

L. TERAS

## BIOFLAVONOIDIDE TOIMEST MÖNEDE HINGAMISFERMENTIDE AKTIIVSUSELE

Olgugi et P-vitamiini (*resp.* bioflavonoide) kasutatakse edukalt mitmesuguste haiguste raviks, pole bioflavonoidide toimemehhanism kaugeltki veel selge. Seoses sellega, et erinevad polüfenoolid, nende hulgas ka bioflavonoidid, etendavad olulist osa taimede hingamisel [6], arvatakse, et bioflavonoidid mõjustavad ka loomsete kudede hingamist [7, 11].

Nagu meie eelmistest tööst [8, 15] juba selgus, intensiivistub katseloomadel bioflavonoidide parenteraalse manustamise korral nii maksakuu lihaskoe hingamine. Seejuures esineb ilmne seos lihaskoe hingamisvõime tõusu ja tsütokroom c ning merevaikhappe oksüdatsiooni suurenemise vahel. Nii olid rutiini manustamise kolmandal ja seitsmendal päeval, millal täheldasime lihaskoe hingamisvõime suurenemist, merevaikhappe ja tsütokroom c oksüdatsioon tunduvalt kõrgeks. Ka katehhiinide manustamisel kulges hapniku neeldumine nende hingamisubstraatide korral paralleelselt lihaskoe hingamise muutustega.

Arvestades saadud tulemusi, võib oletada, et merevaikhappe ja tsütokroom c oksüdatsiooni tõus bioflavonoidide mõjul toimub neid substraate oksüdeerivate peamiste fermentide — suksiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi — aktiivsuse suurenemise tagajärjel. Seda hüpoteesi kinnitavad ka kirjanduse andmed. Nimetatud küsimuse kohta õnnestus meil leida vaid kolm tööd. Nii näitas Sergejev [14], et P-vitamiini manustamisel katseloomadele suureneb dehüdraaside ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsus kudedes. Nimetatud fermentide aktiivsus suureneb ka Kosmolinski [12] andmeil aju-, neeru- ja maksakoes teelehtedest saadud P-vitamiini toimel. Samuti leidis Berezovskaja [10], et tsütokroomoksüdaasi aktiivsus suureneb bioflavonoidide toimel nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Tuleb aga märkida, et kõik nimetatud autorid uurisid hingamisfermente suhteliselt lühiajalise (*ca* 3 päeva kestnud) peroraalse bioflavonoidide manustamise järel ainult ühekordselt.

Kuna kirjanduses ei leidunud andmeid hingamisfermentide aktiivsuse muutuste dünaamilise jälgimise ja suksiindehüdraasi aktiivsuse muutuste kohta bioflavonoidide toimel, võtsimegi endale ülesandeks selgitada, kas rutiin ja katehhiinid parenteraalsel manustamisel põhjustavad suksiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsuse suurenemist, ja määrata nende fermentide aktiivsus bioflavonoidide pikaajalise manustamise vältel.



### Metoodika

Katsed teostati ca 150–200 g raskuste isaste valgete rottidega, kellele 21 päeva vältel manustati subkutaanselt rutiini või teelehtedest valmistatud katehhiinide puhastatud preparaati. 3., 7. ja 21. katsepäeval, samuti esimesel, teisel ja kolmandal nädalal pärast preparaadi manustamise lõpetamist määrati Umbreit'i jt. [16] poolt soovitatud metoodika järgi katseloomade maksa mitokondrites manomeetriliselt suktsiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsus.

Mitokondrite eraldamiseks peenestati kääride abil 1 g maksakude ja homogeniseeriti jahutusega klaashomogenisaatoris 2 ml-s külmas 0,25M sahharoosilahuses. Saadud homogenaadile lisandati 7 ml sahharoosilahust, seejärel tsentrifuugiti erütrotsüütide ja tuumade eraldamiseks 0° C temperatuuris 600 g juures 10 minuti vältel. Pärast sademe eemaldamist jätkati tsentrifuugimist 0° temperatuuris 9000 g juures veel 10 minutit. Sellisel teel saadud mitokondrite sadet pesti kaks korda sahharoosilahusega tsentrifuugides ning seejärel resuspendeeriti 6 ml-s 0,25M sahharoosilahuses. Igas katses kasutati 0,5 ml mitokondrite suspensiooni, mis vastas 3–4 mg valgule. Valgu hulk mitokondrite suspensioonis määrati biureetreaktsiooniga Cornall'i jt. [3] metoodika järgi.

Suktsiindehüdraasi aktiivsuse määramisel sisaldas inkubatsioonisegu (3 ml) 100 µM naatriumfosfaadilahust (pH 7,4), 4 µM MgCl<sub>2</sub>, 3 µM ATF, 30 µM naatriumsuktsinaati ja 0,4 ml 10<sup>-4</sup>M tsütokroom c. Tsütokroomoksüdaasi aktiivsust määrati järgmistest komponentidest koosnevas inkubatsioonisekus: 80 µM naatriumfosfaadilahust (pH 7,4), 4 µM MgCl<sub>2</sub>, 2 µM ATF, 0,114M naatriumaskorbaati ja 1,0 ml 4,2·10<sup>-5</sup>M tsütokroom c. Katseseгу inkubeeriti 37° temperatuuril 30 minutit. Uuritud fermentide aktiivsust väljendati neeldunud hapniku hulga (mikroliitrites) abil mitokondrite ühe milligrammi valgu kohta.

Katsetulemuste matemaatilisel analüüsil kasutasime Studenti *t*-testi [17].

### Töö tulemused

Nagu katsetulemustest selgus, tõstab rutiin parenteraalsel manustamisel juba 3. katsepäevaks nii suktsiindehüdraasi kui ka tsütokroomoksüdaasi aktiivsust (tab. 1). Nii moodustas suktsiindehüdraasi aktiivsuse väärtus 3. katsepäeval 18,2 µl O<sub>2</sub>, mis oli 17% kõrgem kui kontrollrühmas. 7. katsepäeval oli suktsiindehüdraasi aktiivsus langenud taas esialgsele tasemele ja jäi kontrollrühmaga võrdseks ka 21. katsepäeval. Pärast rutiini manustamise lõpetamist vähenes suktsiindehüdraasi aktiivsus veelgi, olles esimesel nädalal ainult 9,9 µl O<sub>2</sub>. Fermendi aktiivsus normaliseerus alles teise ja kolmanda nädala jooksul pärast rutiini manustamise lõpetamist.

Ka tsütokroomoksüdaasi aktiivsus suurenes rutiini parenteraalsel manustamisel juba 3. katsepäevaks, ületades kontrollloomadel saadud tulemuse 46% võrra. Edasisel rutiini manustamisel selle fermenti aktiivsus mõnevõrra küll langes, kuid kontrolliga võrreldes oli kõrgenenud siiski veel nii 7. kui ka 21. katsepäeval. Nii ületas tsütokroomoksüdaasi aktiivsus kontrollrühma väärtuse 7. katsepäeval 37% võrra ja 21. katsepäeval 16% võrra. Pärast rutiini manustamise lõpetamist langes tsütokroomoksüdaasi aktiivsuse väärtus juba esimese nädala jooksul kontrollrühma tasemele.

Suktsiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsus tõusid ka katehhiinide parenteraalsel manustamisel (tab. 2), saavutades maksimaalse väärtuse 7. katsepäevaks. Nii moodustas suktsiindehüdraasi aktiivsus 3. katsepäeval 17,1 µl O<sub>2</sub> ja 7. katsepäeval 20,6 µl O<sub>2</sub>; need väärtused on vastavalt 10 ja 32% kõrgemad kui kontrollrühmas. Võrreldes 7. katsepäevaga, vähenes suktsiindehüdraasi aktiivsus küll ka kateh-



Tabel 1

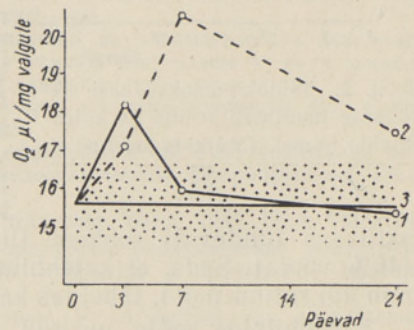
## Suktsiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsus maksa mitokondrites rutiini parenteraalsel manustamisel

Katsepäevad	Suktsiindehüdraas ( $O_2$ $\mu$ l/mg valgule)					Tsütokroomoksüdaas ( $O_2$ $\mu$ l/mg valgule)				
	Katseloomade arv	$\bar{x}$	$m$	$P$	$P_{dif}$	Katseloomade arv	$\bar{x}$	$m$	$P$	$P_{dif}$
3	10	18,2	$\pm 0,44$	$< 0,01$	$< 0,01$	9	8,3	$\pm 0,76$	$< 0,01$	$< 0,01$
7	9	16,0	$\pm 0,85$	$< 0,01$	$= 0,7$	7	7,8	$\pm 0,81$	$< 0,01$	$< 0,05$
21	8	15,4	$\pm 0,74$	$< 0,01$	$> 0,7$	6	6,6	$\pm 0,41$	$< 0,01$	$> 0,1$
Kontroll	8	15,6	$\pm 0,46$	$< 0,01$	—	9	5,7	$\pm 0,37$	$< 0,01$	—

$\bar{x}$  — aritmeetiline keskmine,  $m$  — aritmeetilise keskmise viga,  $P$  — aritmeetilise keskmise tõenäosus,  $P_{dif}$  — katserühmade erinevuse olulisus kontrollist Studenti  $t$ -testi alusel.

hiinide edasisel manustamisel, kuid, vastupidi rutiini puhul täheldatud muutustele, oli fermendi aktiivsus ka 21. katsepäeval matemaatiliselt oluliselt kõrgem kontrollist. Nii oli suktsiindehüdraasi aktiivsus 21. katsepäeval 17,5  $\mu$ l  $O_2$ , mis ületab kontrollrühmas saadud tulemuse 12% võrra. Ka pärast katehiinide manustamise lõpetamist jäi suktsiindehüdraasi aktiivsus kõrgele, olles esimesel ja teisel nädalal 19,8 ja 19,9  $\mu$ l  $O_2$ . Alles kolmandal nädalal langes suktsiindehüdraasi aktiivsuse väärtus kontrollrühma tasemele (15,6  $\mu$ l  $O_2$ ).

Joon. 1. Suktsiindehüdraasi aktiivsuse muutused rutiini ja katehiinide toimet: 1 — suktsiindehüdraasi või tsütokroomoksüdaasi aktiivsus rutiini manustamisel; 2 — suktsiindehüdraasi või tsütokroomoksüdaasi aktiivsus katehiinide manustamisel; 3 — kontrollrühma katseloomade suktsiindehüdraasi või tsütokroomoksüdaasi aktiivsuse keskmine väärtus ja selle usaldusrajad (punktiirala).



Samuti nagu suktsiindehüdraasi aktiivsus suurenes ka tsütokroomoksüdaasi aktiivsus katehiinide toimet 3. katsepäevaks vähem kui 7-ndaks. Nii oli tsütokroomoksüdaasi aktiivsus 3. katsepäeval 9,5  $\mu$ l  $O_2$ , 7. katsepäeval aga 11,1  $\mu$ l  $O_2$ . Seega tõusis fermendi aktiivsus, võrreldes kontrollrühmaga, 3. katsepäevaks 67% ja 7. katsepäevaks 195%. Vastupidi suktsiindehüdraasile jäi tsütokroomoksüdaasi aktiivsus kõrgele ka 21. katsepäeval.

Tuleb märkida, et ka Sergejevi [14] andmeil tõuseb tsütokroomoksüdaasi aktiivsus P-vitamiini toimet maksakoes eriti tugevasti. Nagu meie, nii leidis ka Sergejev, et tsütokroomoksüdaasi aktiivsus maksakoes

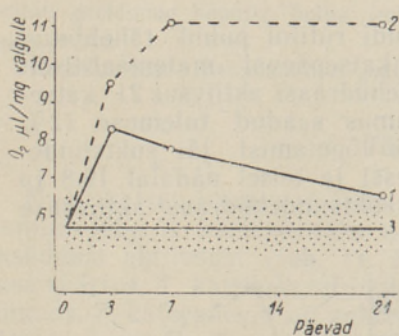


Tabel 2

Suktsiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsus maksa mitokondrites katehhiinide parenteraalsel manustamisel

Katsepäevad	Suktsiindehüdraas ( $O_2$ $\mu$ l/mg valgule)					Tsütokroomoksüdaas ( $O_2$ $\mu$ l/mg valgule)				
	Katse- loo- made arv	$\bar{x}$	$m$	$P$	$P_{diff}$	Katse- loo- made arv	$\bar{x}$	$m$	$P$	$P_{diff}$
3	10	17,1	$\pm 0,74$	$< 0,01$	$> 0,1$	10	9,5	$\pm 0,30$	$< 0,01$	$< 0,01$
7	9	20,6	$\pm 1,58$	$< 0,01$	$< 0,02$	9	11,1	$\pm 0,77$	$< 0,01$	$< 0,01$
21	9	17,5	$\pm 0,52$	$< 0,01$	$< 0,02$	10	11,1	$\pm 0,53$	$< 0,01$	$< 0,01$
Kontroll	8	15,6	$\pm 0,46$	$< 0,01$	—	9	5,7	$\pm 0,37$	$< 0,01$	—

Märkus: Tähistest vt. tab. 1.



Joon. 2. Tsütokroomoksüdaasi aktiivsuse muutused rutiini ja katehhiinide toimetel. (Märkide seletust vt. joon. 1.)

tõuseb teelehtedest saadud P-vitamiini manustamisel rohkem kui kahekordselt (242%).

Pärast katehhiinide manustamise lõpetamist langes tsütokroomoksüdaasi aktiivsus küll mõnevõrra, kuid jäi kogu kolmenädalase jälgimisaja vältel kontrollrühmaga võrreldes kõrgemaks ( $P_{diff} < 0,01$ ).

Huvitav on märkida, et rutiiniga võrreldes oli katehhiinide toime suktsiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsusele märgatavalt suurem (joon. 1 ja 2). Nii tõusis katehhiinide manustamisel suktsiindehüdraasi aktiivsus kontrollrühmaga võrreldes maksimaalselt 32%, rutiini puhul aga ainult 17%. Samuti suurenes katehhiinide toimetel tsütokroomoksüdaasi

aktiivsus tunduvalt rohkem (ligi 2-kordselt) kui rutiini manustamisel (46% võrra). Seda, et katehhiinide toime tsütokroomoksüdaasile on suurem kui rutiini mõju, täheldas ka Berezovskaja [10].

Katehhiinide mõju uuritud fermentidele oli, võrreldes rutiiniga, ka märksa püsivam. Kui katseloomade hingamisfermentide aktiivsus rutiini manustamisel langes juba 21. katsepäevaks peaaegu kontrollrühma tasemele, siis katehhiinide puhul oli suktsiindehüdraasi ja tsütokroomoksüdaasi aktiivsus kõrgeenenud kogu manustamisperioodi lõpuni. Iseloomulik on ka see, et pärast katehhiinide manustamise lõpetamist jäi uuritud fermentide, eriti tsütokroomoksüdaasi aktiivsus, kolme nädala vältel kõrgemaks kui kontrollrühmas.

Käesoleva töö tulemusi arvestades näib tõenäoline, et meie poolt juba varem kirjeldatud [8, 15] bioflavonoidide omadus tõsta kudede oksüdatsiooniprotsesse on seotud hingamisfermentide (suktsiindehüdraasi ja



tsütokroomoksüdaasi) aktiivsuse suurenemisega P-vitamiini preparaate toimetel.

Tuleb märkida, et ka paljud teised autorid [4, 5, 7, 9, 13] seostavad bioflavonoidide toimemehhanismi nende mõjuga hingamisfermentidele. Nii oletavad Wawra ning Webb [9], Kühnau [7], Davidovič ning Klostermann [4] jt., et bioflavonoidid toimivad loomses organismis hingamisfermentide prosteetilise rühmana, kuigi seda pole siiani veel eksperimentaalselt tõestatud. Ka Böhmi [1, 2] arvates võtavad bioflavonoidid aktiivselt osa hingamisahela ensüümsüsteemidest, kusjuures nende toimet tuleb siduda eelkõige tsütokroomide hapendumisega.

Arvestades seda, et ka meie andmetel suurenes nii rutiini kui ka katehhiinide toimet eriti tsütokroomoksüdaasi aktiivsus, näib küllaltki tõenäoline, et bioflavonoidid interfereerivad just tsütokroomide oksüdatsiooniga.

#### KIRJANDUS

1. Böhmi K. Die Flavonoide, III Mitteilung. *Arzneimittel-Forschung*, 1959, **9**, 12, 778—785.
2. Böhmi K., Lamprecht W. Flavonoide und Herzmuskelstoffwechsel. *Ärztliche Forschung*, 1959, **13**, 11, 543—548.
3. Cornall A., Bardawill C., David M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.*, 1949, **177**, 2, 751—766.
4. Davidovič P., Klostermann G. Experimentelle Untersuchungen über die renale Arsenausscheidung unter dem Einfluss von Rutin. *Arch. Dermatol. und Syphilis*, 1954, **199**, 1, 10—20.
5. Hätzmann R. Der Einfluss von Vitamin P auf die experimentelle Penicillin-Intoxikation, I. *Z. ges. exptl. Med.*, 1956, **127**, 4, 369—381.
6. Huszák S. Über die Funktion des Peroxydase-Systems der Pflanzen. *Z. phys. Chem.*, 1937a, **247**, 239—247.
7. Kühnau J. Rutin, ein neuer wasserlöslicher Wirkstoff von Vitamincharakter. *Klin. Wochenschr.*, 1949, **27**, 17/18, 294—297.
8. Teras L. Rutiini ja teelehtedest valmistatud katehhiinpreparaatide mõjust loomsete kudede hingamisele, II osa. *ENSV TA Toimet. Biol. Seer.*, 1962, **2**, 96—106.
9. Wawra C., Webb J. The isolation of a new oxidation-reduction enzyme from lemon peel (vitamin P). *Science*, 1942, **96**, 302—303.
10. Березовская Н. Н. Влияние биофлавоноидов на энзиматическое окисление аскорбиновой кислоты и адреналина в тканях. *Материалы V науч. сессии. Ин-та витаминологии МЗ СССР*, 7—8. М., 1963.
11. Запрометов М. Н. Витамин Р, его свойства и источник получения. *Сб.: Совр. вопр. сов. витаминологии*, 48—64. М., 1955.
12. Космолинский Ф. П. Витамин Р как эффективное средство повышения выносливости организма к кислородной недостаточности. *Вопр. питания*, 1961, **20**, 5, 44—47.
13. Леонтьев И. Ф. Новое о витамине Р. *Успехи совр. биол.*, 1945, **19**, 1, 134—136.
14. Сергеев А. Н. Влияние витамина Р на некоторые биохимические показатели организма. *Тр. VIII науч. конференции курсантов и слушателей Военно-Морской Мед. Академии*, 42—46. Л., 1951.
15. Тeras Л. Э. О действии препарата витамина Р из листьев чая на дыхание тканей. *Биохимия чайного производства*, сб. 9, 201—203. М., 1962.
16. Умбрейт В. В., Буррис Р. Х., Штауффер Дж. Ф. Манометрические методы изучения тканевого обмена. М., 1951.
17. Фишер А. *Статистические методы исследования*. М., 1958.



Л. ТЕРАС

## О ВЛИЯНИИ БИОФЛАВОНОИДОВ НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Резюме

В наших ранее проведенных исследованиях [8, 15] было показано, что биофлавоноиды при парентеральном введении их подопытным животным усиливают дыхание как ткани печени, так и мышечной ткани. При этом выяснилось, что повышение дыхания мышечной ткани подопытных животных, получавших рутин и очищенный препарат чайных катехинов, и усиление окисления цитохрома с и янтарной кислоты находились в тесной связи. Это вызвало предположение, что в наших опытах усиление окисления как янтарной кислоты, так и цитохрома с под действием биофлавоноидов может происходить в результате активирования сукциндегидразы и цитохромоксидазы. В пользу этого говорят также данные Ф. П. Косолинского [12] и Н. Н. Березовской [19]. Задача настоящей работы и состояла в выяснении вопроса, вызывают ли рутин и катехины при парентеральном введении повышение активности сукциндегидразы и цитохромоксидазы, и в определении динамики активности этих ферментов в течение введения биофлавоноидов.

Рутин и чайные катехины вводили белым крысам подкожно по 25 мг на 1 кг веса ежедневно в течение 21 дня. Активность сукциндегидразы и цитохромоксидазы определялась манометрически по методу Умбрейта и соавторов [16] в митохондриях печени на 3, 7 и 21-й день опыта, а также на 1, 2 и 3-й неделе после окончания введения биофлавоноидов. Митохондрии выделялись в 0,25М растворе сахарозы дробным центрифугированием при 9000 g. Активность исследованных ферментов выражалась в микролитрах поглощенного кислорода за 30 мин инкубирования при температуре 37°C и 1 мг белка митохондрий, который определялся биуретовым методом [8].

Результаты опытов показали (табл. 1 и 2), что под влиянием рутина активность сукциндегидразы и цитохромоксидазы повышается по сравнению с контролем уже на 3-й день опыта. Так, к этому времени активность сукциндегидразы составляла 18,2 мкл O<sub>2</sub>, что на 17% выше активности, наблюдаемой у животных контрольной группы. Но уже на 7-й день опыта активность сукциндегидразы снизилась почти до исходного уровня; не отличалась она от контрольной и на 21-й день опыта. После окончания введения рутина активность фермента уменьшилась еще больше и нормализовалась только в течение 2-й и 3-й недели после прекращения введения рутина.

Активность цитохромоксидазы повышалась под влиянием рутина уже на 3-й день опыта на 46%. Хотя при дальнейшем введении рутина она также несколько снизилась, на 7-й и на 21-й день опыта она все же оставалась повышенной по сравнению с контролем. После окончания введения рутина активность цитохромоксидазы уже в течение 1-й недели снизилась до исходного уровня.

Под влиянием катехинов максимальное повышение активности сукциндегидразы и цитохромоксидазы наблюдалось не на 3-й день опыта, как это было при использовании рутина, а на 7-й день. Так, на 3-й день активность сукциндегидразы повышалась на 10% и на 7-й день — на 32%. На 21-й день опыта активность фермента несколько снизилась, но все же была выше, чем в контрольной группе. Оставалась она повышенной и в течение 2-й и 3-й недель.

Активность цитохромоксидазы также повышалась при введении катехинов на 3-й день меньше (на 67%), чем на 7-й день (на 195%). На 21-й день опыта активность цитохромоксидазы превышала данные, полученные у контрольных животных, также на 195%. После окончания введения катехинов активность цитохромоксидазы хотя и несколько снизилась, но в течение 3-х недель была выше, чем в контрольной группе.

Интересно отметить, что влияние катехинов на изученные ферменты было по сравнению с рутином значительно большим. Так, активность сукциндегидразы повышалась при введении катехинов максимально на 32%, а при введении рутина только на 17%. Активность цитохромоксидазы также повышалась под влиянием катехинов значительно заметнее (почти в 2 раза), чем при введении рутина (на 46%).

Характерно и то, что влияние катехинов на активность этих ферментов было продолжительнее. После окончания введения рутина активность указанных ферментов не отличалась от результатов, полученных в контрольной группе, уже на 1-й неделе, при окончании введения катехинов же активность ферментов, особенно цитохромоксидазы, оставалась повышенной еще в течение 3-х недель.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что описанное нами ранее [8, 15] свойство биофлавоноидов увеличивать дыхание тканей обусловлено, по-видимому, повышением активности дыхательных ферментов (сукциндегидразы и цитохромоксидазы) в тканях.

Эстонский институт экспериментальной  
и клинической медицины  
Академии медицинских наук СССР

Поступила в редакцию  
27/II 1964



L. TERAS

## THE INFLUENCE OF BIOFLAVONOIDS UPON THE ACTIVITY OF SOME RESPIRATORY ENZYMES

### Summary

The influence of rutin and catechins extracted from tea leaves upon the activity of succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase was studied.

Rutin and catechins were administered to albino rats subcutaneously in a dosis of 25 mg per 1 kg of weight during a period of 21 days. The succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase activity were determined in the liver mitochondria by manometric method of Umbreit et al. [16] on the 3rd, 7th and 21st day of experiment and after the end of administration of bioflavonoids in the 1st, 2nd and 3rd week. The liver mitochondria were isolated in the medium of 0.25M sucrose by centrifugation at 9000 *g* at 0° C. The activity of enzymes studied was expressed in  $\mu$ l of oxygen/mg of protein. The latter was determined by the biuret reaction [2].

The results of experiments showed (tables 1 and 2) that the administration of rutin caused an increase of the activity of succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase by the 3rd day of experiment. Thus the activity of succinic dehydrogenase was increased by 17 per cent ( $P_{\text{diff}} < 0.01$ ). But already by the 7th day of experiment the activity of the enzyme gained the level of the control group and remained the same till the 21st day. After the end of administration of rutin, it decreased futhermore and regained the normal level only during the 2nd and 3rd week.

The activity of cytochrome oxidase increased at the administration of rutin by the 3rd day of experiment by 46 per cent. Although the activity of cytochrome oxidase somewhat diminished with the further administration of rutin, it remained increased on the 7th and 21st day. After the end of administration, the activity of cytochrome oxidase regained the level of the control during the 1st week.

The administration of catechins caused a maximal increase of enzymes by the 7th day of experiment. So the activity of succinic dehydrogenase was increased by the 3rd day by 10 per cent, and by the 7th day — by 32 per cent. Although the activity of enzyme somewhat diminished on the 21st day, it was higher than that of the control group. It remained increased even during a period of 3 weeks after the end of administration of catechins.

The activity of cytochrome oxidase also increased at the administration of catechins by the 7th day (by 195 per cen) more than by the 3rd day (by 67 per cent). By the 21st day it was increased by 195 per cent as well. We found that the activity of the enzyme remained increased at the end of administration of catechins during the 3-week-period of observation.

It is of interest that the catechins influence the activity of succinic dehydrogenase and cytochrome oxydase considerably more than rutin.

Thus it may be presumed that the influence of bioflavonoids increasing the tissue respiration described by us in previous works [3, 15] is connected with the increase of the activity of the respiratory enzymes (succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase) in tissues at the administration of bioflavonoids.

Academy of Medical Sciences of the U.S.S.R.,  
Estonian Institute of Experimental and Clinical Medicine

Received  
Feb. 27th, 1964