е.Е., Садовничий В.В., Буко В.У.

Пархоменко Ю.М. и др.

Пономарев В.В.

Пырочкин В.М., Мирончик Е.В.

Смашевский Н.Д.

Шейбак В.М. и др.

SYMPOSIUM
PROGRAMME

Friday – June, 28

MORNING PLENARY SESSION (10.00 - 13.00)

(Chairman: Prof. A.G. Moiseenok)

- 10.00 - 10.10 **The Opening Ceremony** will be held at Grodno State Medical University (*ul. Gorkogo 80, room 100*)
P.S. Pronko, acting Director of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus
V.V. Vorobyev, First Pro-Rector of Grodno State Medical University
- 10.10 - 10.35 **A.G. Moiseenok** (*Grodno, Belarus*)
Can modulation of cellular redox potential be a function of CoA biosynthetic system?
- 10.35 - 11.05 **Suzanne Jackowski** (*Memphis, USA*)
AAV-Mediated Reduction of CoA in the Brain
- 11.05 - 11.25 **S.A. Petrov** (*Odessa, Ukraine*)
Study of catabolism of CoA in blood of humans and laboratory animals
- 11.25 - 11.45 V.V. Filonenko, A.N. Zhyvoloup, I.A. Nemazanyy, A.G. Panasyuk, O.S. Breus, **D.O. Gudkova**, I.T. Gout (*Kyiv, Ukraine*)
New insight into regulatory mechanisms of CoA biosynthesis
- 11.45 - 12.00 **G.A. Badun**, M.G. Chernysheva (*Moscow, Russia*)
Radionuclide approach in studying biochemical and biological functions of pantothenic acid derivatives
- 12.00 - 12.10 **V.A. Gurinovich** (*Grodno, Belarus*)
Studies on pantothenic acid transport into the brain
- 12.10 - 12.20 **Coffee break**
- 12.20 - 12.35 **V.S. Slyshenkov**, A.A. Shevalye, A.G. Moiseenok (*Grodno, Belarus*)
Modulation effect of pantothenic acid on synaptosomes under activation of free radical processes *in vitro*
- 12.35 - 12.55 **A. Augustyniak** (*Białystok, Poland*)
L-carnitine protection against oxidative stress formation in the rat liver
- 13.00 - 14.00 **Lunch break**

Friday – June, 28

EVENING PLENARY SESSION (14.00 - 18.00)

(Chairperson: Prof. N.V. Gulyaeva)

- 14.00 - 14.30 **N.V. Gulyaeva** (*Moscow, Russia*)
Potential for neurometabolic correction of cerebral pathologies
- 14.30 - 15.00 **Hieronim Jakubowski.** (*Познань, Польша*)
Homocysteine Metabolism and Brain Function
- 15.00 - 15.20 **M.Yu. Stepanichev,** M.V. Onufriev, D.A. Markov, M.R. Novikova, Yu.V. Moiseeva, N.V. Gulyaeva (*Moscow, Russia*)
Modulation of the effects of nootropic drugs by the derivatives of pantothenic acid
- 15.20 -15.50 **Andrzej Szutowicz,** Hanna Bielarczyk, Anna Ronowska, Sylwia Gul-Hinc, Alksandra Dyś, Joanna-Klimaszewska-Łata, Marlena Zyśk. (*Гданьск, Польша*)
Acetyl-CoA a pivotal point in cholinergic neurodegeneration and neuroprotection?
- 15.50 - 16.05 **A.O. Tishkina,** I.P. Levshina, M.R. Novikova, M.Yu. Stepanichev, N.V. Gulyaeva (*Moscow, Russia*)
Correction of stress-induced structural and functional changes in rat CNS by a pantothenic acid derivative
- 16.05 - 16.20 **Aleksandra Dyś,** Dorota Bizon-Zygmańska, Anna Ronowska, Hanna Bielarczyk, Agnieszka Jankowska-Kulawy, Andrzej Szutowicz. (*Гданьск, Польша*)
Interactions of thiamine deficits and zinc excess in cholinergic neuronal cells of septal origin
- 16.20 - 16.30 **Coffee break**
- 16.30 - 16.50 **P.S. Pronko,** T.I. Khomich, N.I.Kondyba, A.H. Shliakhtun, L.M. Karaedova, A.N. Borodinsky, R.E. Lis, V.M. Nasek (*Grodno, Belarus*)
Application of pantothenic acid and its derivatives in treatment of alcohol dependence and alcoholic organ damage
- 16.50 -17.05 **N.P. Kanunnikova,** V.A. Gurinovich, A.Г. Мойсеенок (*Grodno, Belarus*)
Neurometabolic effects of hopanthenic acid action
- 18.00 - 19.00 **Dinner**

Saturday – June, 29

ORAL PRESENTATIONS (9.30 - 10.20)

(State enterprise “Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus”, BLK-50, room 202)

(Chairpersons: Prof. N.V. Gulyaeva, Prof. S.A. Petrov)

- 9.30 - 9.40 **S.N. Omelyanchik** (*Grodno, Belarus*)
Differences in CoA fraction levels in CNS structures of outbred and inbred rats
- 9.40 - 9.50 **I.V. Buko** (*Minsk, Belarus*)
Glutathione redox potential is a potential marker of erythrocyte membrane
- 9.50 - 10.00 **S.A. Petrov** (*Odessa, Ukraine*)
Distribution of pantothenic acid in the organism in hypoxia of reserved space
- 10.00 - 10.10 **T.A. Pekhovskaya**, I.N. Katkovskaya, A.A. Shevalye, S.N. Omelyanchik, V.S. Slyshenkov (*Grodno, Belarus*)
Redox-modulating activity of phosphopantothenic acid preparation under aluminium and endogenous intoxications
- 10.10 - 10.20 **N.A. Doroshkevich**. On prospects of development of Biotest, Ltd.

ROUND TABLE DISCUSSION

Problems for discussion

1. Erythrocyte membranes as a systemic model in neurologic pathology.
2. Pathogenetic role of CoA system in neurodegeneration and neuroprotection. Prospects of application of pantothenic acid-containing drugs.
3. Modulation (optimization) of homopantothenic acid efficacy.

POSTER SESSION

I.V. Buko

I.S. Gelberg, S.N. Omelyanchik, Y.A. Sheifer

I.L. Kovalenchik, T.A. Pekhovskaya et al.

N.A. Losev, P.D. Shabanov

Ye.P. Lukienko, T.A. Pekhovskaya, T.Ch. Grokhovskaya et al.

A.F. Makarchikov, T.A. Luchko, I.M. Rusina, T.G. Kudyrka et al.

E.A. Moiseenok et al.

E.E. Naruta et al.

Yu.M. Parkhomenko, G.V. Donchenko, Z.S. Protasova

V.V. Ponomarev

V.M. Pyrochkin, E.V. Mironchik

N.D. Smashevsky

V.M. Sheibak et al.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

ABSTRACTS

ПРИМЕНЕНИЕ L-КАРНИТИНА ДЛЯ ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

А. Аугустиняк, Э. Амброжевич, Э. Скшидлевска

*Кафедра аналитической химии, Медицинский университет, Белосток,
Польша*

Метаболизм алкоголя сопровождается образованием свободных радикалов, которые могут повредить компоненты клеток печени. Однако токсичность алкоголя может быть модулирована многими природными антиоксидантами. Одним из таких соединений является L-карнитин - водорастворимый четвертичный амин, который обладает антиоксидантными свойствами и способностью регулировать метаболизм этанола. В настоящем исследовании в печени крыс были изучены активность/ уровень ферментативных/ неферментативных антиоксидантов, уровень жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов - изопростанов (IsoP). Крысы в возрасте 2х месяцев получали либо стандартный контрольный рацион с L-карнитином или без него, либо стандартную диету с этанолом (4 недели), и диету с L-карнитином или без него (5 недель). Обнаружено, что активность Cu, Zn-SOD, GSH-Px, GSSG-R и Cat, а также уровень витаминов C, E, A и соотношение GSH/GSSG ,были достоверно снижены в печени после интоксикации этанолом по сравнению с контролем. Введение L-карнитина животным с алкогольной интоксикацией частично защитило исследованные ферменты и неферментативные антиоксиданты от действия этанола. Изменения антиоксидантной способности сопровождались снижением уровня ненасыщенных жирных кислот и повышением уровня изопростанов.

Назначение L-карнитина животным с интоксикацией этанолом защитило ненасыщенные жирные кислоты печени от пероксидации изопростанами.

Защитный эффект L-карнитина также подтверждался более низкой активностью биомаркеров повреждения печени (ALT, AST) в сыворотке крови, более низкой экспрессией белка, связанного с окислительным стрессом (HO-1) и более низкой экспрессией факторов, регулирующих обмен жирных кислот (PAR-alpha, AMK и SREBP-1) в печени крыс, получавших L-карнитин с этанолом по сравнению с группой, получавшей только этанол. Эти данные позволяют заключить, что L-карнитин является благоприятным для печени, уменьшая окислительный стресс.

L-CARNITINE PROTECTION AGAINST OXIDATIVE STRESS FORMATION IN THE RAT LIVER

A. Augustyniak, E. Ambrożewicz, E. Skrzydlewska

Department of Analytical Chemistry, Medical University of Białystok, Poland

Alcohol metabolism is accompanied by free radical generation, which can damage liver cell components. However, many natural antioxidants may modulate alcohol toxicity. One such compound is L-carnitine – a water-soluble quaternary amine which possesses antioxidant properties and the ability to regulate ethanol metabolism. In the present study, the activity/level of enzymatic/non-enzymatic antioxidants, the level of fatty acids and the level of lipid peroxidation product – isoprostanes (IsoP) - were examined in rat livers. 2-month-old rats received either a standard control diet without or with L-carnitine or a standard diet with ethanol (for 4 weeks) and without or with L-carnitine (for 5 weeks). We found that the activities of Cu, Zn-SOD, GSH-Px, GSSG-R and CAT as well as the levels of vitamin C, E, A and ratio of GSH/GSSG were significantly decreased in the liver after ethanol intoxication in comparison with the control. Administration of L-carnitine to the ethanol intoxicated rats partially protected examined enzymes and non-enzymatic antioxidants against ethanol action. Changes in antioxidant abilities were accompanied by a decrease in the level of unsaturated fatty acids and an increase in isoprostanes levels. L-carnitine given to the ethanol intoxicated rats protected the liver unsaturated fatty acids against peroxidation to isoprostanes. The protective effect of L-carnitine was also confirmed by a significantly lower activity of biomarkers of liver damage (ALT, AST) in the serum, lower expression of oxidative stress related protein (HO-1) and lower expression of factors regulating fatty acid metabolism- PPAR- α , AMPK and SREBP-1 in the liver of rats receiving L-carnitine with ethanol compared to the ethanol group. In conclusion, L-carnitine appears to be beneficial to the liver in reducing oxidative stress formation.

РАДИОНУКЛИДНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ БИОХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Г.А. Бадун, М.Г. Чернышева

Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Moscow, Russia

Большие трудности исследования биосинтеза кофермента А в биологических объектах способствовали развитию радионуклидных методов, которые успешно применяются благодаря нашему сотрудничеству с лабораторией коферментов (рук. проф. А.Г. Мойсеёнок) Института биохимии НАН Беларуси в Гродно и лабораторией нейробиохимии (рук. проф.

Н.В. Гуляева) Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

В докладе обобщаются результаты работы по исследованию биохимических свойств и биологических функций производных пантотеновой кислоты с помощью меченных тритием соединений. Для выполнения этой работы были развиты новые подходы в использовании метода термической активации трития для получения меченных тритием пантенола, пантотеновой, гомопантотеновой и 4-фосфопантотеновой кислот, а также пантетина. Удалось существенно повысить удельную радиоактивность меченых соединений с сохранением высокого выхода и радиохимической чистоты. Предлагается также применить радионуклидные методы исследования коллоидно-химических свойств производных пантотеновой кислоты, и их взаимодействия с липидными мембранами и белками для интерпретации получаемых результатов.

RADIONUCLIDE APPROACH IN STUDYING BIOCHEMICAL AND BIOLOGICAL FUNCTIONS OF PANTOTHENIC ACID DERIVATIVES

G.A. Badun, M.G. Chernysheva

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University

Great complexity of studying biosynthesis of coenzyme A in biological objects gave rise to the development of radionuclide approach that was successfully exercised due to collaboration of the Laboratory of Radionuclides and Label Compounds (Lomonosov Moscow State University), the Laboratory of Coenzymes (Prof. A.G. Moiseenok, Institute for Pharmacology and Biochemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno) and the Laboratory of Neurochemistry (Prof. N.V. Gulyaeva, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences).

The goal of this report is to summarize the results obtained with help of tritium label compounds on studying biochemical properties and biological functions of pantothenic acid derivatives. To this end we developed a novel approach in the application of tritium thermal activation for radiolabeling of panthenol, pantothenic, homopantothenic and 4'-phosphopantothenic acids and pantethine. The specific radioactivity of tritium labeled compounds was significantly increased with preservation of high yield and radiochemical purity. We also suggest to use radiochemical methods in studying colloidal chemical properties of pantothenic acid derivatives and its interactions with lipid membranes and proteins to the best understanding of the results obtained.

РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛ ГЛУТАТИОНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ

И.В. Буко

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ,
Минск, Беларусь*

Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о связи между окислительно-восстановительным балансом в эритроцитах и возникновением значительных нарушений реологических свойств крови у кардиологических пациентов. Редокс-свойства глутатиона (GSH/GSSG) и его редокс-потенциал (E_h) признаются биомаркерами редокс-статуса организма и определяют деформируемость, агрегационную способность и кислород-транспортную функцию эритроцитов (Ashfaq S. et al., 2006; Буко И.В. и соавт., 2013). Универсальным метаболическим регулятором редокс-потенциала и важнейшим фактором редокс-сигналирования может быть система биосинтеза и фракций CoA (Мойсеёнок А.Г., 2003). Это относится также к эритроцитам, которые обладают способностью к биотрансформации [^{14}C]-пантотеновой кислоты в 4'-фосфопантотеновую кислоту, а также (при добавлении цистеина, Mg^{2+} , АТФ) в CoA (Гуринович В.А., 1998).

С целью выявления особенностей редокс-потенциала GSH эритроцитов для мониторинговых исследований нами изучены показатели GSH/GSSG, общего глутатиона (GSHt), активности глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (GR) и посредством уравнения Нернста – показатель E_h глутатиона эритроцитов.

Обследовано 89 практически здоровых лиц (48 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 20 до 63 лет. Установлено, что у мужчин соотношение GSH/GSSG снижено относительно показателя у женщин на 43%, что связано с более низким уровнем фракции GSH. Это сопровождалось ростом степени окисленности редокс-потенциала глутатиона до величины $-195,84$ [$-205,13$; $-183,52$] мВ, тогда как в эритроцитах женщин E_h составила $-207,43$ [$-216,91$; $-201,27$] мВ. Сезонность исследования оказалась столь же важным фактором: выявлено падение показателя GSH/GSSG на 55% при обследовании в зимне-весенний период по сравнению с эритроцитами лиц, обследованных в летне-осенний период. Величина E_h составила $-194,65$ [$-205,13$; $-183,81$] мВ и $-210,18$ [$-218,29$; $-200,41$] мВ, соответственно ($p = 0,007$). Подтверждены также ранее известные данные о более высокой степени окисленности E_h глутатиона эритроцитов у лиц с относительно более молодым возрастом.

При оценке корреляции сопряженных признаков методом логарифмов преобладания и приращения информации установлено, что у здоровых женщин моложе 40 лет без признаков сердечно-сосудистых заболеваний в

зимне-весенний период повышается риск изменений восстановительного потенциала глутатиона эритроцитов ($e^\lambda = 1,043$, $p < 0,01$).

Представляется перспективным исследование системы биосинтеза CoA и ее связи с редокс-потенциалом глутатиона эритроцитов указанной группы обследованных лиц.

GLUTATHIONE REDOX POTENTIAL IS A POTENTIAL MARKER OF ERYTHROCYTE MEMBRANE

I.V. Buko

Republican Scientific-Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus

The results of our previous studies have shown the relationship between the red blood cells redox balance and the occurrence of significant disorders in blood rheological properties in cardiac patients. The glutathione redox properties (GSH/GSSG) and redox potential (E_h) are recognized biomarkers of the body redox status that predetermine the deformability, aggregation ability and erythrocytes oxygen-transport function (Ashfaq S. et al., 2006; Buko I.V. et al., 2013). The universal metabolic regulator of the redox potential and the most important factor of the redox signaling can be the biosynthesis system of the CoA fractions (Moyseenok A.G., 2003). It is also relevant to erythrocytes that are able to biotransform [^{14}C]-pantothenic acid to 4'-phosphopantothenic acid as well as (by adding cysteine, Mg^{2+} , ATP) to CoA (Gurinovich V.A., 1998).

We have studied the GSH/GSSG, total glutathione (GSHt) indicators, the glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR) activity, and erythrocyte glutathione E_h characteristics using the Nernst equation in order to determine the red blood cells redox potential GSH characteristics for research monitoring.

The study involved 89 healthy subjects (48 men and 41 women) aged from 20 to 63 years. It was revealed that the GSH/GSSG ratio was reduced in men compared to that observed in women by 43% due to lower GSH fraction. This was followed by the growth of the glutathione redox potential oxidation degree to a value of $-195,84$ [$-205,13$; $-183,52$] mV, whereas in the red blood cells E_h was $-207,43$ [$-216,91$; $-201,27$] mV in women. The seasonality was an important factor. The decrease in the GSH/GSSG by 55% during examination in winter/spring period was detected compared with erythrocytes of those examined in summer/autumn period. The value of E_h was $-194,65$ [$-205,13$; $-183,81$] mV and $-210,18$ [$-218,29$; $-200,41$] mV, respectively ($p = 0,007$). The previously known data on a higher degree of the glutathione erythrocyte oxidation E_h in patients of a relatively younger age were confirmed as well.

In the assessment of the correlation of conjugated characteristics using logarithms contingency and the increment of information method it was stated that in healthy women younger than 40 years with no signs of cardiovascular

diseases in the winter/spring period, the risk of changes in erythrocyte glutathione redox potential ($e^{\lambda} = 1,043$, $p < ,01$) was increased.

The study of CoA biosynthesis system and its association with red blood cells glutathione redox potential seem to be promising in the specified examined patient group.

СОДЕРЖАНИЕ КОФЕРМЕНТА А (КоА) В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ВЛИЯНИЕ НА НЕГО ПАНТОТЕНАТА КАЛЬЦИЯ

И.С. Гельберг¹, С.Н. Омелянчик², Ю.А. Шейфер¹

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», ²ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

Цель исследования: оценка нарушений обеспеченности пантотеновой кислотой у больных туберкулезом и возможности ее коррекции.

Определялось содержание в лейкоцитах крови пантотената кальция у 74 пациентов с туберкулезом органов дыхания, при поступлении в стационар, через 10 и 20 дней химиотерапии, а так же у 20 здоровых доноров (группа сравнения) при ограниченных ($n=42$) и распространенных (более 2-х сегментов легкого, $n=32$) формах туберкулеза органов дыхания.

Уровень КоА в лейкоцитах у здоровых составил $0,106 \pm 0,002$ нмоль/ 10^{-6} лейкоцитов, у пациентов с ограниченными формами туберкулеза (1я группа) при поступлении $0,005 \pm 0,055$ нмоль/ 10^{-6} л, через 10 дней $0,066 \pm 0,005$ нмоль/ 10^{-6} л, через 20 дней $0,066 \pm 0,005$ нмоль/ 10^{-6} л – снижение уровня в 1,96 и 1,6 раза по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$). В процессе лечения динамика незначительна ($p < 0,01$). При распространенных формах туберкулеза (2я группа) исходный уровень КоА еще несколько ниже - $0,048 \pm 0,004$ ($p < 0,01$ с группой сравнения в 2,1 раза $> 0,05$ - с 1-й группой).

В процессе лечения он повышается до $0,059 \pm 0,004$ ($p = 0,05$) и $0,065 \pm 0,005$ нмоль/ 10^{-6} л ($p < 0,05$) соответственно, оставаясь значительно меньше показателя здоровых лиц.

Не выявлено существенного влияния на этот показатель злоупотребления алкоголем пациентами ($0,052 \pm 0,003$ или $0,050 \pm 0,004$ нмоль/ 10^{-6} л). В процессе лечения он также несколько повышался.

Назначение пантотената кальция (ПАК) по 2 мл 20% р-ра внутримышечно 1 раз в сутки 10 дней оказало весьма благоприятное действие на содержание КоА в лейкоцитах.

Оно значительно увеличилось в группе пациентов, получавших ПАК, с $0,043 \pm 0,004$ при ограниченных и $0,038 \pm 0,003$ нмоль/ 10^{-6} л – распространенных формах туберкулеза до $0,084 \pm 0,005$ и $0,086 \pm 0,005$

нмоль/10⁻⁶ л соответственно через 10 дней, оставалось на том же уровне (0,081±0,007 и 0,084±0,008 нмоль/10⁻⁶ л соответственно, через 20 дней, несмотря на то, что введение ПАК к этому времени было прекращено. Повышение достоверно как по отношению к исходному показателю, так и к группе, не получавшей ПАК (p<0,05). В отдельных группах не было достоверного различия со здоровыми.

Выводы:

1. При активном туберкулезе выявлен значительный дефицит пантотеновой кислоты в несколько большей степени при распространенных формах туберкулеза.
2. При лечении в течении 20 дней отмечается некоторое снижение дефицита.
3. Введение ПАК в течении 10 дней позволяет повысить уровень обеспеченности пантотенатом.

THE CONTENT OF COENZYME A (CoA) IN BLOOD LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND THE EFFECT OF CALCIUM PANTOTHENATE

I.S. Gelberg¹, S.N Omelyanchik², Y.A. Sheifer¹

¹*Grodno State Medical University;* ²*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

Objective: evaluation of disorders of pantothenic acid in patients with tuberculosis and the possibility of its correction. We determined the calcium pantothenate content in blood leukocytes of 74 patients with pulmonary tuberculosis on admission, after 10 and 20 days of chemotherapy, in 20 healthy volunteers (control group) and in patients with limited (n=42) and common (more than 2-x lung segments n=32) forms of pulmonary tuberculosis. Most of them were working age men.

CoA levels in leukocytes from the healthy subjects were 0.106±0.002 nmol/10⁻⁶ leukocytes. In the patients with limited forms of tuberculosis (1st group) they were 0.005±0.055 nmol/10⁻⁶ on admission, 0.066±0.005 nmol/10⁻⁶ after 10 days, and 0.066±0.005 nmol/10⁻⁶ after 20 days of treatment. Thus, they lowered 1.96- and 1.6-fold in comparison with the healthy subjects (p<0.01). During the treatment the dynamics were insignificant (p<0.01). In patients with common forms of tuberculosis (2nd group), the baseline CoA was still somewhat lower (0.048±0.004, p<0.01 compared to the reference group) and 2.1-fold in comparison with the 1st group (p> 0.05).

During the treatment, the levels rose to 0.059±0.004 (p=0.05), and 0.065±0.005 nmol/10⁻⁶ (p<0.05), respectively, while remaining significantly lower than in the healthy individuals.

There were no significant effects on this index in alcohol-abusing patients (0.052 ± 0.003 and 0.050 ± 0.004 nmol/ 10^{-6} l). During the treatment, it was also somewhat increased.

The treatment with calcium pantothenate (PaA), 2 ml of 20 % solution intramuscularly once a day during 10 days, had a very positive effect on the content of CoA in leukocytes.

It was significantly increased in the group of PaA-treated patients: with 0.043 ± 0.004 nmol/ 10^{-6} l in limited forms and 0.038 ± 0.003 nmol/ 10^{-6} l in common forms of tuberculosis up to 0.084 ± 0.005 and 0.086 ± 0.005 nmol/ 10^{-6} l, respectively, after 10 days and remained at the same level (0.081 ± 0.007 and 0.084 ± 0.008 nmol/ 10^{-6} l, respectively), after 20 days despite the fact that the administration of PaA was discontinued at that time. The increase was significant both in relation to the initial data, and PaA-untreated group ($p < 0.05$). Some groups did not differ from the healthy subjects.

Conclusions:

1. Patients with active tuberculosis had a significant pantothenic acids deficiency, the patients with common forms of tuberculosis manifesting a somewhat more severe deficiency.

2. There was some reduction in pantothenic acids deficiency after the treatment for 20 days.

3. The administration of PaA for 10 days can increase the level of pantothenate allowances.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО НИЗКОДОЗОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТОЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ

И.С. Гельберг¹, С.Н. Омелянчик², Ю.А. Шейфер¹

²УО «Гродненский государственный медицинский университет»; ¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

Обследовано 160 пациентов с туберкулезом органов дыхания, проживающих в регионах с уровнем внешнего облучения до $0,5$ Ки/ км^2 – 89 человек, $0,5$ - 1 Ки/ км^2 – 35 и 1 - 15 Ки/ км^2 – 36, а также 20 здоровых доноров. Определено содержание КоА в лейкоцитах (л) здоровых лиц – $0,106 \pm 0,008$ нмоль/ 10^{-6} л.

Установлено снижение показателей во всех группах до $0,050 \pm 0,002$, $0,051 \pm 0,003$ и $0,035 \pm 0,002$ нмоль/ 10^{-6} л. (Р со здоровыми $< 0,01$). Негативное влияние радиации выявлено только в группе с радиационным фоном свыше 1 Ки/ км^2 , где различие с остальными группами достоверно ($p < 0,05$).

У 72 пациентов с туберкулезом органов дыхания изучено содержание КоА в лейкоцитах при различных уровнях инкорпорации Cs -137. 1^я группа (36 человек) получала стандартную химиотерапию в течении 2^х месяцев.

Пациентам 2^й группы (36) лечение было дополнено предложенным нами энтеросорбентно-антиоксидантным комплексом (ЭАК) в составе: энтеросорбент белосорб (может быть использован и другой, например, полифепан), антиоксидантные витамины: Е – 300 мг/сут, А – 100 000 МЕ/сут (соответствует дозе аевита по 3 драже в сутки) и вит С – 500 мг/сут в течение 1 месяца. Ранее было показано, что его применение снижает уровень внутреннего облучения (выведение радионуклидов).

Обе группы разделены на 3 подгруппы каждая в зависимости от уровня внутреннего облучения: до 0,6 нКи/кг, 0,6-0,95 нКи/кг и выше 0,95 нКи. повторное исследование произведено через 2 месяца.

В 1^й группе исходный уровень КоА был достоверно ниже, чем у здоровых лиц: $0,052 \pm 0,003$, $0,045 \pm 0,004$ и $0,040 \pm 0,003$ нмоль/ 10^{-6} л соответственно, в 3 подгруппе достоверно ниже чем в 1^{ой}. Аналогичные изменения во 2^й подгруппе: $0,056 \pm 0,003$, $0,049 \pm 0,002$ (р с 1^{ой}гр $>0,05 < 0,1$) и $0,039 \pm 0,002$ нмоль/ 10^{-6} л (р с 1^{ой} $< 0,001$).

После двухмесячной химиотерапии содержание КоА в 1^й группе изменилось незначительно ($0,058 \pm 0,004$, $0,054 \pm 0,005$, $0,046 \pm 0,003$ нмоль/ 10^{-6} л соответственно).

Во 2^{ой} группе, получавшей химиотерапию + ЭАК, повышение уровня КоА было заметно более выраженным и достоверным: $0,071 \pm 0,005$, $0,067 \pm 0,004$, $0,058 \pm 0,003$ соответственно (р к исходному $< 0,05$), однако не достигло показателя у здоровых (р $< 0,005$).

Выводы.

1. У больных туберкулезом с исходным дефицитом пантотеновой кислоты его усугубление происходит при уровне радиационного фона 1 Ки/км² и выше, внутреннего облучения 0,95 Ки/км² и выше.

2. Назначение энтеросорбентно – антиоксидантного комплекса в сочетании с химиотерапией позволяет заметно повышать показатели обеспеченности пантотенатом даже через месяц после окончания его использования.

EFFECT OF LONG-TERM LOW-DOSE IRRADIATION ON PANTOTHENIC ACID ALLOWANCES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND THE POSSIBILITY OF DISORDERS CORRECTION

I.S. Gelberg¹, S.N Omelyanchik², Y.A. Sheifer¹

¹*Grodno State Medical University;* ²*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

The study involved 160 patients with pulmonary tuberculosis dwelling in the regions with the level of external exposure of up to 0.5 Ci/km² (89 subjects), 0.5 - 1 Ci/km² (n=35) and 1 to 15 Ci/km² (n=36) and 20 healthy donors. The contents of CoA in white blood cells of healthy individuals (L) were 0.106±0.008 nmol/10⁻⁶l. A reduction was found in all groups (to 0.050±0.002, 0.051±0.003 and 0.035±0.002 nmol/10⁻⁶l) (p<0.01 compared to healthy individuals). The negative impact of radiation was detected only in the group with background radiation of more than 1 Ci/km², where the difference from the other groups was significant (p<0.05).

The content of leukocyte CoA was studied in 72 patients with pulmonary tuberculosis having different levels of Cs-137 incorporation. The 1st group (36 subjects) received standard chemotherapy within 2 months.

In the 2nd patient group (n=36), we suggested to supplement the treatment with a combination of enterosorbents and antioxidants (EAC) containing the enterosorbent belosorb (any other enterosorbent can be used e.g., Polyphepanum), antioxidants, such as vitamins E (300 mg/d), A (100.000 IU/d) (corresponding to a dose of Aevit of 3 pills a day) and vitamin C (500 mg/d) within 1 month. It was previously shown that its application reduces internal radiation (excretion of radionuclides).

Both the groups were divided into 3 subgroups according to the internal exposure: 0.6 nCi/kg, 0.6-0.95 nCi/kg and above 0.95 nCi. The study was repeated in 2 months.

In the first group, the CoA level was significantly lower than in healthy subjects: 0.052±0.003, 0.045±0.004 and 0.040±0.003 nmol/10⁻⁶l, respectively, in subgroup 3 it was significantly lower than in the first one. Similar changes were noticed in the 2nd subgroup: 0.056 ± 0.003, 0.049 ± 0.002 (0.1>p>0.05 compared to the 1st group), and 0.039 ± 0.002 nmol/10⁻⁶l (p<0.001 compared to the 1st group).

After two months of maintenance chemotherapy, CoA changed slightly (0.058±0.004, 0.054±0.005, 0.046±0.003 nmol/10⁻⁶l. In the second group receiving chemotherapy + EAA, the CoA improved markedly, more pronouncedly and significantly: 0.071±0.005, 0.067±0.004, 0.058±0.003, respectively (p<0.005 compared to the initial level). However it did not reach the levels found in healthy individuals (p<0.005).

Conclusion

1. TB patients with initial deficiency of pantothenic acid showed aggravation of the disease when the level of radioactivity was 1 Ci/km^2 and up, and that of higher internal exposure was 0.95 Ci/km^2 and up.

2. Prescription of the enterosorbent and antioxidant drug complex combined with chemotherapy can significantly improve pantothenate allowances even after month following its use.

ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ

Н.В. Гуляева

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

Понятия метаболической коррекции вообще и нейрометаболической коррекции, в частности, чрезвычайно размыты, а четкие определения отсутствуют. При этом очевидно, что все церебральные патологии в большей или меньшей степени сопровождаются нарушениями метаболизма нейронов и глии, в частности, имеют общие для многих заболеваний "метаболические" звенья патогенеза (нарушения энергетического метаболизма, свободнорадикальных процессов, системы трофических факторов и т.д.). В связи с этим эффективные терапевтические средства несомненно имеют нейрометаболический компонент в спектре их действия, даже в тех случаях, когда постулируется высокая специфичность их действия на конкретные "неметаболические" мишени. "Метаболические" звенья патогенеза, которые в настоящее время рассматриваются как мишени нейрометаболической терапии лишь для некоторых патологий ЦНС (в т.ч. инсульта и полинейропатии), необходимо учитывать при всех нейропатологиях для оптимизации лечения и разработки наиболее эффективных лечебных схем. Поддержано грантом РФФИ-БРФФИ 12-04-90006-Бел_a.

POTENTIAL FOR NEUROMETABOLIC CORRECTION OF CEREBRAL PATHOLOGIES

N.V. Gulyaeva

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

The concepts of metabolic correction and neurometabolic correction, in particular, are fuzzy; explicit definitions are absent. Indeed, it is obvious that all cerebral pathologies are accompanied by disturbances in neuronal and glial

metabolism to a bigger or lesser extent; principally, they have mutual for different diseases "metabolic" links in pathogenesis (disturbances in energy metabolism, free radical-mediated processes, trophic factors, etc). Thus, effective therapeutic means should undoubtedly possess neurometabolic component(s) in the spectrum their action, even in cases when a high specificity of their effects on definite "nonmetabolic" targets is postulated. "Metabolic" links of pathogenesis that are now regarded as targets for methabolic therapy for selected brain pathologies only (including stroke and polyneuropathies) should be taken into account in treatment of all neuropathologies for its optimization and elaboration of most effective treatment protocols.

Supported by RFBR grant # 12-04-90006-Bel_a.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСПОРТА ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОЗГ

В.А. Гуринович

*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь*

Поступление пантотеновой кислоты (ПАК) из крови в головной мозг происходит в результате переноса витамина через гематоэнцефалический барьер в церебральные капилляры натрий-зависимым мультивитаминным транспортером и путем облегченной диффузии с участием сосудистого сплетения, обеспечивающему транспорт в цереброспинальную жидкость (Spector, 2007). Для изучения транспорта и биотрансформации производных пантотеновой кислоты в ЦНС крыс в нашем исследовании использовали радионуклиды в индикаторных дозах: [¹⁴C]ПАКNa (NEN, Германия), [³H]ПАК и ее производные, полученные методом термической активации трития (Бадун Г.А., 2003 г.). По уровню захвата радионуклида структурами мозга после внутрибрюшинного введения производные ПАК располагались следующим образом: ПАК>пантетин>фосфопантотенат. Изучение биотрансформации соединений методом ВЭЖХ пантотената или его меченых производных, являющихся промежуточными метаболитами в биосинтезе CoA, во всех случаях выявило высокий уровень фосфопантотеновой кислоты. При интрацеребровентрикулярном введении производных ПАК, в целом, показаны аналогичные результаты. Полученный материал указывает не только на ключевую роль пантотенаткиназы в формировании фонда CoA в ЦНС, но и на участие пантетеинового компонента в обмене цистеамина. Это позволяет оценить возможность применения производных витамина как препаратов для стабилизации системы CoA и обеспечения антиоксидантного и холинотропного эффекта.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185.

STUDIES ON PANTOTHENIC ACID TRANSPORT INTO THE BRAIN

V.A. Gurinovich

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus,
Grodno, Belarus*

Pantothenic acid (PaA) enters the brain from blood as a result of transfer of the vitamin through the blood-brain barrier to cerebral capillaries by a sodium-dependent multivitamin transporter using the vascular plexus that is responsible for the transport to cerebrospinal fluid (Spector, 2007).

To study the transport and biotransformation of pantothenic acid derivatives in the CNS, we used radionuclides at indicator doses: [¹⁴C]PaANa (NEN, Germany) as well as [³H]PaA and its derivatives produced by tritium thermal activation (Badun G.A., 2003). According to the level of uptake of the radionuclide by brain structures following intraperitoneal administration the PaA derivatives were in the following order: PaA>pantethine>phosphopantothenate.

The investigation of compounds by HPLC of pantothenate and its derivatives that are intermediate metabolites in CoA biosynthesis showed a high level of phosphopantothenic acid in all the cases. Similar findings were obtained after intracerebroventricular administration of the PaA derivatives. This material not only indicates a key role of pantothenate kinase in formation of the CoA pool in the CNS but also shows participation of a pantetheine component in cysteamine metabolism. This makes it possible to assess the possibility of application of the pantothenic acid derivatives as agents for stabilization of the CoA system and provision of antioxidant and cholinotropic effects. The study was supported by the BRFB-RFBR grant N B12R-185.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДЕФИЦИТА ТИАМИНА И ИЗБЫТКА ЦИНКА В ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ СЕПТАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Александра Дысь, Дорота Бизон-Зыгманьска, Анна Роновска, Ханна
Беларчик, Агнешка Янковска-Кулавы, Анджей Шутович
*Кафедра лабораторной медицины, Гданьский медицинский университет,
Гданьск, Польша*

Ингибирование активности дегидрогеназных комплексов пирувата (PDHC) и кетоглутарата (KDHC) в мозге, вызванное дефицитом тиамин пиррофосфата (ТРР), является типичной особенностью холинергических энцефалопатий Вернике – Корсакова. Эти обстоятельства также вызывают избыточную активацию выхода Zn-глутамата из глутаматэргических нервных окончаний, что оказывает комбинированное эксайтотоксическое

влияние на постсинаптические холинэргические нейроны. Поэтому мы изучили возможность сочетанного влияния вызванной ампрополиумом (АМ) недостаточности ТРР и избытка цинка на метаболизм ацетил-КоА и холинэргическую трансмиссию в чисто холинэргических нейрональных клетках SN56 с различной экспрессией холинэргического фенотипа. Был исследован также и механизм этого воздействия. В среде с низким содержанием тиамина ампрополиум (0,5-5,0 мМ) вызывал одинаковые, зависящие от концентрации, снижения уровней ТРР (40%) в недифференцированных (NC) и дифференцированных клетках SN56 (DC).

При таких условиях DC характеризовались значительно меньшей потерей жизнеспособности (12%), чем клетки NC (5%), несмотря на схожее подавление в них ацетил-КоА, PDHC, АТФ-цитрат лиаза и понижение активности титразолиевой соли. Для DC, но не для NC были найдены достоверные корреляции между снижением клеточного ТРР и ингибированием PDHC ($r=0,922$, $p=0,026$) и скоростью восстановления МТТ. Введение цинка вызвало подобную, зависящую от фенотипа, потерю жизнеспособности клеток, коррелирующую с обратимым ингибированием PDHC, KDHC и необратимое подавление активности аконитазы, сопровождающиеся дефицитом метаболизма ацетил-КоА и ацетилхолина.

Сочетанное применение обоих патологических сигналов усилило подавление ацетил-КоА и фермента, а также потерю жизнеспособности клеток. Эти данные показывают, что избыточная активация “глутинэргических” нейронов при недостаточности ТРР может усилить дефицит холинэргической нейротрансмиссии и повредить холинэргические нейроны из-за ограниченного поступления ацетил-КоА соответственно в их цитоплазматические и митохондриальные компартменты.

Работа получила финансовую поддержку проектов MNiSW IP 2011 046071; фондов GUMed ST-57.

INTERACTIONS OF THIAMINE DEFICITS AND ZINC EXCESS IN CHOLINERGIC NEURONAL CELLS OF SEPTAL ORIGIN

Aleksandra Dyś, Dorota Bizon-Zygmańska, Anna Ronowska, Hanna Bielarczyk,
Agnieszka Jankowska-Kulawy, Andrzej Szutowicz
*Department of Laboratory Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk,
Poland*

Inhibition of pyruvate and ketoglutarate dehydrogenase complex (PDHC, KDHC) activities in the brain caused by thiamine pyrophosphate (TPP) deficits is a typical feature of Wericke-Korsakoff cholinergic encephalopathies. These conditions also cause an excessive activation of Zn-glutamate release from glutamatergic nerve terminals, which exert combined excitotoxic effects in postsynaptic cholinergic neurons. Therefore, we investigated whether and how

amprolium (AM)-induced TPP deficiency, and Zn excess might combine their effects on acetyl-CoA metabolism and cholinergic transmission in purely cholinergic neuronal SN56 cells with different expression of the cholinergic phenotype. In low thiamine medium, amprolium (0.5-5.0 mM) caused similar concentration-dependent decreases in TPP levels (40%) in nondifferentiated (NC) and differentiated SN56 cells (DC). In such conditions DC displayed significantly greater loss of viability (12%) than the NC ones (5%), despite of similar suppressions of [acetyl-CoA], PDHC, ATP-citrate lyase and tetrazolium salt reducing activities in the former. Significant correlations were found between decrease of cellular TPP and inhibition of PDHC ($r=0.922$, $p=0.026$) and MTT reduction rates ($r=0.981$, $p=0.003$) in DC, but not in NC. Exposition to Zn caused similar, phenotype dependent loss of cell viability, correlating with reversible inhibition of PDHC, KDHC and irreversible depression of aconitase activities, accompanied by acetyl-CoA and acetylcholine metabolism deficits.

The combined application of both pathologic signals aggravated both depression of the [acetyl-CoA] and enzyme activities as well as loss of cell viability. These data indicate that excessive activation of “gluzinerгic” neurons in course of TPP deficiency, could augment deficits of cholinergic neurotransmission and impairment of cholinergic neurons, through limited provision of acetyl-CoA in their cytoplasmic and mitochondrial compartments, respectively. Supported by MNiSW projects IP 2011 046071; GUMed funds ST-57.

НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ГОМОПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Н.П. Канунникова¹, В.А. Гуринович², А.Г. Мойсеенок²

¹Гродненский государственный университет им. Я.Купалы,

²ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь

Несмотря на довольно длинную историю успешного применения гомопантотеновой кислоты (ГПК) в качестве нейротропного препарата, механизмы действия ее в мозге до сих пор остаются невыясненными. Вначале предполагалось, что основные эффекты ее влияния на мозг обусловлены ее влиянием на ГАМК-рецепторы. Однако дальнейшие исследования показали значительно более широкий спектр эффектов, часть из которых может быть опосредована через воздействие на биосинтез КоА. Известно, что ГПК не может превращаться в КоА и практически не метаболизируется в мозге до ГАМК. В последние годы появились сведения, что при длительном введении ГПК она может действовать как конкурентный ингибитор пантотенаткиназы, ключевого фермента

биосинтеза КоА, и вызывать изменения содержания КоА в печени. Наши исследования показали, однако, что введение больших доз ГПК крысам влияет на уровень КоА в печени, но не в мозге. Изучение распределения ГПК после внутрибрюшинного или внутрижелудочного введения ³Н-ГПК (синтезированной Г.А. Бадун, МГУ, Россия) показало накопление метки в отдельных структурах мозга, причем в этих же структурах обнаружено также образование 4'-фосфогомопантотената. Совместное воздействие ГПК и предшественника биосинтеза КоА пантенола способствует увеличению накопления метаболитов ГПК в структурах мозга. По-видимому, ГПК может не только проникать в мозг, но и до некоторой степени метаболизироваться в нервной ткани, причем активность метаболизма ГПК зависит от биосинтеза КоА.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185.

NEUROMETABOLIC EFFECTS OF HOPANTHENIC ACID ACTION

N.P. Kanunnikova¹, V.A. Gurinovich², А.Г. Мойсеенок²

¹*Yanka Kupala's Grodno State University,*

²*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

Despite of the long history of successful using of homopantothenic acid (hopantenate) as a neurotropic medicine, mechanisms of its action in the brain are still unclear. Earlier it was expected that the main hopantenate effects in the brain were due to its influence on the GABA receptors. However, they are much wider, and some of them may be mediated through an influence on CoA biosynthesis. It is known that hopantotenate cannot be converted into CoA and is not metabolized into GABA in the brain. Recently there were reports that following chronic hopantotenate injections it may act as a competitive inhibitor of pantothenate kinase, the main CoA biosynthesis enzyme and causes changes of the liver CoA level. Our studies showed that injections of hopantotenate caused changes of the CoA level in the liver but not in the brain. Further we studied hopantotenate distribution following intraperitoneal or intragastral injections of ³H-hopanthene (synthesised by Dr. G.A.Badun, Moscow State University, Moscow) and established that the isotope was accumulated in some brain structures and formation of 4'-phosphohopantenate took place in the same structures. Simultaneous actions of hopantenate and D-panthenol, a precursor of the CoA biosynthesis, led to increase of accumulation of hopantotenate metabolites in the brain structures. We assume that the hopantotenate may not only penetrate into the brain but be metabolized there to some extent while the activity of the hopantotenate metabolism depends on the CoA biosynthesis intensity.

The study was supported by the BRFB-RFBR grant N B12R-185.

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ D-ПАНТЕТИНА НА СИСТЕМУ ГЛУТАТИОНА ПЕЧЕНИ И ЦНС У ИНБРЕДНЫХ КРЫС

И.Л. Коваленчик¹, Т.А. Пеховская¹, Е.П. Лукиенко¹, В.А. Гуринович¹,
Н.П. Канунникова^{1,2}

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», ²Гродненский государственный университет им. Я.Купалы, Гродно, Беларусь

Применение препарата D-пантетина (PT) получило веские обоснования в эксперименте на модели РКАН «Pantothenate kinase associated neurodegeneration» и при исследовании процесса транспорта и биотрансформации субстанции PT в ЦНС (OC. Sibon, 2011; A.G. Moiseenok et al, 2010). С учетом роли предшественников CoA в формировании редокс-потенциала тканей и субклеточных структур представлялось интересным изучение эффективности данного предшественника кофермента на систему глутатиона (GSH) в печени и больших полушариях мозга инбредных животных, отличающихся нарушением глутаматергической системы и холинергической нейротрансмиссии.

Использовано 24 крыс-самцов инбредной линии SHR, разделенных на группы: 1-ая – контроль; 2-ая – с углубленным холинодефицитом путем однократной инъекции скополамина хлорида (SK) в дозе 0,5 мг/кг массы тела (1 ч, подкожно); 3-ая – трехкратное введение PT (100 мг/кг, внутривентрикулярно), предшествующее скополамину; 4-ая – трехкратное введение PT. В печени и больших полушариях мозга исследовали уровень общего GSH (tGSH), GSSG, GSH, GSH/GSSG и активность основных ферментов его метаболизма – глутатионредуктазы (GR) и глутатионтрансферазы (GT) по методам (I. Carlberg and B. Mannervik, 1985; W.H. Habig et al, 1974).

Установлено, что в ткани мозга назначение SK приводит к росту GSSG и падению GSH/GSSG, что сопровождается ростом активности GT. Предшествующее введение PT ослабляет указанный эффект, способствуя увеличению активности GR. Эффект PT (без SK) был менее выражен, нежели SK, но отличался активацией GR. В ткани печени инбредных животных наблюдался противоположный эффект – рост соотношения GSH/GSSG на фоне падения активности GR при введении SK. Предшествующее назначение PT привело к резкому увеличению GSH, tGSH, падению GSSG и, как следствие, росту соотношения GSH/GSSG. Отдельное назначение PT имело следствием значительное падение GSH, tGSH и GSH/GSSG. Полученные данные показывают, что на фоне холинодефицита PT обладает свойствами положительного модулятора системы глутатиона в ЦНС и, вероятно, редокс-потенциала нейронов.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185.

PECULIARITIES OF D-PANTETHINE EFFECT ON THE LIVER GLUTATHIONE SYSTEM AND CNS IN INBRED RATS

I.L. Kovalenchik, T.A. Pekhovskaya, Ye.P. Lukienko, V.A. Gurinovich, N.P.
Kanunnikova

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus,
Grodno, Belarus*

Application of the preparation D-pantethine (PT) has been substantially confirmed in experiments on a model of PKAN (Pantothenate Kinase Associated Neurodegeneration) and in studying transport and biotransformation of PT substance in the CNS (O.C. Sibon, 2011; A.G. Moiseenok et al., 2010). Taking into consideration the role of CoA precursors in formation of tissue and subcellular structure redox potential, it was interesting to study the effect of this coenzyme precursor on the system of liver glutathione (GSH) and the brain large hemispheres in inbred animals distinguished by disturbances in glutamatergic system and cholinergic transmission.

Twenty-four SHR inbred male rats were used. They were subdivided into the following groups: Group 1 included control rats; Group 2 had aggravated choline deficiency provoked by a single scopolamine chloride (SCh) injection (0.5 mg/kg body weight, 1 h, subcutaneously). Group 3 was administered with PT (3 times, 100 mg/kg, i.p.) prior to scopolamine. Group 4 was injected with PT 3 times. The liver and large hemispheres were assayed for the level of total GSH (tGSH), GSSG, GSH, GSH/GSSG and the activity of its key metabolic enzymes, glutathione reductase (GR) and glutathione transferase (GT), according to I. Garlberg and B. Mannervik, 1985 and W.H. Habig et al., 1974.

It was found that the SK administration increased brain GSSG and decreased GSH/GSSG, which was accompanied by elevated GT activity. The prior PT injection weakened the above effect, contributing increasing GR activity. The effect of PT (without SK) was less pronounced than that of SK, but it was distinguished by GR activation. The liver of inbred rats showed the opposite effect: the GSH/GSSG ratio was elevated while SK diminished GR activity. The PT pretreatment dramatically increased GSG and tGSH and reduced GSSG and, as a consequence, increased GSH/GSSG. The individual PT application considerably decreased GSH, tGSH and GSH/GSSG. Our findings demonstrate that under choline deficiency PT has properties of a positive modulator of the glutathione system and CNS and, probably, of neurone redox potential.

The study was supported by the BRFBR-RFBR grant N B12R-185.

AAV-ОПОСРЕДОВАННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КоА В МОЗГЕ

Роберта Леонарди и Сузан Яцковски

*Детский научно-исследовательский госпиталь им.Св. Иуды
Мемфис, Теннесси, США*

Кофермент А (КоА) является важнейшим фактором энергетического метаболизма и обмена липидов. КоА образуется из пантотеновой кислоты (витамина В 5) и первый этап биосинтеза КоА катализируется пантотенаткиназой (PanK), которая фосфорилирует пантотеновую кислоту. Изоформа PanR2 млекопитающих мутирует в РКАН (пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация). Существует модель РКАН на мышцах для исследования терапевтической интервенции. РКАН связана с дегенерацией нейронов в базальных ганглиях и прогрессирующими нейромышечными нарушениями. PanK2 является доминирующей изоформой в мозге и единственно возможной функцией PanK2 является биосинтез КоА. Для разработки модели РКАН на мышцах уровни КоА в мозге были восстановлены экспериментально. С помощью адено-ассоциированного вирусного поступления гена, кодирующего Nudt 7 под контролем промотора синапсина в нейрональных клетках была специально экспрессирована нудикс гидролаза 7 (Nudt 7), фермент разлагающий КоА. Была подтверждена экспрессия Nudt 7 в нейронах головного и спинного мозга, которая привела к примерно 15% восстановлению КоА в мозге. На 4, 8 и 16 неделе после поступления AAV мыши, которым вводили контрольный вирус или Nudt 7, были протестированы на выполнение хватательных движений. Очевидной нейродегенерации обнаружено не было, но отмечалось небольшое, но достоверное снижение в выполнении через 8 и 16 недель после поступления Nudt 7, показывающее нарушение координации движений. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что восстановление уровня КоА является причиной РКАН. (Данное исследование поддержано ассоциацией нарушений NBIA, США, и ALSAC).

AAV-MEDIATED REDUCTION OF CoA IN THE BRAIN

Roberta Leonardi and Suzanne Jackowski

*St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, TN USA*

Coenzyme A (CoA) is an essential cofactor for energy and lipid metabolism. CoA is derived from pantothenic acid (vitamin B5) and the first step in CoA biosynthesis is catalyzed by pantothenate kinase (PanK) which phosphorylates pantothenic acid. The mammalian PanK2 isoform is mutated in PKAN (PantothenateKinase Associated Neurodegeneration) but there is not yet a mouse

model of PKAN for investigation of therapeutic intervention. PKAN is associated with degeneration of the neurons in the basal ganglia and progressive neuromuscular impairment. PanK2 is the dominant isoform in brain and the only known function for PanK2 is CoA biosynthesis. CoA levels in brain were reduced experimentally in an effort to derive a mouse model for PKAN. Nudix hydrolase 7 (Nudt7), a CoA-degrading enzyme, was expressed specifically in neural cells using adeno-associated viral delivery of the gene encoding Nudt7 under control of the synapsin promoter. Nudt7 expression in brain and spinal cord neurons was confirmed and resulted in about 15% reduction of brain CoA. Mice injected with control- or Nudt7-virus were analyzed for neurodegeneration, grip strength and rotarod performance at 4, 8 and 16 weeks after AAV delivery. No degeneration was evident, but a small, significant decrease in rotarod performance was evident at 8 and 16 weeks after delivery of Nudt7, indicating impairment of coordination of motor skills. These data support the hypothesis that reduction of neural CoA levels are causative in PKAN. (Research supported by NBIA Disorders Association, USA, and ALSAC).

КОНЦЕПЦИЯ РЕЦИПРОКНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ М- И Н-ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.А. Лосев, П.Д. Шабанов

Отдел нейрофармакологии им. С.В.Аничкова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, ул. Акад. Павлова, 12, 197376, Санкт-Петербург, Россия; pdshabanov@mail.ru

После разделения С.В. Аничковым (1947) холинореактивных биосистем на мускарино- и никотиночувствительные (М- и Н-холинореактивные) в Отделе фармакологии НИИЭМ СЗО РАМН было синтезировано большое число соединений, близких по химическому строению к ацетилхолину. Среди них были найдены селективные М- (метамизил) и Н-холиноблокаторы (этерофен) и их аналоги. В процессе тестирования этих соединений на моделях никотинового и мускаринового гиперкинезов был обнаружен ранее неизвестный феномен, состоящий в том, что М-холиноблокаторы помимо устранения действия мускарина потенцировали эффект никотина, а Н-холиноблокаторы нивелировали действие никотина, но потенцировали эффект мускарина. Наличие этого феномена было проверено на различных видах животных, на разных уровнях организма, при различных способах введения холинотропных средств. Было сделано заключение, что между М- и Н-холинергическими механизмами, в пределах единой холинергической системы, имеет место реципрокное взаимодействие. Учитывая, что холинотропные средства

широко применяются при лечении больных с различными неврологическими заболеваниями, возникла мысль использовать М-холиноблокаторы в сочетании с синергичными им по направленности действия Н-холиномиметиками, а Н-холиноблокаторы – с М-холиномиметиками с целью повышения эффективности лечения и устранения побочных эффектов. Поскольку селективные холиномиметики для применения в клинике отсутствуют, было решено использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы в сочетании и с М- и с Н-холиноблокаторами. Апробация такого подхода к лечению больных в условиях клиники с такими заболеваниями как паркинсонизм, детские церебральные параличи, поражение зрительных нервов, апатоабулический синдром при шизофрении, травмы периферических нервов, поражение лицевого нерва, слухового нерва, возвратного нерва, гипертоническая болезнь, бронхообструктивный синдром при бронхиальной астме, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки показала высокую эффективность в сравнении с традиционными способами лечения (Лосев Н.А., 2007). Способы лечения указанных заболеваний защищены патентами РФ. Основополагающая концепция реципрокных взаимодействий между компонентами М- и Н-холинергических систем в рамках единой холинергической системы организма открывает новые перспективы направленного лечения многих психоневрологических заболеваний.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ D-ПАНТЕНОЛА КАРНИТИНОМ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Е.П. Лукиенко, Т.А. Пеховская, Т.Ч. Гроховская, С.С. Чумаченко
*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь*

Д-пантенол (PL) – ксенобиотическое производное пантотеновой кислоты в комплексе с карнитином (CR) обладает способностью предупреждать биохимические нарушения в организме крыс при однократном облучении в дозе 0,75 Гр (Канунникова Н.П., Омелянчик С.Н. и др., 1988), причем в печени животных выявлен эффект стимуляции биосинтеза глутатиона на фоне нормализации показателей ПОЛ. Эффект PL выявился при субхроническом воздействии гамма-облучения в дозе 0,25 Гр и объяснялся стабилизацией системы глутатиона (Слышенков В.С. и др. 2003).

Для оценки возможностей использования PL и его композиции с CR как лечебно-профилактических средств при окислительном стрессе (ОС) в

эксперименте на животных, подвергнутых иммобилизации в течение 3-х часов.

Показано, что профилактическое назначение PL (10 мг/кг), CR (100 мг/кг) или их комбинаций в режиме курсового введения (внутрижелудочно на протяжении 3-х дней) предшествующего иммобилизации, не оказывает воздействия на уровень кортикостерона и белковых SH-групп в плазме крови. Но при введении карнитина нормализуется уровень суммарных продуктов ОС (дифениламинореагирующих соединений), содержание тиобарбитурат-реагирующих субстанций в плазме и эритроцитах. Эритроцитарный уровень глутатиона возрастает выше контрольных значений, полностью нормализуется под воздействием карнитина показатель абсорбции нильского голубого эритроцитарными мембранами.

Полученные результаты подтверждают способность композиции PL+CR предупреждать активацию процессов ПОЛ при ОС и указывают на целесообразность разработки нового лекарственного средства с антиоксидантной активностью.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185.

POTENTIATION OF D-PANTHENOL ANTIOXIDANT ACTIVITY BY CARNITINE UNDER IMMOBILIZATION STRESS

E.P. Lukienko, T.A. Pekhovskaya, T.Ch. Groknovskaya, S.S. Chumachenko
Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, Grodno, Belarus

D-panthenol (PL) is a xenobiotic derivative of pantothenic acid which, when used in a complex with carnitine (CR), is capable of preventing biochemical disturbances in the organism of rats irradiated singly at a dose of 0.75 Gy (Kanunnikova N.P., Omelyanchik S.N. et al., 1988). In this situation, the animal liver showed the effect of stimulation of glutathione biosynthesis, with the lipid peroxidation (LPO) indices being normalized. The effect of PL was seen under subchronic exposure to gamma-irradiation at a dose of 0.25 Gy and was explained by stabilization of the glutathione system (Slyshenkov V.S. et al., 2003).

To assess the feasibility of using PL and its composition with CR as preventive substances under oxidative stress (OS), we carried out an experiment on rats subjected to immobilization during 3 hours.

It was shown that the preventive application of PL (10 mg/kg), CR (100 mg/kg) or their combinations as a course treatment (intragastrically, during 3 days) prior to the immobilization had no effects on the level of corticosterone and protein SH groups in blood plasma. But carnitine normalized the level of total OS products (diphenylamine-reacting compounds) and the content of thiobarbiturate-reacting substances in blood plasma and erythrocytes. The erythrocyte

glutathione level increased above the control values, and carnitine completely normalized the index of absorption of Nile blue by erythrocyte membranes.

The results obtained confirm the ability of the PL+CR composition to prevent activation of LPO and OS processes and indicate the expediency of development of the novel pharmaceutical with antioxidant activity.

The study was supported by the BRFBR-RFBR grant N B12R-185.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПОЗИЦИИ ПАНТЕНОЛА, АЦЕТИЛКАРНИТИНА И ГОМОПАНТОТЕНАТА

Е.П. Лукиенко¹, Т.А. Пеховская¹, И.П. Левшина², М.Р. Новикова²,
Н.А. Лазарева², А.О. Тишкина²

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений», Гродно, Беларусь; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Препараты ацетилкарнитина (АС) и Д-пантенола (PL) проявляют нейропротекторные свойства в различных экспериментальных и клинических ситуациях, причем механизмы их фармакотерапевтической активности связываются с модуляцией системы CoA, в частности, с эффектом десеквестирования фонда свободного кофермента А (А.Г. Мойсеенок, 1998). Эта особенность эффектов композиции АС и PL может быть использована для оптимизации действия гомопантотеновой кислоты (препарат ПАНТОГАМ) – широко применяемого ноотропа с показанием воздействия на когнитивные функции и проявления психического и неврологического дефицита (Л.С. Канаева, 2009).

В совместном эксперименте с лабораторией функциональной нейрхимии ИВНДФ РАН (г. Москва) осуществлено моделирование невроза – эмоционально-болевого стресса (ЭБС) на белых крысах-самцах линии Вистар, которые подвергались воздействию шума силой 60-70 дБ (6ч с интервалом 1 ч) и вспышек света (по 10 с частотой 1 Гц и интервалом 30-90 с). Световое воздействие сопровождалось электрокожным раздражителем (5 мА) и продолжительностью 5 с ежедневно. За 30 мин до процедуры невротизации подопытным животным внутрибрюшинно назначали препараты PL (50 мг/кг), АС (карнитин (50 мг/кг), пантогам (100 мг/кг). АС и пантогам представлены компанией ПИК-фарма (г. Москва).

На первом этапе исследований изучены показатели системы CoA, глутатиона, редокс-статуса белков ствола головного мозга и печени, которые показали высокую чувствительность названных показателей к воздействию ЭБС и выявили протекторную активность композиции PL, АС

и пантогама в данных условиях моделирования (Пеховская Т.А., Омелянчик С.Н. и др., 2013).

В настоящем исследовании установлено, что моделирование ЭБС приводит к развитию окислительного стресса, характеризующегося ростом суммарного уровня окислительных продуктов (дифениламино-реагирующих субстанций), тирозин-содержащих компонентов и падением уровня белковых сульфгидрильных групп плазмы крови. Профилактическое назначение композиции PL+AC+ПАНТОГАМ усиливало проявление окислительного стресса, однако уровень тирозин-содержащих компонентов снижался. Назначение композиции препаратов контрольным животным привело к снижению уровня белковых сульфгидрильных групп плазмы крови, но не влияло на уровень дифениламинореагирующих субстанций. Во всех экспериментальных группах не выявлено отличий по показателю нормы уровня триптофансодержащих компонентов и показателя непептидных компонентов.

Полученные данные предполагают оптимизацию композиции нейропотекторных и ноотропных соединений для последующей их апробации на модели ЭБС.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185.

CHANGES IN INDICES OF OXIDATIVE STRESS UNDER THE INFLUENCE OF COMPOSITION OF PANTHENOL, ACETYLCARNITINE AND HOMOPANTOTHENATE

Lukienko E.P.¹, Pekhovskaya T.A.¹, Levshina I.P.², Novikova M.R.², Lazareva N.A.², Tishkina A.O.²

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, Grodno, Belarus*

²*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia*

Preparations of acetylcarnitine (AC) and D-panthenol show neuroprotective properties in various experimental and clinical situations, the mechanisms of their pharmacotherapeutic activity being related to modulation of the CoA system, in particular with the effect of desequestration of free CoA pool (A.G. Moiseenok, 1998). This feature of AC and PL composition can be used for optimization of effects of homopantothenic acid (the pharmaceutical PANTOGAM), a widely used nootropic drug which influences cognitive functions and manifestations of psychic and neurologic deficiencies (L.S. Kanayeva, 2009).

In a joint experiment with the Laboratory of Functional Neurochemistry of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, we simulated neurosis (emotional and painful stress, EPS) using Wistar albino male rats which were exposed to noise of 60-70 db (6 h at an interval of 1 h) and light flashes (10 flashes at a frequency of 1 cps and an interval of 30-90 s). The light exposure was accompanied by electric skin irritation (5mA) and lasted 5 s daily.

Thirty minutes prior to the above manipulations, the experimental animals were treated with PL (50 mg/kg), AC (carnitine, 50 mg/kg) and pantogam (100 mg/kg). AC and pantogam were from PIK-Pharma (Moscow).

At the first step of the experiments we studied the indices of the CoA system, glutathione, redox status of brain stem and liver proteins which manifested high sensitivity of the above indices to EPS and revealed high protective activity of the PL, AC and pantogam composition under these conditions (Pekhovskaya T.A., Omelyanchik S.N. et al., 2013).

The present study indicated that the simulation of EPS caused development of oxidative stress that was marked by an increase of the total level of diphenylamine-reacting substances, tyrosine-containing components and a decrease of blood plasma protein sulfhydryl groups. The preventive application of the

PL+AC+PANTOGAM composition increased manifestations of oxidative stress. However, the levels of tyrosine-containing components diminished. The treatment of control animals with the composition of the above substances lowered the levels of blood plasma protein sulfhydryl groups, but unaffected the levels of diphenylamine-reacting substances. No differences were found in the index of normal levels of tryptophan-containing components and the index of non-peptide components in all the experimental groups.

Our results suggest optimization of the composition of neuroprotective and nootropic compounds for their subsequent trials using EPS models.

The study was supported by the BRFBR-RFBR grant N B12R-185.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИАМИНОВОГО СТАТУСА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

А.Ф. Макарич^{1,2}, Т.А. Лучко¹, И.М. Русина^{1,2}, Т.Г. Кудырко^{1,2},
В.А. Гуринович¹

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», ²УО «Гродненский государственный аграрный университет», Гродно, Беларусь

Дефицит тиамина, нарушения его обмена и снижение интенсивности тиамин-зависимых процессов в организме являются причинами или сопутствующими факторами ряда заболеваний нервной системы, в числе которых болезнь Альцгеймера, паркинсонизм и возрастная нейродегенерация. Указанным патологиям преимущественно подвержены пожилые люди, причем частота заболеваемости пропорциональна возрасту. К характерным метаболическим расстройствам, наблюдаемым в головном мозге пациентов, относится развитие окислительного стресса и уменьшение продукции энергии в митохондриях вследствие снижения активности 2-

оксоглутаратдегидрогеназного комплекса [1]. Так как аналогичные изменения метаболизма отмечаются в мозге экспериментальных животных при В₁-авитаминозе, вполне возможно, что возрастные особенности тиаминового статуса играют существенную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. В настоящей работе исследовалось содержание тиамин и его фосфорилированных производных в головном мозге крыс в процессе старения.

Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар, содержащихся на стандартном рационе вивария с ограниченным доступом к корму и свободным – к воде. Концентрации производных тиамин определяли методом ион-парной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии [2].

Согласно полученным нами данным, общая концентрация производных тиамин в головном мозге старых крыс (возраст 30 месяцев) на 28,8 % ниже по сравнению с молодыми животными (возраст 1 месяц). При этом количество нефосфорилированного тиамин уменьшается на 25,3 % ($p = 0,04$), тиаминмонофосфата – на 18,8 % ($p = 0,02$), тиаминдифосфата – на 28,8 % ($p = 0,04$). Наиболее существенные изменения выявлены для тиаминтрифосфата: в мозге старых животных его концентрация падает на 33 % ($p = 0,03$). На концентрацию аденозин-тиаминтрифосфата возраст не оказывает влияния.

Таким образом, по мере старения организма наблюдаются неблагоприятные сдвиги в тиаминовом статусе клеток головного мозга. Это может служить одним из патогенетических факторов развития нейродегенеративных заболеваний у людей пожилого возраста.

Литература

1. Gibson G. E., Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration // *Neurochem. Int.* – 2002. – Vol. 40. – P. 493–504.
2. Bettendorff L., Peeters M., Jouan C., Wins P., Schoffeniels E. Determination of thiamin and its phosphate esters in cultured neurons and astrocytes using an ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatographic method // *Anal. Biochem.* – 1991. – Vol. 198. – P. 52–59.

AGE CHANGES OF THIAMINE STATUS IN RAT BRAIN

A.F. Makarchikov^{1,2}, T.A. Luchko¹, I.M. Rusina^{1,2}, T.G. Kudyka^{1,2},
V.A. Gurinovich¹

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus,*
²*Grodno State Agricultural University, Grodno, Belarus*

Deficiency of thiamine, impairments of its metabolism and declining of thiamine-dependent processes in an organism cause or accompany a number of neurological disorders, including Alzheimer's and Parkinson's diseases as well as age neurodegenerative diseases. Mainly, these pathologies affect elderly people, the incidence frequency being proportional to the age. Characteristic metabolic abnormalities in patient's brains include oxidative stress and diminished mitochondrial energy production due to reduced activity of 2-ketoglutarate dehydrogenase complex [1]. Since similar metabolic changes in the brain occur in animal models of B₁-deficiency, one may assume that age alterations of thiamine status could contribute to vulnerability of neurodegenerative disorders. The present work deals with contents of thiamine and its phosphorylated derivatives in the rat brain during aging.

The experiment was carried out on Wistar male rats with restriction of food availability and free access to water. Thiamine and thiamine phosphates were determined by ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatography [2].

In accordance with our data, the total thiamine concentration in the brain of old rats (aged 30 months) was 28.8 % lower as compared to young animals (aged 1 month), the amount of non-phosphorylated vitamin going down by 25.3 % ($p = 0.04$), thiamine monophosphate – by 18.8 % ($p = 0.02$), thiamine diphosphate – by 28.8 % ($p = 0.04$). The most prominent decreasing, by 33 % ($p = 0.03$), was revealed in the case of thiamine triphosphate. However, aging did not affect the content of adenosine triphosphate.

Thus, unfavorable alterations of thiamine status occurred in brain cells on aging. This may be a pathogenetic factor involved in the development of neurodegenerative diseases in elderly people.

References

1. Gibson G. E., Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration // *Neurochem. Int.* – 2002. – Vol. 40. – P. 493–504.
2. Bettendorff L., Peeters M., Jouan C., Wins P., Schoffeniels E. Determination of thiamin and its phosphate esters in cultured neurons and astrocytes using an ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatographic method // *Anal. Biochem.* – 1991. – Vol. 198. – P. 52–59.

МОДУЛЯЦИЯ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА КЛЕТОК – ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ БИОСИНТЕЗА CoA?

А.Г. Мойсеёнок

Научно-практический центр НАН Беларуси по продовольствию, ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

Внутриклеточное соотношение фракций кофермента А (CoA-SH, ацетил-CoA, ацил-CoA и, вероятно, дисульфидных форм кофермента, например, CoAS-SCoA и CoA-S-S-глутатиона) является фактором регуляции не только процесса биосинтеза CoA, но и значительного числа метаболических реакций специфическими (коферментная регуляция), неспецифическими или опосредованными (некоферментные эффекты) механизмами. Вероятными участниками метаболической регуляции могут быть и такие предшественники CoA как 4'-фосфопантетеин и дефосфо-CoA, которые идентифицированы в ряде тканей и обнаружили близкую активность к коферменту, например, в N-ацетил-трансферазной реакции. В отличие от дисульфидных форм CoA, до настоящего времени функционально и количественно не изученных, роль и уровень CoASH рассматривается как ключевые в интегративной функции митохондрий, в которой секвестрация CoASH, токсичность и перераспределение $\text{CoA} \leftrightarrow \text{ацил-CoA}$ приводит к драматическому изменению метаболизма в форме синдрома CASTOR (Coenzyme A sequestration, toxicity or redistribution).

Более расширенный характер носит неоднократно подтвержденное свойство биосинтеза CoA стабилизировать уровень и редокс-потенциал глутатиона. Различия в молярных внутриклеточных концентрациях CoA (до 0,15 мМ) и глутатиона (до 10 мМ) предполагают причастность феномена редокс-сигналирования, подобно тому как дисульфидные формы глутатиона проявляют деингибирующий эффект в отношении CoASH на пантотенаткиназе. Процесс редокс-сигналирования, опосредованный трансформацией $\text{CoASH} \leftrightarrow \text{CoASS}$, вероятно, присущ всем клеточным компартментам и участникам тиол-дисульфидного взаимодействия, но особенно выражен в соотношении SH- и SS-групп белков, степень окисления которых, очевидно, зависит от процесса иницирования биосинтеза CoA. Вероятным буфером в реализации этой функции последнего является образование CoA-SS-белкового комплекса (56 кДа) в цитозоле. Другой стороной этого процесса может быть сопряжение биосинтеза CoA и процесса глутатионилирования белков, что при введении пантотенатсодержащих предшественников кофермента обуславливает рост свободного глутатиона. По всей вероятности, помимо редокс-компонента, превносимого белками, глутатионом и другие участники формирования эффективного редокс-потенциала проявляют зависимость от CoA-

модулирующих эффектов, что проявляется в широком спектре фармакотерапевтических эффектов производных пантотеновой кислоты при окислительном стрессе, реперфузионно-реоксигенационном синдроме, нейродегенеративной патологии и др.

При синдроме нейроакантоцитоза (NA), в том числе пантотенаткиназо-ассоциированной нейродегенерации (PKAN), роль биосинтеза CoA может иметь патогенетическое значение, поскольку функционально полноценные эритроциты обладают способностью к биосинтезу 4'-фосфо-пантотеновой кислоты, а, в присутствии компонентов биосинтеза CoA, и самого кофермента. При этом защитные свойства при окислительном повреждении эритроцитарной мембраны выявлены только у пантетина, предшественника CoA, активной редокс-модулирующей субстанции в отношении E_h глутатиона эритроцитов.

Универсальное распространение CoA и производных пантотеновой кислоты в биологических структурах общеизвестно, но эволюционно описаны организмы с единственной формой витамина B₅—пантетинном с присущему этому соединению редокс-активностью. CoA-зависимый редокс-механизм, регулируемый природным антивитамином пантотеновой кислоты, выявлен в проростках растений. Возможно витаминный статус пантотеновой кислоты вносит свой вклад в поддержание редокс-баланса живых систем и соответствует ее универсальному распространению в растительном и животном мире.

Поддержано грантами БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185, Б13К-138.

CAN MODULATION OF CELL REDOX POTENTIAL BE A FUNCTION OF CoA BIOSYNTHETIC SYSTEM?

A.G. Moiseenok

Research and Practical Center on Food, NAS of Belarus; Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus

The intracellular ratio of coenzyme A fractions (CoA-SH, acetyl-CoA, acyl-CoA and, probably, disulfide coenzyme forms, e.g. CoAS-SCoA and CoA-S-S-glutathione) is a regulatory factor of not only CoA biosynthesis, but also of a great number of metabolic reactions via specific (coenzyme regulation), unspecific or mediated mechanisms. Probable participants of metabolic regulation can be also such CoA precursors as 4'-phosphopantetheine and dephospho-CoA which were identified in some tissues and showed nearly coenzyme activity, for example, in N-acetyl-transferase reaction. In contrast to the disulfide CoA forms, which have not been studied functionally and quantitatively, the role and level of CoASH are considered to be the key ones in the integral mitochondrial function in which CoASH sequestration, toxicity and

redistribution of CoA \leftrightarrow acyl-CoA cause dramatic metabolic changes as the CASTOR syndrome (coenzyme A sequestration, toxicity or redistribution).

The property of CoA biosynthesis to stabilize glutathione level and redox potential, which has been confirmed many times, is of a more extended character.

The differences in molar intracellular concentrations of CoA (up to 0.15 mM) and glutathione (up to 10 mM) suggest participation of redox signaling similar to the deinhibitory effect on CoASH on pantothenate kinase manifested by disulfide forms of glutathione. The process of redox signaling mediated by transformation of CoASH \leftrightarrow CoASS may be characteristic of all cellular compartments and participants of thiol disulfide interaction, but it is especially pronounced in respect to SH-and SS-groups of proteins, with the extent of oxidation depending on the initiation of CoA biosynthesis. Formation of CoA-SS-protein complex (56 kDa) in the cytosol may be a possible buffer in implementation of this function. Another feature of this process may be conjugation of CoA biosynthesis and protein glutathionylation, which stipulates increase in free glutathione after administration of pantothenate-containing coenzyme precursors. In addition to the redox component transferred by proteins and glutathione, other participants in formation of an effective redox potential can manifest dependence on CoA-modulating effects, which results in a wide range of pharmacotherapeutic effects of pantothenic acid derivatives under oxidative stress, reperfusion-reoxygenation syndrome, neurodegenerative pathology, etc.

In the syndrome of neuroacantocytosis (NA), including pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN), the role of CoA biosynthesis may be of a pathogenetic significance since erythrocytes with full functional value are capable of 4'-phosphopantothenic acid biosynthesis and biosynthesis of the coenzyme itself in the presence of CoA biosynthetic components. In this situation, only pantethine, CoA precursor and active redox-modulating substance in respect to E_h of erythrocyte glutathione, manifests protective properties under oxidative damage of the erythrocyte membrane.

The universal distribution of CoA and pantothenic acid derivatives in biological structures is well-known, but only organisms with the only form of vitamin B₁, pantethine that possesses redox-activity, have been described evolutionally. CoA-dependent redox mechanism regulated by the natural antivitamin of pantothenic acid was found in germs of plants. The vitamin status of pantothenic acid can contribute to maintenance of redox-balance in living systems and corresponds to its universal distribution in animal world and vegetable kindom.

The study was supported by the BRFBR-RFBR grants G10R-021, B13K-138.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОСИНТЕЗА CoA

А.Г. Мойсеенок, В.А. Гуринович, В.И. Резяпкин, Б.Ф. Дорофеев,

Г.А. Бадун, А.В. Лысенкова, В.М. Копелевич

*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь*

До 80-х годов существовало представление о стабильности внутриклеточного фактора кофермента А (CoA) как единственной биологически активной формы витамина и системы биосинтеза, исходя из регуляторных свойств ключевого фермента – пантотенаткиназы. Для детального изучения спектра предшественников CoA, присутствующих в тканях, процесса их транспорта и биотрансформации осуществлен синтез производных пантотеновой кислоты (РА): РА_{Na,Ca}, 4'-фосфо-РА, пантенола (PL), гомопантотеновой кислоты (НРА), пантетина (РТ), CoA с использованием [¹⁴C], [³²P]-предшественников, либо для получения [³H]соединений методом термической активации трития [1,2].

Установлено, что биотрансформация РА, фосфо-РА и РТ в печени РА-дефицитных животных происходит со скоростью РА>фосфо-РА>РТ, но фосфо-РА в короткие сроки (до 1ч) образует нуклеотидные производные и, в последующем, дефосфорилируется. Указанные радионуклиды накапливаются в цитозоле в форме РА-белкового комплекса, отличного от фосфопантетеинпротеидов. Идентифицирован лиганд комплекса как CoA-связывающий белок (56 кДа), аккумулирующий до 46% процентов радионуклида витамина в цитозоле. Возможность транспорта CoA через митохондриальные мембраны получила подтверждение в экспериментах с дисульфидной формой [³H]-CoA. Биотрансформация [³²P]-фосфо-[³H]-РА в печени мышей выявила (ВЭЖХ) присутствие меченых фосфо-РА, фосфопантетеина (фосфо-РН) и CoA, в котором соотношение ³²P/³H было выше, чем в фосфо-РН, что свидетельствовало о непосредственном внедрении ³²P-фосфата (через АТФ) в CoA.

В печени белых крыс, находящихся на сбалансированном или РА-дефицитном рационе на протяжении 5 или 10 сут и получающих [¹⁴C]-РАNa в качестве единственного источника витамина идентифицированы (ВЭЖХ) дефосфо-CoA (51-166% относительно фракции кофермента у контрольных животных и 17-26% у РА-дефицитных). Получены фармакокинетические параметры для [¹⁴C]-РАNa, фосфо-[¹⁴C]-РАNa, [³H]-РТ, [³H]-CoA, [¹⁴C]-PL. Установлено, что все радионуклиды (кроме CoA) интенсивно всасываются из желудочно-кишечного тракта и трансформируются в ткани с биодоступностью 61-85% и периодом полувыведения от 0,5 ч (CoA) до 22 ч (РТ). Для препарата CoA предпочтителен подкожный и внутривенный способ назначения. Биотрансформация радионуклидов осуществлялась преимущественно в печени, а элиминация (как и метаболитов) через почки. Эти данные обосновывают дальнейшее доклиническое исследование

субстанций фосфо-РА и дисульфидной формы СоА как потенциальных лекарственных средств.

Литература

1. Бадун Г.А. Метод термической активации как универсальный способ получения меченых соединений // Биохимия, фармакология и клиническое применение пантотеновой кислоты (под ред. чл.-корр. НАН Беларуси А.Г. Мойсеенка). Сборник научных статей. Гродно, 2003. С. 9-14.

2. Копелевич В.М. Синтез и свойства биологически активных производных кофермента А и гамма-аминомасляной кислоты: дис. на соискание ученой степени доктора химических наук: 07.05.91 / Копелевич В.М.. – Москва, 1991. – 56 л.

3. Лысенкова А.В. Синтез серу- и фосфоросодержащих производных пантотеновой кислоты: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. хим. наук: 11.05.79 / Лысенкова А.В. Технологический институт пищевой промышленности – Москва, 1979. – 25 с.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б10Р-135.

RADIONUCLIDE STUDIES OF CoA BIOSYNTHESIS

A.G. Moiseenok, V.A. Gurinovich, V.I. Rezyapkin, B.F. Dorofeyev, G.A.

Badun, A.V. Lysenkova, V.M. Kopelevich

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus,
Grodno, Belarus*

From the regulatory properties of the key enzyme, pantothenate kinase, a concept was put forward of the stability of the intracellular factor, coenzyme A (CoA), as a single biologically active form of the vitamin and the biosynthetic system. This concept had existed till the 1980s. For thorough examination of the range of CoA precursors occurring in tissues and the process of their transport and biotransformation, we synthesized the following derivatives of pantothenic acid (PA): PA_{Na,Ca}, 4'-phospho-PA, panthenol (PL), homopantothenic acid (HPA), pantethine (PT) and CoA using [¹⁴C], [³²P] precursors which can also be applied to produce [³H] compounds by tritium thermal activation [1,2].

It was found that biotransformation of PA, dephospho-PA and PT in the liver of PA-deficient animals occurred at a rate of PA-phospho-PA>PT, but within short periods (up to 1 h) phospho-PA formed nucleotide derivatives and was subsequently dephosphorylated. The above radionuclides accumulated in the cytosol as a Pa-protein complex that was distinguished from phosphopantetheine proteides. A ligand of the complex was identified as a CoA-binding protein (56 kDa) accumulating up to 46% of the vitamin radionuclide in the cytosol. The feasibility of CoA transport through mitochondrial membranes was confirmed in experiments with the disulfide form of [³H]-CoA. The biotransformation of [³²P]-

phospho-[³H] in the mouse liver revealed (HPLC) the presence of labeled phospho-PA, phospho-pantetheine (phospho-PN) and CoA in which the ³²P/³H ratio was higher than in phospho-PN, which indicated direct introduction of ³²P-phosphate (via ATP) into CoA.

HPLC was used to reveal dephospho-CoA (51-166% compared to the coenzyme fraction in control rats and 17-26% in PA deficient rats) in the liver of albino rats fed either on a balanced diet or on a PA-deficient diet during 5 or 10 days and receiving [¹⁴C]-PANa as the single vitamin source. Pharmacokinetic parameters were obtained for [¹⁴C]-PANa, phospho- [¹⁴C]-PANa, [³H]-PT, [³H]-CoA and [¹⁴C]-PL. It was found that all the radionuclides (except for CoA) were intensively absorbed from the gastro-intestinal tract and were transformed in tissue with the bioavailability of 61-85% and the half-life from 0.5 h (CoA) to 22 h (PT). For the CoA preparation, subcutaneous and intravenous injections were more preferable. Radionuclide biotransformation occurred mainly in the liver, whereas elimination of them and metabolites- through the kidneys. These findings substantiate further preclinical studies of phospho-PA substances and the disulfide CoA form as potential pharmaceuticals.

The study was supported by the BRFB-RFB grant N B10R-135.

References

1. Badun G.A. Method of thermal activation as a universal method to produce labeled compounds// Biochemistry, pharmacology and clinical application of pantothenic acid (Ed. A.G. Moiseenok, corresponding member of the NAS of Belarus). Proceedings. Grodno, 2003. P.9-14.
2. Kopelevich V.M. Synthesis and properties of biologically active derivatives of coenzyme A and gamma-aminobutyric acid. Dissertation to obtain Doctor's degree in Chemistry: 07. 05.91/ Kopelevich V.M. –Moscow, 1991.- 56 p.
3. Lysenkova A.V. Synthesis of thiol- and phosphor-containing derivatives of pantothenic acid. Dissertation to obtain Candidate's degree in Chemistry; 11.05.79/ Lysenkova A.V. Technological Institute of Food Industry – Moscow, 1979. - 25 p.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЯ CoA ЛЕЙКОЦИТОВ НАЗНАЧЕНИЕМ D-ПАНТОТЕНАТА КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Е.А. Мойсеёнок¹, Е.А. Цвербаум², В.Н.Петров²

¹Гродненский государственный медицинский университет, ²Иркутский медицинский университет

Осуществлен ретроспективный анализ эффективности применения пантотената кальция (ПКСа) в комплексной дезинтоксикационной терапии алкоголизма, используемого в клиниках психиатрии и наркологии г. Иркутска и г. Гродно. У части больных исследовался уровень CoA в лейкоцитах, выделенных из венозной крови, ферментативным методом с N-ацетилтрансферазой (А.Г. Мойсеёнок, 1979) и во всех случаях наблюдалась глубокое падение уровня CoA относительно здоровых лиц. После однократного назначения внутрь или внутримышечно 100-200 мг ПКСа у больных с абстинентным синдромом (АС) выявлен 2-кратный рост уровня кофермента, но у больных с делирием (Д) положительная динамика была только после назначения 400 мг и отмечена через 78 ч. Курсовое введение (10 сут) ПКСа больных с АС (курсовая доза 4,0 г) или внутримышечно больным с Д (курсовая доза 4-8 г) стабилизировало уровень CoA лейкоцитов и повышало эффективность дезинтоксикационной и последующей противоалкогольной терапии.

LEUKOCYTE CoA LEVEL RECOVERY BY ADMINISTRATION OF CALCIUM D-PANTOTHENATE IN PATIENTS WITH ALCOHOLISM

Е.А. Moiseenok¹, Е.А. Tsverbaum², V.N. Petrov²

¹Grodno State Medical University, ²Irkutsk State Medical University

A retrospective analysis was carried out of the efficacy of calcium pantothenate (CaPan) administration in complex detoxication therapy of alcoholic patients used in the clinics of Psychiatry and Narcology in Irkutsk and Grodno. Some patients were studied for CoA levels in leukocytes isolated from venous blood by enzymatic method with N-acetyltransferase (A.G. Moiseenok, 1979) and in all cases a sharp fall in CoA levels was detected in relation to healthy individuals. After a single oral or intramuscular administration of 100-200 mg CaPan in patients with the withdrawal syndrome (AS), a 2-fold increase in the co-enzyme level was revealed, but in patients with delirium (D) a positive dynamics was only after administration of 400 mg and was detected after 78 hours. A course of CaPan oral administration (10 days) in patients with AS (at a dose of 4.0 g) or intramuscularly in patients with D (4-8 g) stabilized leukocyte CoA level and increased the effectiveness of detoxication therapy and subsequent anti-alcohol therapy.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.Е. Нарута, В.В. Садовничий, В.У. Буко

*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь; e-mail: naruta@list.ru*

Актуальность проведенных нами исследований определяется значительной распространённостью гиперлипидемических состояний среди населения Беларуси, что обусловлено, в первую очередь, нарушениями метаболизма, связанными с особенностями питания, социальными и экологическими факторами. Нами проведены исследования потенциальной гиполипидемической эффективности некоторых производных пантотеновой кислоты (фосфопантотенат, пантетин, пантенол) в условиях острого или хронического липидного дисбаланса у крыс. Результаты, полученные в моделях с острой экспериментальной гиперлипидемией у крыс, индуцированной детергентом Тритон WR-1339, продемонстрировали выраженную липидпонижающую способность этих соединений и явилось основанием для дальнейшего изучения их эффективности в условиях алиментарного ожирения. Курсовое введение препаратов тучным крысам тормозило прирост массы тела, снижая при этом содержание липидов в сыворотке, печени и жировой ткани, главным образом за счет триглицеридов и холестерина, и нормализуя показатели липид-транспортной системы крови (например, повышая уровень антиатерогенных липопротеинов). Показано, что гиполипидемическое действие изучаемых препаратов связано с активацией липолитических ферментов сыворотки и жировой ткани, что обусловливается снижением концентрации инсулина в крови. При этом процессы липолиза преобладали над процессами липогенеза. Также, наблюдалась интенсификация процессов окислительного фосфорилирования пирувата и карнитиновых эфиров жирных кислот, а также повышение активности карнитинпальмитоилтрансферазы I. Исследуемые соединения способствовали преимущественному использованию жирных кислот митохондриями печени в качестве энергетических субстратов. Наиболее эффективным среди изучавшихся соединений является, по нашему мнению, пантенол.

HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY OF PANTOTHENIC ACID DERIVATIVES

E.E. Naruta, V.V. Sadovnichij, V.U. Buko

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus,
Grodno, Belarus; e-mail: naruta@list.ru*

The topicality of our assays is connected with a wide distribution of hyperlipidemic states among the population of Belarus, and it is explained, first of all, by metabolic disturbances which are related to specificity of nutrition, social and ecology factors. We studied the potential hypolipidemic activity of some pantothenic acid derivatives (phosphopantothenate, pantothenol, panthenol) in acute or chronic lipid disbalance in rats. The results from models on acute hyperlipidemia induced by the detergent Triton WR-1339 demonstrated clear lipid-lowering ability of assayed substances and so we decided to apply it in alimentary obesity. Course treatment with the preparations studied inhibited growth of body weight in obese rats, increased amounts of lipids in serum, liver and adipose tissues, mainly due to triglycerides and cholesterol. Parameters of the blood lipid-transport system were normalized too (for example, rising the level of anti-atherogenic lipoproteins). It was shown that hypolipidemic activity of the substances was related to activation of lipolytic enzymes of serum and adipose tissue and it stipulated decreasing of serum insulin concentration. At the same time lipolysis prevailed on lipogenesis. In addition, intensification of oxidative phosphorylation of pyruvate and carnitine ethers of fatty acids was noticed. The substances studied contributed to preparable using of fatty acids by mitochondria as energy substrates. We believe panthenol to be more effective among the substances examined.

РАЗЛИЧИЕ В УРОВНЯХ ФРАКЦИЙ CoA СТРУКТУР ЦНС АУТБРЕДНЫХ И ИНБРЕДНЫХ БЕЛЫХ КРЫС

С.Н. Омелянчик

*ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь*

Исследование уровня кофермента А (CoA) приобретает важное значение в нейрехимии в связи с доказательством CoA-зависимых механизмов нейропротекции и нейродегенерации, участием системы биосинтеза кофермента в поддержании антиоксидантного потенциала и стабильности нейрональных мембран. Распространенные методы ВЭЖХ изучения системы CoA в ЦНС имеют определенные ограничения из-за низкого содержания фракций CoA в нейроструктурах, латентностью их

биотрансформации в процессе выделения, необходимостью адаптации аналитической процедуры и особенностям пробоподготовки.

Оптимальным решением исследования общего CoA (t-CoA), кислоторастворимого CoA (AS-CoA), короткоцепочечных и длинноцепочечных ацил-CoA (acyl-CoA) является применение фосфотрансацетилазной реакции после соответствующего щелочного или кислотного гидролиза гомогенатов нейроструктур (С.Н. Омелянчик, 1984). Арсенолиз ацетилфосфата осуществляли в стандартном варианте на протяжении 20 ч при 4°C в циклической системе, содержащей фосфотрансацетилазу, ацетилфосфат, арсенатный буфер (D. McDongal, R. Dargar, 1979). Препарат фосфотрансацетилазы получали из культуры клеток *E. coli* 113-3 в строго стандартных условиях (Y. Abiko, T. Suzuki, M. Shimizu, 1967). В эксперименте использовали аутбредных белых крыс (AR) линии Wistar CLR WI:WUBR и инбредных крыс (IR) линии SHR, характеризующихся нарушениями холинергической нейротрансмиссии (С. Hernandez, H. Hoifodt, A. Terry, 2003).

Контрольные исследования печени подопытных животных выявили существенные различия: у IR уровень t-CoA, AS-CoA, acyl-CoA оказался существенно выше, при этом содержание CoA-SH составило 153 ± 5 нмоль/г влажной ткани, по сравнению со 141 ± 4 нмоль/г у AR ($p < 0,1$). Содержание фракций CoA в ткани больших полушарий мозга у AR и IR не различалось: AS-CoA – 83 ± 6 и 91 ± 7 нмоль/г, acyl-CoA – 41 ± 2 и 45 ± 4 нмоль/г, CoA-SH – 42 ± 3 и 46 ± 3 нмоль/г, соответственно. В гиппокампе аналогичные уровни составили: AS-CoA – 101 ± 6 и 115 ± 7 , acyl-CoA – 47 ± 3 и 50 ± 4 , CoA-SH – 54 ± 3 и 65 ± 4 ($p < 0,05$) нмоль/г; в базальных ганглиях: AS-CoA – 97 ± 6 и 118 ± 8 ($p < 0,1$), acyl-CoA – 46 ± 3 и 53 ± 4 , CoA-SH – 51 ± 4 и 65 ± 5 ($p < 0,05$) нмоль/г; в стволе головного мозга: AS-CoA – 85 ± 6 и 109 ± 7 ($p < 0,05$), acyl-CoA – 42 ± 3 и 51 ± 4 ($p < 0,1$), CoA-SH – 43 ± 3 и 58 ± 5 ($p < 0,05$) нмоль/г. Показатель t-CoA в гиппокампе составил 124 ± 7 (AR) и 141 ± 6 (IR), а длинноцепочечных acyl-CoA – 23 ± 2 и 26 ± 3 нмоль/г, соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют, что в структурах ЦНС животных с холинодефицитом (IR) уровень CoA-SH существенно выше, что предполагает участие CoA-зависимых реакций в механизмах стабилизации холинергической нейротрансмиссии в условиях холинодефицита.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б12Р-185.

DIFFERENCES IN THE LEVEL OF FRACTIONS OF CNS CoA STRUCTURES OF OUTBRED AND INBRED ALBINO RATS

S.N. Omelyanchik

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus,
Grodno, Belarus*

Studies on the coenzyme A (CoA) levels are acquiring great significance in neurochemistry in relation to the proof for the existence of CoA-dependent neuroprotection and neurodegeneration mechanisms and involvement of the coenzyme biosynthetic system in maintaining the antioxidant potential and stability of neuronal membranes. The standard HPLC methods for studying the CoA system in the CNS have certain limitations due to low content of CoA fractions in neurostructures, their latent biotransformation during isolation and necessity for adaptation of the analytic procedure and specificities of sample preparation.

The optimal solution for assays for total CoA (t-CoA), acid-soluble CoA (AS-CoA), as well as short-chain and long-chain acyl-CoA is application of the phosphotransacetylase reaction after the corresponding alkaline or acid hydrolysis of neurostructure homogenates (S.N. Omelyanchik, 1984). Acetyl phosphate arsenolysis was performed by a standard procedure at 4°C during 20 h in a cyclic system containing phosphotransacetylase, acetyl phosphate and arsenate buffer (D.Mc.Dongal, R.Dargar, 1979). The preparation of phosphotransacetylase was obtained from E.coli 113-3 cell culture under strictly standard conditions (Y.Abiko, T.Suzuki, M. Shimizu, 1967). Wistar CLR WI:WUBR outbred (AR) albino rats and SHR inbred (IR) rats that had disturbances in cholinergic neurotransmission (C.Hernandez, H.Hoifodt, A.Terry, 2003) were used in the experiment.

The control examination of the experimental rat liver showed considerable differences: IR had much higher levels of t-CoA, AS-CoA and acyl-CoA, with the CoA-SH content being 153 ± 5 nmol/g wet tissue compared to 141 ± 4 nmol/g in AR ($p < 0.1$). The content of CoA fractions in the brain large hemisphere fraction did not differ in AR and IR: AS CoA amounted to 83 ± 6 and 91 ± 7 nmol/g, acyl-CoA – to 41 ± 2 and 45 ± 4 nmol/g, whereas CoASH - to 42 ± 3 and 46 ± 3 nmol/g, respectively.

Similar levels in the hippocamp were: 101 ± 6 and 115 ± 7 for AS-CoA, 47 ± 3 and 50 ± 4 for acyl-CoA, 54 ± 3 and 65 ± 4 for CoA-SH ($p < 0.05$) nmol/g. The basal ganglia showed 97 ± 6 and 118 ± 8 (AS-CoA, $p < 0.1$), 46 ± 3 and 53 ± 4 (acyl-CoA), 51 ± 4 and 65 ± 5 (CoA-SH) ($p < 0.05$) nmol/g. The brain stem demonstrated 85 ± 6 and 109 ± 7 (AS-CoA) ($p < 0.05$), 42 ± 3 and 51 ± 4 (acyl-CoA) ($p < 0.1$), 43 ± 3 and 58 ± 5 (CoA-SH) ($p < 0.05$) nmol/g. The hippocamp t-CoA were 124 ± 7 (AR) and 141 ± 6 (IR) and long-chain acyl-CoA were 23 ± 2 and 26 ± 3 nmol/g, respectively.

The results obtained indicate that choline-deficient animals (IR) had much higher CoA-SH levels, which suggests participation of CoA-dependent reactions

in the mechanisms of stabilization of cholinergic neurotransmission under choline deficiency.

The study was supported by the BRFBR-RFBR grant N B12R-185.

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ БИОСИНТЕЗА CoA В ЛЕЙКОЦИТАХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С.Н. Омелянчик¹, Я.Я. Гордеев², А.Г. Мойсеёнок¹

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», ²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Исследование CoA в лейкоцитах было предложено А.Г. Мойсеёнком, М.А. Рыбалко, Е. Цвербаум, В.Н. Петровым в 1978 г. для выявления степени недостаточности пантотеновой кислоты (ПАК) у больных алкоголизмом (А.С. СССР №1040412). В последующем метод был использован как тест-система для эффективности применения пантотената кальция и пантетина у больных с алкогольным делирием и абстинентным синдромом.

Указанный метод получил свое развитие в модификации С.Н. Омелянчик, использовавшей анализ CoA и фосфотрансацетилазо-реагирующих ацил-CoA в ферментативной системе циклического превращения ацетилфосфата и его определения в форме ацетилгидроксановой кислоты (С.Н. Омелянчик, 1984). Метод устойчиво воспроизводим при выделении не менее 5 млн. лейкоцитов из периферической крови (обычно 5 млн.). Одновременно нами исследовалась активность пантотенаткиназы в лейколизате обследуемых лиц радиометрическим методом (по наработке 4'-фосфо-[¹⁴C]-ПАК и ее изолированию на колонке с ДЕАЕ-сефадексом А-25). Обследовано 30 больных, находящихся на лечении в неврологическом (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) и психиатрическом (сосудистая и смешанные формы деменции) стационаре, а также 10 практически здоровых лиц.

Установлено, что содержание CoA в лейкоцитах крови больных рассеянным склерозом практически не претерпело существенных изменений по сравнению со здоровыми лицами ($0,095 \pm 0,008$ и $0,106 \pm 0,008$ нмоль·10⁻⁶ лейкоцитов, соответственно). У больных с сосудистой деменцией установлено достоверное снижение ($0,076 \pm 0,006$) исследуемого показателя. Еще более глубокое уменьшение уровня CoA лейкоцитов выявлено у больных при деменции сочетанного генеза и болезни Альцгеймера и Паркинсона ($0,064 \pm 0,012$ и $0,061 \pm 0,009$ нмоль·10⁻⁶ лейкоцитов).

У больных с нейродегенеративной патологией наблюдалось существенное падение активности пантотенаткиназы в лейкоцитах крови (с $0,80 \pm 0,22$ до $0,39 \pm 0,36$ нмоль·ч⁻¹·мг⁻¹ белка).

Исследование этих показателей в неврологической практике может иметь диагностическое значение и открывает возможность дальнейшего использования в качестве этиопатогенетического теста при синдромах нейродегенерации с генетическим дефектом ПАК-киназы и контроля эффективности терапии препаратами пантотеновой кислоты.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Г10Р-021.

STUDIES OF THE CoA BIOSYNTHETIC SYSTEM IN LEUCOCYTES IN DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM

S.N. Omelyanchik¹, Ya.Ya. Gordeyev², A.G. Moiseenok¹

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus;* ²*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

Research into leukocyte CoA was suggested by A.G. Moiseenok, M.A. Rybalko, Ye. Tsverbaum and V.N. Petrov in 1978 to reveal the extent of pantothenic acid deficiency (PA) in alcoholic patients (USSR author's certificate

No 1040412). Subsequently this method was used as a test system for efficiency of calcium pantothenate and pantethine application in patients with delirium tremens and the alcohol withdrawal syndrome.

The method was developed in a modification of Dr. S.N. Omelyanchik who used assays for CoA and phosphotransacetylase-reacting acyls-CoA in the enzymatic system of cyclic conversion of acetyl phosphate and its determination as acetyl hydroxanic acid (S.N. Omelyanchik, 1984). The method is reproducible in isolation of not less than 5 millions of leukocytes from peripheral blood (generally 5 millions). Simultaneously we studied pantothenate kinase activity in the leukolysate of the patients examined by the radiometric method (according to 4'-phospho-[¹⁴C]-Pa production and isolation on a DEAE-Sephadex A-25 column). We examined 30 patients treated in neurologic (multiple sclerosis, Parkinson's disease) and psychiatric (vascular dementia and its mixed forms) hospitals as well as 10 healthy subjects.

It was found that the content of CoA in blood leukocytes of patients with multiple sclerosis was essentially unchanged as compared to healthy subjects (0.095 ± 0.008 and 0.106 ± 0.008 nmol 10^{-6} leukocytes, respectively). The patients with vascular dementia showed a significant decrease (0.076 ± 0.006) of the index studied. Even more profound decrease of leukocyte CoA level was found in patients with dementia of combined genesis and Alzheimer's and Parkinson's diseases (0.064 ± 0.012 and 0.061 ± 0.009 nmol 10^{-6} leukocytes).

Patients with neurodegenerative pathology had a significant decrease of pantothenate kinase activity in blood leukocytes (from 0.80 ± 0.22 to 0.39 ± 0.36 nmol h⁻¹ mg⁻¹ protein).

Examination of these indices in neurologic practice may be of diagnostic value and can be subsequently used for an etiopathogenetic test in neurodegeneration syndromes with the genetic Pa-kinase defect and for control of efficacy of treatment with pantothenic acid drugs.

The study was supported by the BRFB-RFBR grant N G10R-021.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА АЦЕТИЛХОЛИНА В СИНАПТОСОМАХ,
ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ МОЗГА КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ТИАМИНОМ

Ю.М. Пархоменко, Г.В. Донченко, З.С. Протасова

Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев, Украина

Согласно современным представлениям, в нервных клетках синтез АХ регулируется поставкой ацетильного компонента, преимущественным источником которого является глюкоза и (или) пируват. Окисление пирувата с образованием ацетил-СоА осуществляется мультиэнзимным пируватдегидрогеназным комплексом (ПДК), коферментом первого энзима которого является тиаминдифосфат (ТДФ). Принято считать, что нарушение холинэргической передачи при недостаточности тиамина обусловлено снижением активности ПДК и соответственно, синтеза АХ, в результате дефицита ТДФ как кофермента. Наши исследования, выполненные на синаптосомах, изолированных из мозга нормальных крыс и крыс с алиментарным В₁-авитаминозом, свидетельствуют о том, что регулирующее действие тиамина на синтез АХ опосредуется некоферментным регулирующим действием тиаминфосфатов (ТДФ и тиаминтрифосфата) на активность регуляторных энзимов ПДК и не связано с коэнзимной ролью ТДФ. Этот вывод подтверждается экспериментами с окситиамином, действие которого на активность ПДК и синтез АХ в синаптосомах, изолированных из мозга нормальных и В₁-дефицитных крыс, аналогично действию тиамина.

ACETYLCHOLINE SYNTHESIS REGULATION IN SYNAPTOSOMES, ISOLATED FROM THE BRAIN OF RATS WITH DIFFERENT STATUS OF THIAMINE

Yu.M. Parkhomenko, G.V. Donchenko, Z.S. Protasova
A.V. Palladin Institute of Biochemistry NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

According to modern presentations, synthesis of acetyl choline (ACh) in nervous cells is regulated with supplying of an acetyl component, the primary source of which is glucose and (or) pyruvate. Oxidation of pyruvate with formation of acetyl-CoA is carried out with a multienzyme pyruvate dehydrogenase complex (PDC), the coenzyme of the first enzyme of which is thiamine diphosphate (ThDP). It is considered that damage of cholinergic transmission at a failure of thiamine is caused by decrease in PDC activity and respectively, synthesis ACh, as a result of deficiency of ThDP as coenzyme. Our researches conducted on synaptosomes, isolated from a brain of the normal rats and rats with alimentary B1 avitaminosis, testify that regulatory action of thiamine on synthesis of ACh is mediated by noncoenzyme controlling action of thiamine phosphates (ThDP and thiamine triphosphate) on activity of the regulatory enzymes of PDC and is not deal with a coenzyme role of ThDP. This conclusion is confirmed by experiments with the oxythiamine, which action on activity of PDC and ACh synthesis in synaptosomes, isolated from a brain of normal rats and rats with B1 avitaminosis, is similar to thiamine action.

ИЗУЧЕНИЕ КАТАБОЛИЗМА КоА В КРОВИ ЛЮДЕЙ И ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

С.А. Петров

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
Одесса, Украина*

Биосинтез КоА в органах и тканях изучены достаточно подробно, в то время как исследования катаболизма этого кофермента носят фрагментарный характер. Роль крови и ее форменных элементов в данном процессе почти не исследована. Внутреннее введение КоА людям – добровольцам приводила к быстрому распаду этого кофермента с образованием пантетин-содержащих фрагментов. При исследовании распада КоА в плазме крови крыс и суспензии эритроцитов установлено образование дефосфо-КоА, фосфопантетеина и пантетина. Этот процесс более интенсивно происходит в суспензии эритроцитов. Деградация КоА происходит, по-видимому, на мембранах эритроцитов, что подтверждается исследованиями на фрагментах эритроцитарных мембран.

STUDY OF CATABOLISM OF CoA IN BLOOD OF HUMANS AND LABORATORY ANIMALS

S.A. Petrov

*Odessa National Mechnikov University,
Odessa, Ukraine*

The biosynthesis of CoA in organs and tissues has been studied in sufficient detail, while research into catabolism of this coenzyme is of a fragmentary character. The role of blood and its cell elements in this process has been little investigated. The intravenous injection of CoA to volunteers caused rapid disintegration of this coenzyme with formation of pantethine-contained fragments. The studies on CoA disintegration in rat blood plasma and erythrocyte suspension indicated formation of dephospho-CoA, phosphopantetheine and pantetheine. Degradation of CoA takes place, presumably, on the membranes of erythrocytes, which was confirmed by research into the fragments of membranes of erythrocytes.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ГИПОКСИИ ЗАМКНУТОГО ПРОСТРАНСТВА

С.А. Петров

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
Одесса, Украина*

В наших предыдущих работах было показано, что гипоксия вызывает существенные сдвиги в обмене и распределении в организме тиамин, липоевой и никотиновой кислоты. В данном исследовании выбрана модель гипоксии замкнутого пространства (ГЗП) при которой действующими являются несколько факторов: собственно гипоксия, гиперкапния и гипертермия. Результаты исследования свидетельствуют, что ГЗП вызывает существенное снижение уровня пантотеновой кислоты (ПАК) в печени, тонком кишечнике и сердце. В меньшей степени этот эффект наблюдается в крови. При создании ГЗП у животных, которым за 30 минут до опыта вводили ПАК, отчетливое снижение уровня этого витамина наблюдалось только в почках, мозге и тонком кишечнике. При этом уровень ПАК в крови существенно повышался. Полученные результаты свидетельствуют о существовании принципиальных различий в распределении эндогенной и экзогенной ПАК при действии ГЗП.

DISTRIBUTION OF PANTOTHENIC ACID IN THE ORGANISM IN HYPOXIA OF RESERVED SPACE

S.A. Petrov

*Odessa National Mechnikov University,
Odessa, Ukraine*

It was shown in our previous works, that hypoxia causes substantial changes in metabolism and distribution in the organism of thiamine, lipoic and nicotinic acids. In this research a model of hypoxia of reserved space (HRS), was chosen in which operating are a few factors: hypoxia proper, hypercapnia and hyperthermia. Research results indicate that HRS causes a substantial decline of level of pantothenic acid (PaA) in the liver, small intestines and heart. To a lesser degree this effect is observed in the blood. In provoking HRS in animals that were injected with PaA 30 min prior to the experiment a distinct decrease in the concentration of this vitamin was observed only in the blood, brain and small intestines. In this situation, the blood PaA level rose significantly. The results obtained indicate the existence of fundamental distinctions in distribution of endogenous and exogenous PaA under the action of HRS.

РЕДОКС-МОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФОСФОПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ АЛЮМИНИЕВОЙ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Т.А. Пеховская¹, И.Н. Катковская¹, А.А. Шевалье¹, С.Н. Омелянчик¹,
В.С. Слыщенко²

*ІГП «Інститут біохімії біологічно активних сполучень НАН
Беларусі», ²Гродненский государственный университет им. Я. Купалы,
Гродно, Беларусь*

В эксперименте использованы 50 половозрелых крыс-самок линии Wistar CLR:(WI)WUBR, отдельным группам которых двукратно вводили хлористый алюминий в дозе 190 мг/кг и (или) за 24 ч до декапитации липополисахарид *E. coli* (ЛПС) производства Sigma (L2630) в дозе 500 мкг/кг. Параллельно дополнительным группам животных с интоксикацией вводили кальциевую соль 4'-фосфопантотеновой кислоты (ФПК), в течение 10 дней до декапитации. Исследовали показатели системы глутатиона и редокс-статуса белков печени, развитие окислительного стресса (ОС). Суммарный показатель ОС (диметил-р-фенилендиамин-реагирующие продукты), диеновые конъюгаты и уровень тиобарбитурат-реагирующих продуктов (ТБК-РП) плазмы крови оказались увеличенными во всех 4-х опытных группах. Однако уровень кетотриеновых конъюгатов и, частично, тирозин-содержащих продуктов плазмы крови оказался нормальным в

группах с назначением ФПК. В эритроцитах содержание ТБК-РП существенно не изменялось, но уровень восстановленного глутатиона (GSH) возрастал в группе ФПК+ЛПС. Сорбция красителя нильского голубого, как показателя проницаемости эритроцитарной мембраны, также снижалась под воздействием ФПК, как и активность t-BOOH-метаболизирующей глутатионпероксидазы.

На фоне низкой активности глутатионредуктазы, уровня общего GSH и соотношения GSH/GSSG у животных с введением ЛПС, предварительное назначение ФПК восстанавливало уровень GSH, GSH/GSSG и общего GSH печени с изменением редокс-потенциала глутатиона от $-267,9$ до $-275,1$ мВ (при $-279,5$ мВ у крыс контрольной группы). Это соответствовало максимальному росту соотношения SH-/-SS- групп белков и соотношения белковых и небелковых SH-групп в печени.

Поддержано грантом БРФФИ-РФФИ № Б10Р-135.

REDOX-MODULATING ACTIVITY OF PHOSPHOPANTOTHENIC ACID PREPARATION IN ALUMINIUM AND ENDOGENOUS INTOXICATION

Pekhovskaya T.A.¹, Katkovskaya I.N.¹, Shevalye A.A.¹, Omelyanchik S.N.¹, Slyshenkov V.S.²

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus*

²*Ya.Kupala State University of Grodno, Grodno, Belarus*

Fifty adult Wistar CLR:WUBR female rats were used in the experiment. Twenty-four hours before decapitation, some groups of these rats were injected with aluminium chloride (190 mg/kg) and/or E. coli liposaccharide (LPS, Sigma, L2630, 500 µg/kg). At the same time intoxicated animals were supplementary injected with calcium salt of 4'-phosphopantothenic acid (PPa) over 10 days before the decapitation. We studied indices of the glutathione system and redox state of liver proteins as well as development of oxidative stress (OS). The total index of OS (dimethyl-p-phenylenediamine-reacting substances), diene conjugates and the levels of thiobarbiturate-reacting substances (TBARS) in the blood plasma turned out to be increased in all the four experimental groups. However, the levels of ketotriene conjugates and partially of blood plasma tyrosine-containing products turned out to be normal in PPa-treated groups. Erythrocytes had essentially unchanged TBARS content, but the level of reduced glutathione (GSH) increased in the PPa+LPS group. The sorption of the Nile blue dye as an index of erythrocyte membrane permeability was also decreased under the action of PPa along with the activity of t-BOOH-metabolizing glutathione peroxidase.

Along with the low activity of glutathione reductase, total CoA level and the GSH/GSSG ratio, the LPS-intoxicated PPa- pretreated animals had recovered

liver GSH level, GSH/GSSG and total GSH and changed glutathione redox potential from -267.9 to -275.1 mV (with -279.5 mV in control rats). This corresponded to a maximum increase in the SH-/-SS in protein groups and the ratio of liver protein and non-protein SH- groups.

The study was supported by the BRFBR-RFBR grant N B10R-135.

ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.В. Пономарев

*Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь*

Несмотря на ряд научных открытий сделанных во второй половине XX века, этиология и ряд вопросов патогенеза всех нейродегенераций остаются до конца не ясными. В настоящее время большинство исследователей придерживаются глутаматэргической теории нейродегенеративного процесса, однако наряду с ней также обсуждается роль пантотенатов и кофермента А (CoA) в развитии этой патологии. Среди всех нейродегенераций наибольшее значение нарушение обмена пантотеновой кислоты играет в развитии болезни Галлервордена – Шпатца (БГШ) и нейроакантоцитоза (НА).

БГШ – наследственное дегенеративное заболевание нервной системы связанное с накоплением железа в базальных ганглиях. Zhou et al. (2001) впервые выявили множественные (более 50) мутации гена пантотенаткиназы, расположенного на коротком плече 20-й хромосомы в локусе 20p12.3 –p13, который является регуляторным ферментом биосинтеза CoA, катализирующего фосфорилирование пантотената, N-пантотеноилцистеина и пантетеина. Патологический ген приводит к снижению выработки данного фермента, что сопровождается избыточным накоплением цистеина в базальных ганглиях (Gregory A. et al., 2009). Цистеин в свою очередь связывает ионы железа, формируя устойчивые комплексы, разрушающие нейрональные протеины. В результате индуцируются реакции перекисного окисления с образованием свободных радикалов, способствуя апоптозу нейронов базальных ганглиев. Особенностью патогенеза БГШ является тот факт, что общий (системный) обмен железа при данном заболевании не нарушен.

Нейроакантоцитоз (НА) – полиморфная группа генетически детерминированных заболеваний, которые характеризуются деформацией эритроцитов с появлением акантоцитов в периферической крови и прогрессирующей дегенерацией базальных ганглиев. В ней выделяют две подгруппы: «чистый» НА и НА связанный с обменом липопротеина. К

«чистому» относят хорею-акантоцитоз, синдром МакЛеода и «пантотенаткиназную» нейродегенерацию. НА связанный с обменом липопротеина включает абетаполипротеинемию (синдром Бассена-Корнцвейга), семейную гипобетаполипротеинемию и ряд более редких форм.

В неврологических отделениях 5-й клинической больницы г. Минска накоплен значительный опыт по диагностике и лечению свыше 1000 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями в том числе БГШ и НА. С учетом особенностей патогенеза этой патологии считаем перспективными направлениями в их терапии использование лекарственных форм пантотеновой кислоты (витамин B5).

PANTOTHENIC ACID, IN THE PATHOGENESIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

V.V. Ponomarev

Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Despite a number of scientific discoveries made during the second half of the XX century, the etiology and pathogenesis of a number of neurodegeneration are not fully clear. Currently, most researchers adhere to the glutamatergic theory of neurodegenerative process, but along with the role of pantothenate and coenzyme A (CoA) in the development of this pathology is also discussed. Among all the neurodegenerations the metabolism of pantothenic acid plays the greatest role in the development of the Hallervorden-Spatz disease (HSD) and neuroacanthocytosis (NA).

HSD - a hereditary degenerative disease of the nervous system associated with accumulation of iron in basal ganglia. Zhou et al. (2001) first revealed multiple (50) pantothenate kinase mutation located on the short arm of chromosome 20 locus 20p12.3-p13 which is a regulatory enzyme of CoA biosynthesis that catalyzes the phosphorylation of pantothenate, N-pantothenoylcysteine and pantetheine. Pathological gene leads to reduced production of the enzyme accompanied by excessive accumulation of cysteine in the basal ganglia (Gregory A. et al., 2009). Cysteine in turn binds the iron ions, forming stable complexes destroying neuronal proteins. As a result the peroxidation reactions are induced with formation of free radicals promoting apoptosis of neurons of the basal ganglia. The feature of the pathogenesis of HSD is the fact that the total(system) iron metabolism in this disease is not disturbed.

Neuroacanthocytosis(HA) is a polymorph group of genetically determined diseases, which are characterized by deformation of erythrocytes in peripheral blood with the occurrence of acanthocytes and progressive degeneration of basal ganglia. Two subgroups are identified: a "pure" NA and NA associated with

lipoprotein metabolism. The "Pure" NA includes chorea-acanthocytosis, McLeod syndrome and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. The NA associated with the exchange of lipoprotein includes the abetalipoproteinemia syndrome (Bassen-Kornzweigsyndrome), familial hypobetalipoproteinemia and a number of rare forms.

Considerable experience in the diagnosis and treatment of more than 1000 patients with various neurodegenerative diseases, including HSD and NA has accumulated in the neurological departments of the 5th hospital of Minsk. Given the nature of the pathogenesis of these diseases, the promising direction in their treatment is considered to be the application of dosage forms of pantothenic acid (vitamin B₅).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И АЛКОГОЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ

П.С. Пронько¹, Т.И. Хомич¹, В.И. Сатановская¹, Н.И. Кондыба¹, А.Г. Шляхтун¹, Л.М. Караедова¹, А.Н. Бородинский², Р.Е. Лис², В.М. Насек³

¹ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», ²УО «Гродненский государственный медицинский университет», ³ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»

Имеется информация об успешном применении пантенола и пантотената кальция при лечении алкогольного абстинентного синдрома. Мы изучали эффекты совместного применения пантенола и карнитина, а также других композиций, включающих пантенол. Нами показано, что использование пантенола и особенно пантенола в сочетании с карнитином при хронической алкогольной интоксикации у крыс активизирует ферментативную и неферментативную антиоксидантные системы и предупреждает проявление метаболических и морфологических признаков гепатотоксического действия этанола. Мы обнаружили, что субстанции пантенола, аспартата магния, и янтарной кислоты, а также композиции на их основе ослабляют наркотическое действие этанола и ускоряют его элиминацию из организма. На основе данных субстанций разрабатывается препарат «Пандетокс», который ускоряет элиминацию этанола из организма, уменьшает его токсическое действие и предупреждает постинтоксикационные нарушения поведенческих реакций, вызванные введением большой дозы алкоголя, купирует проявления абстиненции, снижает добровольное потребление алкоголя у животных. Его применение на фоне хронической алкогольной интоксикации нормализовало у крыс активность ферментных систем метаболизма спиртов и альдегидов, показатели пероксидации липидов и системы антиоксидантной защиты,

показатели функции печени и её морфологию. Таким образом, пантенол с карнитином и пантенол в сочетании с другими биологически активными соединениями могут использоваться при лечении абстинентных и постинтоксикационных расстройств, а также алкогольного стеатогепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

APPLICATION OF PANTOTHENIC ACID AND ITS DERIVATIVES IN TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE AND ALCOHOLIC ORGAN DAMAGE

P.S. Pronko¹, T.I. Khomich¹, V.I. Satanovskaya, N.I. Kondyba¹, A.H. Shliakhtun¹, L.M. Karaedova¹, A.N. Borodinsky², R.E. Lis², V.M. Nasek³

¹ *Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, 230030, Belarus, and* ² *Grodno State Medical University, Grodno 230015, Belarus and* ³ *Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk 220141, Belarus*

Earlier it was shown that D-calcium pantothenate and D-panthenol had therapeutic effect in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. The aim of the work was to study the effects of a combination of panthenol with carnitine as well as other biologically active compounds under chronic alcohol intoxication. The use of panthenol and carnitine in chronic ethanol intoxication activated the enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems and prevented some metabolic and morphologic signs of ethanol hepatotoxicity. We have shown that panthenol, succinic acid and magnesium aspartate can accelerate ethanol metabolism and have antioxidant and hepatoprotective effects. Our research results substantiate the appropriateness of application of these substances as agents for metabolic treatment of liver disorders and alcohol withdrawal in alcoholic patients. Thus, the combination of panthenol with carnitine can be used as a hepatoprotector in treatment of alcoholic steatohepatitis. The data obtained on pharmacological, metabolic and behavioral effects of succinate, aspartate and D-panthenol were used in designing a pharmaceutical to treat alcohol intoxication and alcohol poisoning as well as alcohol withdrawal and disorders that are observed during a postintoxication period.

ВЛИЯНИЕ ПАНТЕТИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.М. Пырочкин, Е.В. Мирончик

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Беларусь*

На базе терапевтической клиники Гродненского медуниверситета изучена эффективность действия монотерапии пантетина (препарат Pantosin, Daiichi Seiyaku Co., Japan) при его применении в течение 20 дней у 48 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения ФК 2, Н0 (средний возраст $53,0 \pm 2,4$ лет) в суточной дозе 500 мг (курсовая доза 10 г). У 24 пациентов выявлена гиперлипидемия, которая характеризовалась увеличением общего холестерина – $7,5 \pm 1,59$ ммоль/л, В-пре-В-липопротеидов – $53,9 \pm 1,32$ ед, триглицеридов – $2,11 \pm 0,12$ ммоль/л. Назначение пантетина в суточной дозе 500 мг в течение 20 дней у пациентов с ИБС с гиперлипидемией оказывает отчетливое гиполипидемическое действие за счет снижения уровней общего холестерина до $5,56 \pm 0,12$ ммоль/л ($P < 0,01$), В-пре-В-липопротеидов – $46,3 \pm 1,39$ ед ($P < 0,01$), триглицеридов до $1,59 \pm 0,27$ ммоль/л ($P < 0,01$). Представляется целесообразным применение пантетина при дислипидемиях.

EFFECT OF PANTETHINE ON SOME INDICES OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

V.M. Pyrochkin, E.V. Mironchik

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The therapeutic clinic of Grodno Medical University was the basis for studies on the efficacy of pantethine monotherapy (the drug Pantosin, Daiichi Seiyaku Co., Japan) when the drug was applied for 20 days in 48 patients with FK-2 H0 stable angina pectoris of tension (the average age was 53.0 ± 2.4 years) at a daily dose of 500 mg (the course dose was 10 g). 24 patients showed hyperlipidemy which was marked by increased total cholesterol (7.5 ± 1.59 mmol/l), B-pre-B-lipoproteins – 53.9 ± 1.32 U, triglycerides – 2.11 ± 0.12 mmol/l. The application of pantethine at a daily dose of 500 mg during 200 days in patients with CHD combined with hyperlipidemy had a pronounced hypolipidemic effect due to decreases in the levels of total cholesterol to 5.56 ± 0.122 mmol/l ($P < 001$), B-pre-B-lipoproteins to 46.3 ± 1.39 U ($P < 0,01$), triglycerides to 1.59 ± 0.27 mmol/l ($P < 0.01$). It is expedient to apply pantethine in dislipoproteinemias.

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИНАПСОСОМЫ В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

В.С. Слышенков¹, А.А. Шевалье², А.Г. Мойсеенок²

¹УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»

²ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», Гродно, Беларусь

Ранее нами установлены защитные свойства пантотеновой кислоты и её производных в условиях повреждения клеток и тканей свободными радикалами. Целью настоящей работы явилось выявление взаимосвязей между состоянием синапсомембранной мембраны и системы глутатиона изолированных нервных окончаний и её модуляции пантотенатом при индукции окислительного стресса.

Изучены показатели, характеризующие редокс-статус системы глутатиона синапсом и функциональное состояние синапсомембранных мембран головного мозга крыс, при активации свободно-радикальных процессов *in vitro*. В данных условиях наблюдалось снижение содержания восстановленного глутатиона с одновременным увеличением окисленного, ингибирование активности Na^+ , K^+ -АТФазы и ацетилхолинэстеразы. Данные показатели коррелировали с изменением соотношения общие фосфолипиды/холестерин, баланса тиол-дисульфидных групп белков синапсомембранных мембран. Предварительная инкубация синапсом с 0,5 мМ пантотенатом натрия предотвращала негативное воздействие реакции Фентона, но была неэффективна при применении бутионинсульфоксимины, блокирующего синтез глутатиона. Полученные результаты свидетельствуют о регуляторном влиянии редокс-статуса глутатиона на структурно-функциональное состояние синапсомембранных мембран и возможности его модулирования предшественником биосинтеза КоА.

MODULATION EFFECT OF PANTOTHENIC ACID ON SYNAPTOSOMES UNDER ACTIVATION OF FREE RADICAL PROCESSES *IN VITRO*

V.S. Slyshenkov¹, A.A. Shevalye², A.G. Moiseenok²

¹*Yanka Kupala State University of Grodno*

²*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

Previously we demonstrated a protective effect of pantothenic acid and its derivatives during cell and tissue damage by free radicals.

This study is aimed at investigation of the interrelationships between the synaptosomal membrane state and the glutathione system in isolated neural

endings and its modulation by pantothenate during oxidative stress induction or upon application of the inhibitor of glutathione synthesis.

The parameters of glutathione redox system of rat brain synaptosomes and of the synaptosomal membrane functional state under activation of free radical processes *in vitro* were investigated. Using an oxidative stress model a decrease of the reduced/oxidized glutathione ratio and inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase and acetylcholinesterase were observed. The changes correlated with the changes in the total phospholipids/cholesterol ratio and in the protein thiol-disulfide balance in the synaptosomal membrane. The preincubation of synaptosomes with 0.5 mM sodium pantothenate prevented a negative influence of Fenton reaction, but was ineffective under inhibition of glutathione synthesis. The results obtained provide evidence for regulatory influence of the glutathione system on the structural and functional state of synaptosomal membrane.

ИНАКТИВАЦИЯ ГЛУТАТИОНОМ ПИЗАМИНА ПРИРОДНОГО ИНГИБИТОРА КоА

Н.Д. Смашевский

Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Пизамин, выделенный нами из проростков гороха *Pisum sativum*, по химической природе олигосахарид, по биологическому действию является антивитамин пантотеновой кислоты (ПК), подавляет рост дрожжей нуждающихся в экзогенном витамине, и рост высших растений. Он не является конкурентным антагонистом ПК, не подавляет её биологический синтез, и проявляет биологическую активность только в её присутствии, снижая активность при возрастании её концентрации.

Дрожжи при последовательном пересеве на возрастающих концентрациях пизамина, приобретают полную резистентность к пизамину, как химическому стрессору, что закрепляется наследственно. Причина устойчивости связана с накоплением и высоким содержанием в таких клетках дрожжей глутатиона, который *in vivo* и *in vitro* инактивирует пизамин, предохраняя клетки от окислительного стресса.

В опытах *in vitro* пизамин подавляет реакции ацетилирования КоА, действие которого инактивируется возрастающими концентрациями КоА. Взаимодействие пизамина, как фактора подавляющего процесс ацетилирования КоА указывает на его участие в реакциях окислительно-восстановительных процессов, связанных в редокс системе. Известно, что КоА является активным производным ПК, которая обеспечивает его каталитические функции. Вероятно, пизамин через ПК в составе КоА взаимодействует с SH-группой кофермента, вызывая его окисление и инактивацию. Глутатион добавленный в культуральную среду дрожжей

совершенно не влиял на рост дрожжей, что позволяло выявить его взаимодействие только с пизамином, рост которых он восстанавливал при соотношении с пизамином 1:2.

Глутатион среди водорастворимых антиоксидантов занимает особое место, защищая тиоловые соединения клетки от окисления. Вероятно, глутатион блокирует активные группы пизамина, взаимодействующие с SH-КоА, вызывая инактивацию пизамина как химического стрессора. Доказательством могут служить и факты инактивирующего действия пизамина цистеином, цистином, причем цистин в 2 раза активнее цистеина.

В растении гороха пизамин в проростках накапливается преимущественно в эпикотиле и 2-м междоузлии, резко сокращая их линейный рост, независимо от условий проращивания, подавляя на их узлах формирование настоящих листьев. Нам кажется интересным тот факт, что у проростков, растущих на растворе с экзогенным глутатионом (40 мкг/мл) наблюдалось, хотя и незначительно, но увеличение линейного роста эпикотиля и второго междоузлия, и особенно заметно третьего междоузлия, в котором низкое содержание пизамина.

Таким образом, изучение взаимодействия пизамина с глутатионом показывает, что механизм антивитаминного действия пизамина обусловлен влиянием на SH-КоА, и действие глутатиона на пизамин проявляется в блокировании его от контакта с SH-группой КоА, сохраняя каталитические функции кофермента.

INACTIVATION BY GLUTATHIONE OF A PISAMIN NATURAL INHIBITOR OF CoA

N.D. Smashevsky

Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Pisamin allocated to us their pea seedlings *Pisum sativum*, on the chemical nature of the oligosaccharide in biological effect is antivitamin pantothenic acid (PA), inhibits the growth of yeast in need of exogenous vitamin and growth of higher plants. It is not a competitive antagonist of PA does not inhibit its biological synthesis and biological activity manifests its presence only in reducing the activity with increasing concentration.

Yeast with serial passage on increasing concentrations pisamin acquire full resistance to pisamin as chemical stressor that fixed hereditary. The reason is related to the stability and accumulation of such high content of glutathione in yeast cells, which in vivo and in vitro inactivates pisamin, protecting cells from oxidative stress.

In experiments in vitro inhibits the acetylation reaction pisamin CoA, which is inactivated by the action of increasing concentrations of CoA. Interaction pisamina as a factor depressing process of acetylation of CoA indicates its

participation in the reactions of redox processes involved in the redox system. It is known that an active derivative CoA PA which provides its catalytic function. It appears that the PA via pisamin comprising CoA reacts with SH-group coenzyme, causing oxidation and inactivation. Glutathione is added to the culture medium of yeast does not affect the growth of yeast, which allowed him to identify the interaction with only pisamin, the growth of which he restored with pisamin at a ratio of 1:2.

Of water-soluble antioxidant glutathione occupies a special place, protecting the thiol compounds cells from oxidation. Probably, glutathione blocks pisamina active groups that interact with the SH-KoA, causing inactivation pisamina as a chemical stressor. Proof can serve and facts inactivating action pisamina cysteine, cystine, cysteine and 2-fold more active cysteine.

In the plant of pea seedlings in pisamin accumulates mainly in the epicotyl and 2nd internode, drastically reducing their linear growth, regardless of the conditions of germination, inhibiting their formation sites of true leaves. We find it interesting that in seedlings growing in solution with exogenous glutathione (40 mg / ml) was observed, although not significant, increase in the linear growth of epicotyl and second internodes, and is particularly noticeable screen of third internodes, in which low pisamina.

Thus, the study of the interaction with glutathione pisamina shows that the mechanism of action of antivitamin pisamin due to the effect on SH-KoA, and the effect of glutathione on pisamin manifested in blocking it from contact with the SH-group of CoA, keeping the catalytic function of the coenzyme.

ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛЯЦИИ ЭФФЕКТОВ НООТРОПОВ ПРОИЗВОДНЫМИ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

М.Ю. Степаничев, М.В. Онуфриев, Д.А. Марков, М.Р. Новикова, Ю.В.
Моисеева, Н.В. Гуляева

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия*

Ноотропы – лекарственные препараты, которые оказывают прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшают память и умственную деятельность, а также повышают устойчивость мозга к воздействию повреждающих факторов. Собственно ноотропный эффект у многих ноотропных лекарственных препаратов дополняется нейропротекторным действием, которое выражается в способности защищать нейроны мозга от нейродегенерации, а именно предупреждать и восстанавливать деструктивные изменения мозговой ткани. Пантотеновая кислота и ее производные обладают выраженными нейропротекторными

свойствами, которые опосредованы их влиянием на систему кофермента А и редокс-статус нервной ткани. Воздействуя на кофермент А, они могут также стимулировать активность холинергической системы и оказывать влияние на процессы внимания, обучения и памяти. Таким образом, препараты на основе производных пантотеновой кислоты или их комбинаций с известными ноотропами с другими механизмами действия представляют собой перспективную группу веществ для разработки новых ноотропных средств. Поддержано грантом РФФИ-БРФФИ.

MODULATION OF THE EFFECTS OF NOOTROPIC DRUGS BY THE DERIVATIVES OF PANTOTHENIC ACID

M.Yu. Stepanichev, M.V. Onufriev, D.A. Markov, M.R. Novikova, Yu.V. Moiseeva, N.V. Gulyaeva

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

Nootropics are a group of drugs, which directly activate learning, improve memory and other cognitive functions and enhance resistance of the brain to damaging influences. The nootropic effect of many drugs is also associated with their neuroprotective action and capability to protect neurons from degeneration, prevent and recover brain injury. Pantothenic acid and its derivatives exhibit neuroprotective properties due to their influence on the coenzyme A system and the redox state of the nervous tissue. Due to their effect on coenzyme A, these substances stimulate the cholinergic system and improve attention, learning, and memory. Thus, the drugs on the basis of pantothenic acid or their combinations with the known nootropics with other mechanisms of action are a promising group of substances for development of new nootropic drugs. Supported by the RFBR-BRFBR grant.

КОРРЕКЦИЯ ПОСТСТРЕССОРНЫХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЦНС КРЫСЫ ПРОИЗВОДНЫМ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.О. Тишкина, И.П. Левшина, М.Р. Новикова, М.Ю. Степаничев,
Н.В. Гуляева

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

В представленной работе исследована возможность коррекции последствий хронического стресса (ХС) с помощью введения производного пантотеновой кислоты – пантенола. Работа проведена на самцах крыс

линии Вистар. ХС представлял собой комбинированное воздействие белого шума (70 дБ), вспышек стробоскопа (1 Гц) и электрокожного раздражения (1 мА). Крыс стрессировали ежедневно в течение 15 дней. Половине крыс (группа С+П) за 30 минут до начала стрессирования инъекцировали раствор пантенола (Jenapharm, Германия) в дозе 200 мг/кг. Другой половине крыс вводили эквивалентный объем изотонического раствора (группа С). Контрольные животные также получали инъекцию раствора пантенола (группа П) или изотонического раствора (группа К). За две недели до начала и сразу после окончания стресса животных тестировали в открытом поле. После декапитации мозг животных фиксировали для иммуногистохимического анализа. Маркером активированной микроглии служил белок Iba-1, маркером астроглии – глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). У крыс, получавших пантенол (группы П и С+П) снижалась локомоторная и исследовательская активность. Вместе с тем седативность пантенола не препятствовала росту эмоционального напряжения, вызванному ХС, которое выражалось в увеличении числа дефекаций в группах С и С+П по сравнению с группами К и П. Эти изменения в поведении сопровождались определенными сдвигами на уровне цитоархитектоники мозга: увеличением числа нейронов с патологическими признаками и увеличением активности тканевых макрофагов – микроглии – в гиппокампе стрессированных животных. У крыс группы С было отмечено снижение числа астроцитов в поле СА3 гиппокампа, в то время как у крыс группы С+П такого эффекта не наблюдалось.

Таким образом, введение пантенола не влияет на вызванные ХС повышение эмоциональности животных и активацию микроглии, но приводит к изменению реакции астроглии гиппокампа на ХС.
Поддержано грантом РФФИ 12-04-90006-Бел_а.

CORRECTION OF STRESS-INDUCED STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN RAT CNS BY A PANTOTHENIC ACID DERIVATIVE

A.O. Tishkina, I.P. Levshina, M.R. Novikova, M.Yu. Stepanichev,
N.V. Gulyaeva

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

The aim of the study was to investigate the potential of a panthotenic acid derivative panthenol to correct consequences of a chronic stress. Male Wistar rats were used in the experiment. Chronic stress was performed by combined action of asthenia inducing effect of white noise (60 dB) and stroboscope light flashes (1 Hz) with a 50% probability foot shock (1 mA) reinforcement. The stress procedure was performed daily during 15 days. Half of the animals were injected

with panthenol solution (Jenapharm, Germany) at a dose of 200 mg/kg 30 minutes before the stress procedure (group S+P). The rest of stressed animals received isotonic saline (group S). The rats from control groups were injected with panthenol (group P) or isotonic saline (group C). The open field test was performed two weeks before the beginning and the next day after the end of the stress procedure. Then the animals were sacrificed and the brains were fixed for the immunohistochemical study. We used anti-Iba-1 primary antibodies to demonstrate microglia activation and anti-GFAP antibodies for astroglia staining. The locomotor and exploratory activities decreased in groups P and S+P, while the emotionality as judged by the increase in defecation acts increased in groups S and S+P. These behavioral changes were accompanied by definite structural changes in the brain of rats: increase in the number of neurons with pathological features and in the number of microglial cells in the hippocampus. The number of astrocytes decreased in the CA1 hippocampal field in group S, but not in the S+P group.

Thus, panthenol did not affect emotionality changes and microglial activation induced by chronic stress, however, it prevented the hippocampal astroglial response to chronic stress. The study was supported by the RFBR grant # 12-04-90006-Bel_a.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕГУЛЯЦИЮ БИОСИНТЕЗА КоА

В.В. Филоненко¹, А.Н. Живолуп², И.А. Немазаный¹, А.Г. Панасюк¹,
О.С. Бреус¹, Д.О. Гудкова¹, И.Т. Гут²

¹Государственная ключевая лаборатория молекулярной и клеточной биологии, Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев 03680, Украина; ²Отдел структурной и молекулярной биологии, Университетский колледж Лондона, W31E 6BT, Лондон, Великобритания

КоА синтаза (CoASy, 4-фосфопантетеинаденилилтрансфераза/дефосфоКоА-киназа) опосредует две последние реакции биосинтеза кофермента А в клетках высших эукариот. К сожалению, на сегодняшний момент мало что известно о регуляции активности этого важного метаболического фермента. Нами было идентифицировано взаимодействие КоА синтазы с киназой рибосомального белка S6, одним из ключевых белков PI3K/mTOR/S6K-зависимого сигналинга. Нами было показано, что это взаимодействие индуцируется при стимуляции ростовыми факторами. Интересно, что описанное взаимодействие не влияет на функции ни КоА синтазы, ни S6 киназы, более того, КоА синтаза не является субстратом для S6 киназы. Согласно биоинформатическому анализу CoASy содержит несколько мотивов, которые потенциально могут обуславливать ее взаимодействие с SH3 и SH2 доменами некоторых сигнальных молекул,

включая регуляторную субъединицу PI3 киназы (p85 α PI3K) и тирозиную фосфатазу Shp2PTP. Установлено, что CoA синтаза формирует функциональный комплекс с p85 α PI3K *in vivo*, и это зависит от наличия ростовых факторов. Более того, была выявлена зависимость активности PI3K- сигнального пути от уровня экспрессии CoA синтазы, что указывает на роль биосинтеза CoA в передаче клеточных сигналов. Принимая во внимание полученные результаты, мы предполагаем наличие связи между mTOR/S6K сигнальным путем и энергетическим метаболизмом через CoA и его производные. Комплекс между CoASy и Shp2PTP также был детектирован в условиях *in vivo*. Установлено, что фракция CoA синтазы фосфорилирована по тирозину в клетках млекопитающих и Shp2PTP опосредует дефосфорилирование CoASy, что приводит к повышению ее фосфопантетеинаденилилтрансферазной активности. Таким образом, мы предполагаем, что регуляция фосфорилирования/дефосфорилирования CoA синтазы может представлять механизм модуляции внутриклеточного уровня CoA в ответ на гормональные или иные внеклеточные стимулы. Последующее изучение CoA синтазы позволило идентифицировать ее нового партнера - EDC4 (скефолдный белок процессивных телец). Нами было показано, что данное взаимодействие представляет первый пример негативной регуляции биосинтеза CoA, поскольку EDC4 существенно ингибирует дефосфоCoA-киназную активность CoA синтазы в условиях *in vitro*.

NEW INSIGHT INTO REGULATORY MECHANISMS OF CoA BIOSYNTHESIS

V.V. Filonenko¹, A.N. Zhyvoloup², I.A. Nemazanyy¹, A.G. Panasyuk¹,
O.S. Breus¹, D.O. Gudkova¹, I.T. Gout²

¹*State Key Laboratory of Molecular and Cellular Biology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Kyiv 03680, Ukraine*

²*Department of Structural and Molecular Biology, UCL, London WC1E 6BT, UK*

CoA Synthase (CoASy, 4-phosphopantetheineadenylyltransferase/dephospho-CoA kinase) mediates two final stages of coenzyme A (CoA) biosynthesis in higher eukaryotes. Unfortunately, very little is known about the regulation of this important metabolic enzyme. Initially we identified CoASy by yeast two-hybrid screening as a protein partner of ribosomal protein S6 kinase, one of the key components in PI3K/mTOR/S6K-dependent signaling. This interaction, inducible upon stimulation with serum was further confirmed by alternative approaches but *in vitro* studies indicated that this interaction does not affect proteins enzymatic activities and that CoA synthase is not a substrate for S6 kinase. According to the bioinformatics prediction CoASy possesses several motifs which potentially mediate CoASy binding with both SH3 and SH2

domains of some signaling molecules including p85 α regulatory subunit of PI3K (p85 α PI3K) and Src homology-2 domains containing protein tyrosine phosphatase (Shp2PTP). We have reported that CoASy forms a functional complex with p85 α PI3K *in vivo* in a growth factor dependent manner. Significant changes of PI3K signaling pathway activity were observed by siRNA-mediated CoASy knockdown, pointing to the role of CoA biosynthetic pathway in signal transduction. Taken together, these studies uncover a potential link between the mTOR/S6K signaling pathway and the energy metabolism through CoA and its thioester derivatives.

A complex between CoASy and Shp2PTP has also been detected *in vivo*. It is important that endogenous CoASy is phosphorylated on tyrosine residues *in vivo* and Shp2PTP-mediated CoASy dephosphorylation leads to an increase in CoASy enzymatic phosphopantetheine adenylyltransferase (PPAT) activity. We therefore suggest that regulation of CoASy phosphorylation/dephosphorylation may represent an unrecognized before mechanism of modulation of intracellular CoA level in response to hormonal and (or) other extracellular stimuli. Further identification of EDC4 protein known as a central scaffold component of processing bodies as novel binding partner of CoASy represents a novel possible mechanism of negative regulation of CoA biosynthesis since EDC4 strongly inhibits dephospho-CoA kinase activity of CoASy *in vitro*.

МОДУЛЯЦИЯ ПАНТЕНОЛОМ СПЕКТРА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ

В.М. Шейбак¹, А.Ю. Павлюковец¹, В.Ю. Смирнов¹, А.Г. Мойсеёнок²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси», Гродно, Беларусь

Производные пантотеновой кислоты обладают широким спектром биологической активности, реализующимся как посредством биотрансформации в коферментные формы, так и вследствие наличия собственной фармакологической активности. Одним из широко используемых в медицинской практике препаратов является пантенол (ПЛ), обладающий уникальными фармакокинетическими и метаболическими свойствами. Нами изучен спектр свободных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из печени, тимуса и селезенки при интоксикации ЛПС на фоне предварительного назначения D-ПЛ. Экспериментальные животные в течение 10 дней 1 раз в сутки внутривентрикулярно получали D-ПЛ (50 мг/кг массы тела). С целью развития эндотоксинемии однократно внутривентрикулярно вводили ЛПС, серотип E.coli K-235, в дозе 0,4 мг/кг

массы. Введение ЛПС животным уменьшает содержание протеиногенных аминокислот в лимфоцитах печени. Предварительное назначение D-ПЛ приводит к нормализации структуры пула и содержания большинства свободных аминокислот в лимфоцитах печени. В лимфоцитах селезенки поступление в организм ЛПС на фоне введения D-ПЛ увеличивает общее содержание протеиногенных аминокислот, тогда как в лимфоцитах тимуса - только заменимых аминокислот. Таким образом, предварительное введение D-ПЛ уменьшает проявления эндогенной интоксикации и способствует развитию адаптивной реакции со стороны клеток иммунной системы.

PANTHENOL MODULATION OF THE FREE AMINO ACIDS SPECTRUM IN IMMUNE CELLS AFTER STIMULATION WITH LIPOPOLYSACCHARIDE

V.M. Sheibak¹, A.Y. Pauliukovets¹, V.Y. Smirnov¹, A.G. Moiseenok²

¹*Grodno State Medical University, ²Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus, Grodno, Belarus*

Derivatives of pantothenic acid have a broad spectrum of biological activities, which is achieved by biotransformation in coenzyme forms, as well as due to their pharmacological activities. One of the most widely used drugs in medical practice is panthenol (PL) that has unique pharmacokinetic and metabolic properties. The spectrum of free amino acids in lymphocytes isolated from the liver, thymus and spleen of rats intoxicated by LPS was studied after the prior administration of D-PL. D-PL (50 mg / kg body weight) was administered to experimental animals intragastrically once a day for the period of 10 days. A single dose of LPS serotype E.coli K-235, 0.4 mg / kg was injected intraperitoneally. The injection of LPS reduces the content of proteinogenic amino acids in liver lymphocytes. The prior D-PL administration leads to normalization of the structure of the pool and amount of the most of the free amino acids. The injection of LPS into the body after the prior D-PL administration increases the total content of proteinogenic amino acids in spleen lymphocytes, whereas in thymus lymphocytes show only a nonessential amino acids increase. Thus, the prior administration of D-PL reduces manifestations of endogenous intoxication, and promotes the development of an adaptive response of immune cells.

ИГРАЕТ ЛИ АЦЕТИЛ-КоА ВАЖНУЮ РОЛЬ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ?

Анджей Шутович, Ханна Беларчик, Анна Роновска, Сильвия Гуль-Хинц,
Александра Дысь, Иоанна Климашевска-Лата, Марлена Зыск
*Кафедра лабораторной медицины, Медицинский университет, Гданьск,
Польша*

Благодаря реакции с пируватдегидрогеназным комплексом (PDHC), полученный из глюкозы пируват является основным источником ацетил-КоА во всех клетках мозга. Подобно нейронам других нейротрансмиттерных систем и глиальным клеткам холинергические нейроны утилизируют ацетил-КоА для выработки энергии в митохондриях и различных путях синтеза в экстрамитохондриальных компартментах. Однако холинергическим нейронам требуется дополнительное количество ацетил-КоА для синтеза ацетилхолина (ACh) в цитоплазматическом компартменте с целью поддержания своих трансмиссивных функций. Характерной особенностью некоторых болезней нейродегенерации, включая болезнь Альцгеймера и энцефалопатию, связанную с недостатком тиаминдифосфата, является снижение активности PDHC, коррелирующее с холинергическим дефицитом и потерей когнитивных функций. При таких условиях создается дефицит ацетил-КоА, который значительно выражен в холинергических нейронах и глиальных клетках вследствие его дополнительного потребления при нейротрансмиттерном синтезе. Поэтому любые невропатологические состояния вероятно являются более неблагоприятными для холинергических нейронов, нежели для нехолинергических. Следовательно, попытки поддержать достаточное поступление ацетил-КоА в пораженный мозг могут снизить высокую чувствительность холинергических нейронов к различным нейродегенеративным условиям. В настоящем исследовании описано, как типичные нейродегенеративные сигналы, такие как пероксинитрит, Zn, Al, избыток амилоида- β или дефицит тиаминдифосфата могут вызвать функциональные и структурные потери в холинергических нейронах через угнетение в них метаболизма ацетил-КоА. Работа была поддержана проектами MNiSW 2011, 046071 и NN401 0299 37, а также фондом GUMed St-57.

ACETYL-CoA A PIVOTAL POINT IN CHOLINERGIC NEURODEGENERATION AND NEUROPROTECTION?

Andrzej Szutowicz, Hanna Bielarczyk, Anna Ronowska, Sylwia Gul-Hinc,
Aleksandra Dyś, Joanna Klimaszewska-Łata, Marlena Zyśk
*Department of Laboratory Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk,
Poland*

Glucose-derived pyruvate is a principal source of acetyl-CoA in all brain cells, through pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) reaction. Cholinergic

neurons like neurons of other transmitter systems and glial cells, utilize acetyl-CoA for energy production in mitochondria and diverse synthetic pathways in their extramitochondrial compartments. However, cholinergic neurons require additional amounts of acetyl-CoA for acetylcholine (ACh) synthesis in their cytoplasmic compartment to maintain their transmitter functions. Characteristic feature of several neurodegenerating diseases including Alzheimer's disease and thiamine diphosphate deficiency encephalopathy is the decrease of PDHC activity correlating with cholinergic deficits and losses of cognitive functions. Such conditions generate acetyl-CoA deficits that are deeper in cholinergic neurons than in noncholinergic neuronal and glial cells, due to its additional consumption in the transmitter synthesis. Therefore, any neuropathologic conditions are likely to be more harmful for the cholinergic neurons than for noncholinergic ones. For this reason attempts preserving proper supply of acetyl-CoA in the diseased brain, should attenuate high susceptibility of cholinergic neurons to diverse neurodegenerative conditions. This presentation describes how common neurodegenerative signals such as peroxynitrite, Zn, Al, amyloid- β excess or thiamine diphosphate deficiency might induce functional and structural losses in cholinergic neurons through suppression their acetyl-CoA metabolism. Work was supported by MNiSW projects 2011 046071 and NN401 0299 37 and GUMed fund St-57.

ОБМЕН ГОМОЦИСТЕИНА И ФУНКЦИЯ МОЗГА

Иероним Якубовский

Институт биоорганической химии, Познань, Университет естественных наук, Познань, Польша, Медицинская школа Нью Джерси, Ньюарк, Нью Джерси, США

Введение: Гипергомоцистеинемия (ННсу) связана с нарушением функционирования мозга и является фактором риска его заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (AD). Генетические расстройства обмена гомоцистеина (Нсу) и нарушение питания вызывают ННсу и усиливают метаболическое превращение Нсу в Нсу- тиолактон, который образует изопептидные связи с лизиновыми остатками белка, давая токсические N-Нсу-белки с амилоидогенными свойствами. Блеомицин гидролаза (BLMH) это Нсу-тиолактоназа, которая участвует в обмене Нсу, экспрессируется в мозге и тоже связана с AD. Мыши, у которых отсутствует *Blmh*, накапливают Нсу- тиолактон и являются более чувствительными к Нсу-тиолактоновой нейротоксичности, чем их обычные сородичи.

Методы: Для того чтобы получить представление о роли *Blmh* в функционировании мозга мы использовали двухмерный электрофорез в IEF/SDS-PAGE геле и масс- спектрометрию MALDI-TOF для исследования

протеом мозга мышей *Blmh*^{-/-} (n=8) и *Blmh*^{+/+}, получавших либо контрольную либо гомоцистеиновую диету, содержащую 1% метионин.

Таблица.

Название белка	Название гена	Изменение фолдинга <i>Blmh</i> ^{-/-} мышей по сравнению с <i>Blmh</i> ^{+/+}	
		Control diet	1%-Met diet
Neurogranin	Nrgn	1,68 ^a	1,98 ^a
Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	Pebp1	1.12	1.83 ^a
Stathmin 1 (isoform 1)	Stmn(1)	1.27 ^b	1.94 ^a
Stathmin 1 (isoform 2)	Stmn(2)	1.23 ^b	1.51 ^a
Neurocalcin delta	Ncald	1.43 ^b	2.33 ^a
Ferritin heavy chain	Fth	1.04	2.49 ^a
Superoxide dismutase 1	Sod1	1.08	1.70 ^a
Peroxiredoxin 2	Prdx2	1.20	2.13 ^a
Peroxiredoxin 3	Aop-1	0.85 ^c	1.38 ^c
Protein DJ-1	DJ-1	1.01	1.96 ^a
ATP synthase subunit d	Atpq	1.15	1.37 ^a
Adenylate kinase 1	Ak1	1.11	1.63 ^a
Phosphoglyceratemutase 1	Pgam-B	0.97	1.60 ^a
GTP-binding nuclear protein Ran	Ran	1.38 ^b	1.69 ^a
Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) alpha	RhoGDI1	1.41 ^a	2.12 ^a
Haloaciddehalogenase-like hydrolase domain-containing protein 2	Hdhd2	1.28 ^c	1.48 ^a
Tubulin-folding cofactor B	Tbcb	1.55 ^a	0.96
F-actin-capping protein subunit alpha-2	CapZa2	1.37 ^a	0.72 ^a

Significantly different for *Blmh*^{-/-} vs. *Blmh*^{+/+}: ^a *P*<0.001, ^b *P*<0.01, ^c *P*<0.05

Результаты: Мы идентифицировали в мозге 18 белков, экспрессия которых была существенно изменена у *Blmh*^{-/-} мышей в зависимости от диеты (таблица). Даун-регулируемые белки, CapZa2 и Tbcb, участвуют в сборке актино-тубулинового цитоскелета. Пять белков с ап-регуляцией специфичны к головному мозгу и участвуют в синаптической пластичности и пространственном обучении (Nrgn), фосфорилировании родопсина (Nscald), холинергической нейростимуляции в гиппокампе (PEBP1), повышении нейрита (Stmn). Другие ап-регулируемые белки принимают участие в антиоксидантной защите (Sod1, Prdx2, Aop-1, DJ-1), метаболизме железа (FTh), энергетическом обмене (Atpq, Ak1, Pgam-B) и клеточном цикле (Rho GDI1, Ran).

Заключение: Эти результаты предполагают, что *Blmh* играет новую роль во взаимодействии с различными клеточными путями мозга мыши – от энергетического обмена и антиоксидантной защиты до биогенеза цитоскелета и синаптической пластичности, которые важны для нормального функционирования мозга. Наши результаты могут объяснить нейропатии, связанные с HNCy и нарушенным функционированием *Blmh*.

HOMOCYSTEINE METABOLISM AND BRAIN FUNCTION

Hieronim Jakubowski

Institute of Bioorganic Chemistry, Poznań; University of Life Sciences, Poznań, Poland; New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA

Background: Hyperhomocysteinemia (HHcy) is associated with impaired brain function and is a risk factor for brain diseases, including Alzheimer's disease (AD). Genetic or nutritional disorders in homocysteine (Hcy) metabolism cause HHcy and increase metabolic conversion of Hcy to Hcy-thiolactone, which forms isopeptide bonds with protein lysine residues, generating toxic *N*-Hcy-proteins with amyloidogenic properties. Bleomycin hydrolase (BLMH) is an Hcy-thiolactonase that participates in Hcy metabolism, is expressed in the brain, and is also linked to AD. *Blmh*-null mice accumulate Hcy-thiolactone and are more sensitive to Hcy-thiolactone neurotoxicity than wild type littermates

Methods: To gain insight into the role of *Blmh* in brain function, we used two-dimensional IEF/SDS-PAGE gel electrophoresis and MALDI-TOF mass spectroscopy to examine brain proteomes of *Blmh*^{-/-} mice (n=8) and *Blmh*^{+/+} littermates (n=8) fed control diet or HHcy diet containing 1% methionine.

Table.

Protein name	Gene name	Fold change <i>Blmh</i> ^{-/-} vs. <i>Blmh</i> ^{+/+}	
		Control diet	1%-Met diet
Neurogranin	Nrgn	1.68 ^a	1.98 ^a
Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	Pebp1	1.12	1.83 ^a
Stathmin 1 (isoform 1)	Stmn(1)	1.27 ^b	1.94 ^a
Stathmin 1 (isoform 2)	Stmn(2)	1.23 ^b	1.51 ^a
Neurocalcin delta	Ncald	1.43 ^b	2.33 ^a
Ferritin heavy chain	Fth	1.04	2.49 ^a
Superoxide dismutase 1	Sod1	1.08	1.70 ^a
Peroxiredoxin 2	Prdx2	1.20	2.13 ^a
Peroxiredoxin 3	Aop-1	0.85 ^c	1.38 ^c
Protein DJ-1	DJ-1	1.01	1.96 ^a
ATP synthase subunit d	Atpq	1.15	1.37 ^a
Adenylate kinase 1	Ak1	1.11	1.63 ^a
Phosphoglycerate mutase 1	Pgam-B	0.97	1.60 ^a
GTP-binding nuclear protein Ran	Ran	1.38 ^b	1.69 ^a
Rho GDP dissociation inhibitor (GDI) alpha	RhoGDI1	1.41 ^a	2.12 ^a
Haloacid dehalogenase-like hydrolase domain-containing protein 2	Hdhd2	1.28 ^c	1.48 ^a
Tubulin-folding cofactor B	Tbcb	1.55 ^a	0.96
F-actin-capping protein subunit alpha-2	CapZa2	1.37 ^a	0.72 ^a

Significantly different for *Blmh*^{-/-} vs. *Blmh*^{+/+}: ^a *P*<0.001, ^b *P*<0.01, ^c *P*<0.05

Conclusions These results suggest novel roles of *Blmh* in interacting with diverse cellular pathways in the mouse brain - from energy metabolism and antioxidative defenses to cytoskeleton biogenesis and synaptic plasticity - that are essential for normal brain function. Our results may account for neuropathies associated with HHcy and impaired *Blmh* function.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Амброжевич Э. 16
Аугустиняк А. 16
Бадун Г.А. 17, 46
Беларчик Ханна 28, 76
Бизон-Зыгманьска Дорота 28
Бородинский А.Н. 63
Бреус О.С. 72
Буко В.У. 50
Буко И.В. 19
Гельберг И.С. 21, 23
Гордеев Я.Я. 54
Гроховская Т.Ч. 36
Гудкова Д.О. 72
Гуль-Хинц Сильвия 76
Гуляева Н.В. 26, 69, 70
Гуринович В.А. 27, 30, 32, 40, 46
Гут И.Т. 72
Донченко Г.В. 56
Дорофеев Б.Ф. 46
Дысь Александра 28, 76
Живолуп А.Н. 72
Зыск Марлена, 76
Канунникова Н.П. 30, 32
Караедова Л.М. 63
Катковская И.Н. 59
Климашевска-Лата Иоанна, 76
Коваленчик И.Л. 32
Кондыба Н.И. 63
Копелевич В.М. 46
Кудырко Т.Г. 40
Лазарева Н.А. 38
Левшина И.П. 38, 70
Леонарди Роберта 34
Лис Р.Е. 63
Лосев Н.А. 35
Лукиенко Е.П. 32, 36, 38
Лучко Т.А. 40
Лысенкова А.В. 46
Макарчиков А.Ф. 40
Марков Д.А. 69
Мирончик Е.В. 65
Моисеева Ю.В. 69
Мойсеёнок А.Г. 30, 43, 46, 54, 66, 74
Мойсеёнок Е.А. 49
Нарута Е.Е. 50
Насек В.М. 63
Немазаний И.А. 72
Новикова М.Р. 38, 69
Омельянчик С.Н. 21, 23, 51, 54, 59
Онуфриев М.В. 69
Павлюковец А.Ю. 74
Панасюк А.Г. 72
Пархоменко Ю.М. 56
Петров В.Н. 49
Петров С.А. 57, 58
Пеховская Т.А. 32, 36, 38, 59
Пономарев В.В. 61
Пронько П.С. 63
Протасова З.С. 56
Пырочкин В.М. 65
Резяпкин В.И. 46
Роновска Анна 28, 76
Русина И.М. 40
Садовничий В.В. 50
Сатановская В.И. 63
Скшидлевска Э. 16
Слышенков В.С. 59, 66
Смашевский Н.Д. 67
Смирнов В.Ю. 74
Степаничев М.Ю. 69, 70
Тишкина А.О. 38, 70
Филоненко В.В. 72
Хомич Т.И. 63
Цвербаум Е.А. 49
Чернышева М.Г. 17
Чумаченко С.С. 36
Шабанов П.Д. 35
Шевалье А.А. 59, 66
Шейбак В.М. 74
Шейфер Ю.А. 21, 23
Шляхтун А.Г. 63
Шутович Анджей 28, 76
Якубовский Иероним, 77
Янковска-Кулавы Агнешка 28
Яцковски Сузан 34

AUTHOR INDEX

- Ambrożewicz E. 17
Augustyniak A. 17
Badun G.A. 18, 47
Bielarczyk Hanna 29, 76
Bizon-Zygmańska Dorota 29
Borodinsky A.N. 64
Breus O.S. 73
Buko I.V. 20
Buko V.U. 51
Chernysheva M.G. 18
Chumachenko S.S. 37
Donchenko G.V. 57
Dorofeyev B.F. 47
Dyś Aleksandra 29, 76
Filonenko V.V. 73
Gelberg I.S. 22, 25
Gordeyev Ya.Ya. 55
Gout I.T. 73
Grokhovskaya T.Ch. 37
Gudkova D.O. 73
Gul-Hinc Sylwia 76
Gulyaeva N.V. 26, 70, 71
Gurinovich V.A. 28, 31, 33, 42, 47
Jackowski Suzanne 34
Jakubowski Hieronim 79
Jankowska-Kulawy Agnieszka 29
Kanunnikova N.P. 31, 33
Karaedova L.M. 64
Katkovskaya I.N. 60
Khomich T.I. 64
Klimaszewska-Łata Joanna 76
Kondyba N.I. 64
Kopelevich V.M. 47
Kovalenichik I.L. 33
Kudyrka T.G. 42
Lazareva N.A. 39
Leonardi Roberta 34
Levshina I.P. 39, 71
Lis R.E. 64
Losev N.A. 35
Luchko T.A. 42
Lukienko Ye.P. 33, 37, 39
Lysenkova A.V. 47
Makarchikov A.F. 42
Markov D.A. 70
Mironchik E.V. 65
Moiseenok A.G. 31, 44, 47, 55, 66, 75
Moiseenok E.A. 49
Moiseeva Yu.V. 70
Naruta E.E. 51
Nasek V.M. 64
Nemazanyy I.A. 73
Novikova M.P. 39, 70, 71
Omelyanchik S.N. 22, 25, 53, 55, 60
Onufriev M.V. 70
Panasyuk A.G. 73
Parkhomenko Yu.M. 57
Pauliukovets A.Y. 75
Pekhovskaya T.A. 33, 37, 39, 60
Petrov S.A. 58, 59
Petrov V.N. 49
Ponomarev V.V. 62
Pronko P.S. 64
Protasova Z.S. 57
Pyrochkin V.M. 65
Rezyapkin V.I. 47
Ronowska Anna 29, 76
Rusina I.M. 42
Sadovnichij V.V. 51
Satanovskaya V.I. 64
Shabanov P.D. 35
Sheibak V.M. 75
Sheifer Y.A. 22, 25
Shevalye A.A. 60, 66
Shliakhtun A.H. 64
Skrzydłewska E. 17
Slyshenkov V.S. 60, 66
Smashevsky N.D. 68
Smirnov V.Y. 75
Stepanichev M.Yu. 70, 71
Szutowicz Andrzej 29, 76
Tishkina A.O. 39, 71
Tsverbaum E.A. 49
Zhyvoloup A.N. 73
Zyśk Marlena 76

СОДЕРЖАНИЕ

Программа.....	5
Тезисы докладов	15
Применение L-карнитина для защиты печени крыс от окислительного стресса (<i>А. Аугустиняк, Э. Амброжевич, Э. Скидлевска</i>)	16
Радионуклидный подход к изучению биохимических и биологических функций производных пантотеновой кислоты (<i>Г.А. Бадун, М.Г. Чернышева</i>)	17
Редокс-потенциал глутатиона – потенциальный маркер состояния эритроцитарной мембраны (<i>И.В. Буко</i>)	19
Содержание кофермента А (КоА) в лейкоцитах крови больных туберкулезом легких и влияние на него пантотената кальция (<i>И.С. Гельберг, С.Н. Омелянчик, Ю.А. Шейфер</i>)	21
Влияние длительного низкодозового облучения на обеспеченность пантотеновой кислотой у больных туберкулезом и возможности коррекции нарушений (<i>И.С. Гельберг, С.Н. Омелянчик, Ю.А. Шейфер</i>)	23
Перспективы нейрометаболической коррекции церебральных патологий (<i>Н.В. Гуляева</i>)	26
Исследование транспорта пантотеновой кислоты в мозг (<i>В.А. Гуринович</i>)	27
Взаимодействие дефицита тиамин и избытка цинка в холинергических нейрональных клетках септального происхождения (<i>Александра Дысь, Дорота Бизон-Зыгманьска, Анна Роновска, Ханна Беларчик, Агнешка Янковска-Кулавы, Анджей Шутович</i>)	28
Нейрометаболические аспекты действия гомопантотеновой кислоты (<i>Н.П. Канунникова, В.А. Гуринович, А.Г. Мойсеенок</i>)	30
Особенности воздействия D-пантотина на систему глутатиона печени и ЦНС у инбредных крыс (<i>И.Л. Коваленчик, Т.А. Пеховская, Е.П. Лукиенко, В.А. Гуринович, Н.П. Канунникова</i>)	32
AAV-опосредованное восстановление КоА в мозге (<i>Роберта Леонарди и Сузан Яцковски</i>)	34
Концепция реципрокного взаимодействия М- и Н-холинергических механизмов и ее приложения для клинических исследований (<i>Н.А. Лосев, П.Д. Шабанов</i>)	35
Потенцирование антиоксидантной активности D-пантенола карнитином при иммобилизационном стрессе (<i>Е.П. Лукиенко, Т.А. Пеховская, Т.Ч. Гроховская, С.С. Чумаченко</i>)	36

Изменение показателей окислительного стресса под влиянием композиции пантенола, ацетилкарнитина и гомопантотената (<i>Е.П. Лукиенко, Т.А. Пеховская, И.П. Левшина, М.Р. Новикова, Н.А. Лазарева, А.О. Тишкина</i>).....	38
Возрастные изменения тиаминового статуса в головном мозге крыс (<i>А.Ф. Макарович, Т.А. Лучко, И.М. Русина, Т.Г. Кудырко, В.А. Гуринович</i>).....	40
Модуляция редокс-потенциала клеток – функция системы биосинтеза СоА? (<i>А.Г. Мойсеёнок</i>).....	43
Радионуклидные исследования биосинтеза СоА (<i>А.Г. Мойсеёнок, В.А. Гуринович, В.И. Резякин, Б.Ф. Дорофеев, Г.А. Бадун, А.В. Лысенкова, В.М. Копелевич</i>).....	46
Восстановление уровня СоА лейкоцитов назначением D-пантотената кальция у больных алкоголизмом (<i>Е.А. Мойсеёнок, Е.А. Цвербаум, В.Н.Петров</i>).....	49
Гиполипидемическая активность производных пантотеновой кислоты (<i>Е.Е. Нарута, В.В. Садовничий, В.У. Буко</i>)	50
Различие в уровнях фракций СоА структур ЦНС аутбредных и инбредных белых крыс (<i>С.Н. Омелянчик</i>)	51
Исследование системы биосинтеза СоА в лейкоцитах при заболеваниях нервной системы (<i>С.Н. Омелянчик, Я.Я. Гордеев, А.Г. Мойсеёнок</i>).....	54
Регуляция синтеза ацетилхолина в синапсоммах, изолированных из мозга крыс с различной обеспеченностью тиамином (<i>Ю.М. Пархоменко, Г.В. Донченко, З.С. Протасова</i>).....	56
Изучение катаболизма КоА в крови людей и лабораторных животных (<i>С.А. Петров</i>)	57
Распределение пантотеновой кислоты в организме при гипоксии замкнутого пространства (<i>С.А. Петров</i>)	58
Редокс-модулирующая активность препарата фосфопантотеновой кислоты при алюминиевой и эндогенной интоксикации (<i>Т.А. Пеховская, И.Н. Катковская, А.А. Шевалье, С.Н. Омелянчик, В.С. Слышенков</i>).....	59
Пантотеновая кислота в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (<i>В.В. Пономарев</i>)	61
Использование пантотеновой кислоты и ее производных в лечении алкогольной зависимости и алкогольных поражений органов (<i>П.С. Пронько, Т.И. Хомич, В.И. Сатановская, Н.И. Кондыба, А.Г. Шляхтун, Л.М. Караедова, А.Н. Бородинский, Р.Е. Лис, В.М. Насек</i>)	63
Влияние пантотина на некоторые показатели липидного обмена у пациентов ишемической болезнью сердца (<i>В.М. Пыроцкий, Е.В. Мирончик</i>)	65

Модулирующее действие пантотеновой кислоты на синапсомы в условиях окислительного стресса (<i>В.С. Слышенков, А.А. Шевалье, А.Г. Мойсеенок</i>)	66
Инактивация глутатионом пизамина природного ингибитора КоА (<i>Н.Д. Смашевский</i>)	67
Возможности модуляции эффектов ноотропов производными пантотеновой кислоты (<i>М.Ю. Степаничев, М.В. Онуфриев, Д.А. Марков, М.Р. Новикова, Ю.В. Моисеева, Н.В. Гуляева</i>)	69
Коррекция постстрессорных структурно-функциональных изменений в ЦНС крысы производным пантотеновой кислоты (<i>А.О. Тишкина, И.П. Левшина, М.Р. Новикова, М.Ю. Степаничев, Н.В. Гуляева</i>) .	70
Новый взгляд на регуляцию биосинтеза КоА (<i>В.В. Филоненко, А.Н. Живолуп, И.А. Немазанный, А.Г. Панасюк, О.С. Бреус, Д.О. Гудкова, И.Т. Гут</i>)	72
Модуляция пантенолом спектра свободных аминокислот в клетках иммунной системы после стимуляции липополисахаридом (<i>В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, В.Ю. Смирнов, А.Г. Мойсеёнок</i>)	74
Играет ли ацетил-КоА важную роль в нейродегенерации и нейропротекции? (<i>Анджей Шутович, Ханна Беларчик, Анна Роновска, Сильвия Гуль-Хинц, Александра Дысь, Иоанна Климашевска-Лата, Марлена Зыск</i>)	76
Обмен гомоцистеина и функции мозга (<i>Иероним Якубовский</i>)	77
Авторский указатель	80

CONTENTS

Programm.....	10
Abstracts	15
L-carnitine protection against oxidative stress formation in the rat liver (<i>A. Augustyniak, E. Ambrożewicz, E. Skrzydlewska</i>).....	17
Radionuclide approach in studying biochemical and biological functions of pantothenic acid derivatives (<i>G.A. Badun, M.G. Chernysheva</i>).....	18
Glutathione redox potential is a potential marker of erythrocyte membrane (<i>I.V. Buko</i>).....	20
The content of coenzyme A (CoA) in blood leukocytes of patients with pulmonary tuberculosis and the effect of calcium pantothenate (<i>I.S. Gelberg, S.N Omelyanchik, Y.A. Sheifer</i>)	22
Effect of long-term low-dose irradiation on pantothenic acid allowances in patients with tuberculosis and the possibility of disorders correction (<i>I.S. Gelberg, S.N Omelyanchik, Y.A. Sheifer</i>)	25
Potential for neurometabolic correction of cerebral pathologies (<i>N.V. Gulyaeva</i>)	26
Studies on pantothenic acid transport into the brain (<i>V.A. Gurinovich</i>).....	28
Interactions of thiamine deficits and zinc excess in cholinergic neuronal cells of septal origin (<i>Aleksandra Dyś, Dorota Bizon-Zygmańska, Anna Ronowska, Hanna Bielarczyk, Agnieszka Jankowska-Kulawy, Andrzej Szutowicz</i>)	29
Neurometabolic effects of hopanthenic acid action (<i>N.P. Kanunnikova, V.A. Gurinovich, A.Г. Мойсеенок</i>).....	31
Peculiarities of D-pantethine effect on the system of liver glutathione and the CNS in inbred rats (<i>I.L. Kovalenchik, T.A. Pekhovskaya, Ye.P. Lukienko, V.A. Gurinovich, N.P. Kanunnikova</i>).....	33
AAV-Mediated Reduction of CoA in the Brain (<i>Roberta Leonardi and Suzanne Jackowski</i>)	34
Concept of reciprocal interaction of M-and H-cholinergic mechanisms and its application for clinical investigations (<i>N.A. Losev, P.D. Shabanov</i>)	35
Potentiation of D-panthenol activity by carnitine under immobilization stress (<i>Ye.P. Lukienko, T.A. Pekhovskaya, T.Ch. Grokhovskaya, S.S. Chumachenko</i>)	37
Changes in oxidative stress indices under the influence of panthenol, acetylcarnitine and homopantothenate composition (<i>Ye.P. Lukienko, T.A. Pekhovskaya, I.P. Levshina, M.P. Novikova, N.A. Lazareva, A.O. Tishkina</i>).....	39

Age changes of thiamine status in rat brain (A.F. Makarchikov, T.A. Luchko, I.M. Rusina, T.G. Kudyrka, V.A. Gurinovich)	42
Can modulation of cellular redox potential be a function of CoA biosynthetic system? (A.G. Moiseenok)	44
Radionuclide studies of CoA biosynthesis (A.G. Moiseenok, V.A. Gurinovich, V.I. Rezyapkin, B.F. Dorofeyev, G.A. Badun, A.V. Lysenkova, V.M. Kopelevich)	47
Leukocyte CoA level recovery by administration of calcium D-pantothenate in patients with alcoholism (E.A. Moiseenok, E.A. Tsverbaum, V.N. Petrov)	49
Hypolipidemic activity of pantothenic acid derivatives (E.E. Naruta, V.V. Sadovnichij, V.U. Buko)	51
Differences in CoA fraction levels in CNS structures of outbred and inbred rats (S.N. Omelyanchik)	53
Studies of leukocyte CoA biosynthetic system in nervous diseases (S.N. Omelyanchik, Ya.Ya. Gordeyev, A.G. Moiseenok)	55
Acetylcholine synthesis regulation in synaptosomes, isolated from the brain of rats with different status of thiamine (Yu.M. Parkhomenko, G.V. Donchenko, Z.S. Protasova)	57
Study of catabolism of CoA in blood of humans and laboratory animals (S.A. Petrov)	58
Distribution of pantothenic acid in the organism in hypoxia of reserved space (S.A. Petrov)	59
Redox-modulating activity of phosphopantothenic acid preparation under aluminium and endogenous intoxications (T.A. Pekhovskaya, I.N. Katkovskaya, A.A. Shevalye, S.N. Omelyanchik, V.S. Slyshenkov)	60
Pantothenic acid, in the pathogenesis of neurodegenerative diseases (V.V. Ponomarev)	62
Application of pantothenic acid and its derivatives in treatment of alcohol dependence and alcoholic organ damage (P.S. Pronko, T.I. Khomich, V.I. Satanovskaya, N.I. Kondyba, A.H. Shliakhtun, L.M. Karaedova, A.N. Borodinsky, R.E. Lis, V.M. Nasek)	64
Effect of pantethine on some indices of lipid metabolism in patients with coronary heart disease (V.M. Pyrochkin, E.V. Mironchik)	65
Modulation effect of pantothenic acid on synaptosomes under activation of free radical processes <i>in vitro</i> (V.S. Slyshenkov, A.A. Shevalye, A.G. Moiseenok)	66
Inactivation by glutathione of a pisinamin natural inhibitor of CoA (N.D. Smashevsky)	68

Modulation of the effects of nootropic drugs by the derivatives of pantothenic acid (<i>M.Yu. Stepanichev, M.V. Onufriev, D.A. Markov, M.R. Novikova, Yu.V. Moiseeva, N.V. Gulyaeva</i>)	70
Correction of stress-induced structural and functional changes in rat CNS by a pantothenic acid derivative (<i>A.O. Tishkina, I.P. Levshina, M.R. Novikova, M.Yu. Stepanichev, N.V. Gulyaeva</i>)	71
New insight into regulatory mechanisms of CoA biosynthesis (<i>V.V. Filonenko, A.N. Zhyvoloup, I.A. Nemazanyy, A.G. Panasyuk, O.S. Breus, D.O. Gudkova, I.T. Gout</i>)	73
Panthenol modulation of the free amino acids spectrum in immune cells after stimulation with lipopolysaccharide (<i>V.M. Sheibak, A.Y. Pauliukovets, V.Y. Smirnov, A.G. Moiseenok</i>)	75
Acetyl-CoA a pivotal point in cholinergic neurodegeneration and neuroprotection? (<i>Andrzej Szutowicz, Hanna Bielarczyk, Anna Ronowska, Sylwia Gul-Hinc, Aleksandra Dyś, Joanna Klimaszewska-Łata, Marlena Zyśk</i>)	76
Homocysteine Metabolism and Brain Function (<i>Hieronim Jakubowski</i>).....	79
Author index	81

Научное издание

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ.
ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА И МОЗГ.
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
И ДИЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*Материалы
международного симпозиума*

28 июня 2013 г.

Компьютерная верстка: В.А. Гуринович

Подписано в печать
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. Уч.-изд. л. Тираж **100** экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.