

Socini A., Agradi E., Colombo C., Folco G. C., Tremoli E. Prostaglandins, 1981, 22. 12. Moncada S., Gryglewski R. J., Bunting S., Vane J. R. Nature (Lond.), 1976, 263 663—665. 13. Moncada S., Herman A. G., Higgs E. A., Vane J. R. Thromb. Res., 1977, 11, 323—344. 14. Moncada S. Atherosclerosis, 2, №. 3, 193—207, 1982. 15. Ubatuba F. B., Moncada S., Vane J. R. Thromb. Diath. Haem., 1979, 41, 425—434.

УДК 616.224.015.4:612.173.1.1:612.26

А. Л. УРАКОВ

ВЛИЯНИЕ ПАПАВЕРИНА, НО-ШПЫ И НОНАХЛАЗИНА НА СКОРОСТЬ ДЫХАНИЯ И УСТОЙЧИВОСТЬ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА В ПРИСУТСТВИИ Ca^{2+}

Патологическая аккумуляция митохондриями ионов кальция является одной из непосредственных причин необратимого повреждения этих органелл при ишемии миокарда [7]. Выяснено, что уменьшить скорость аккумуляции митохондриями ионов кальция могут производные изохинолина и фенотиазина [3, 4]. Однако неясно, как изменяется устойчивость митохондрий к ионам кальция и как реагирует разобщенное кальцием дыхание органелл на введение препаратов указанных групп. Выяснению указанных вопросов и посвящена данная работа.

Методика. Опыты по изучению влияния папаверина, но-шпы и нонахлазина на дыхание митохондрий и устойчивость их к разрушению в присутствии Ca^{2+} проведены с изолированными митохондриями миокарда 43 интактных белых крыс. Крысы забиты декапитацией под эфирным наркозом. Дыхание митохондрий изучено полярографически, транспорт Ca^{2+} в митохондрии и устойчивость их к разрушающему влиянию кальция изучены по выходу H^+ из митохондрий в обмен на входящий в них Ca^{2+} потенциометрически в среде: сахароза—0,05 М/л, KCl —100 мМ/л, KH_2PO_4 —1 мМ/л, pH —7,45 при 20°C, концентрации белка 4—6 мг/мл в присутствии 5 мМ/л сукцината, глутамата, либо α -кетоглутарата [2, 4]. Кальций вносится к дышащим митохондриям в количестве 100 мкМ CaCl_2 . Скорость транспорта Ca^{2+} в митохондрии исследована по скорости разобщаемого кальцием дыхания и по скорости протонирования среды инкубации. Разрушающее действие кальция на митохондрии определено по моменту наступления защелачивания среды инкубации после внесения очередной порции CaCl_2 [1]. Исследованные препараты вносятся в среду инкубации в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М/л до внесения митохондрий.

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами эксперименты показывают, что внесение 100 мкМ CaCl_2 к окисляющим субстраты митохондриям ведет к кратковременному выходу из митохондрий H^+ и ускорению дыхания. Так, скорость потребления кислорода митохондриями в момент аккумуляции ими Ca^{2+} в присутствии сукцината увеличивается в 3,5 раза, в присутствии глутамата—в 4 раза. После полного захвата митохондриями внесенного кальция скорость дыхания органелл снижается до исходной величины. Подобное изменение скорости дыха-

ния митохондрий и выход из них H^+ наблюдается и при последующем введении 100 мкМ $CaCl_2$, но это повторяется не беспрестанно. При очередных добавках кальция наступает момент, когда следующая порция кальция вызывает необратимое ускорение дыхания, концентрация H^+ в среде дышащих митохондрий с этого момента не увеличивается, а

Таблица

Изменение кальциевой емкости митохондрий миокарда крыс в присутствии папаверина, но-шпы и нонахлазина

Кальциевая емкость митохондрий в присутствии субстратов, мг		
5 мМ/л глутамат	5 мМ/л α -кетоглутарат	5 мМ/л сукцинат
В н о р м е		
$(240 \pm 10) \cdot 10^{-5}$ n=19	$(166 \pm 20) \cdot 10^{-5}$ n=6	$(274 \pm 12) \cdot 10^{-5}$ n=15
В присутствии 50 мкМ/л папаверина		
$(353 \pm 63) \cdot 10^{-5}$ n=4	$(320 \pm 45) \cdot 10^{-5}$ n=4	$(346 \pm 34) \cdot 10^{-5}$ n=3
В присутствии 500 мкМ/л папаверина		
$(480 \pm 34) \cdot 10^{-5}$ n=4	$(480 \pm 34) \cdot 10^{-5}$ n=4	$(480 \pm 34) \cdot 10^{-5}$ n=5
В присутствии 50 мкМ/л но-шпы		
$(162 \pm 28) \cdot 10^{-5}$ n=6	$(200 \pm 22,4) \cdot 10^{-5}$ n=4	$(275 \pm 70) \cdot 10^{-5}$ n=2
В присутствии 50 мкМ/л нонахлазина		
$(212 \pm 105) \cdot 10^{-5}$ n=3	—	—

начинает уменьшаться, достигая постепенно первоначального значения.

Исследованные нами средства уменьшают скорость обратимо ускоряемого кальцием дыхания (рис. 1). Наибольший ингибирующий эффект препараты оказывают в присутствии глутамата.

Максимальное количество кальция, поглощаемое митохондриями и не вызывающее еще необратимого ускорения дыхания, принято называть кальциевой емкостью митохондрий. Как показывают результаты проведенных нами экспериментов, но-шпа и нонахлазин не изменяют кальциевую емкость митохондрий, папаверин же способен ее увеличить (табл.).

Полученные данные свидетельствуют о способности производных изохинолина и фенотиазина вмешиваться в обмен Ca^{2+} в митохондриях миокарда и наблюдаемые при этом изменения потребления ими кисло-

рода. Папаверин, но-шпа и наонахлазин не только уменьшают скорость аккумуляции Ca^{2+} митохондриями, как это показано ранее, но и уменьшают стимулированное кальцием дыхание. Папаверин, кроме этого, способен повышать устойчивость митохондрий к ионам кальция. Поскольку транспорт кальция в митохондрии ведет к разобщению в них дыха-

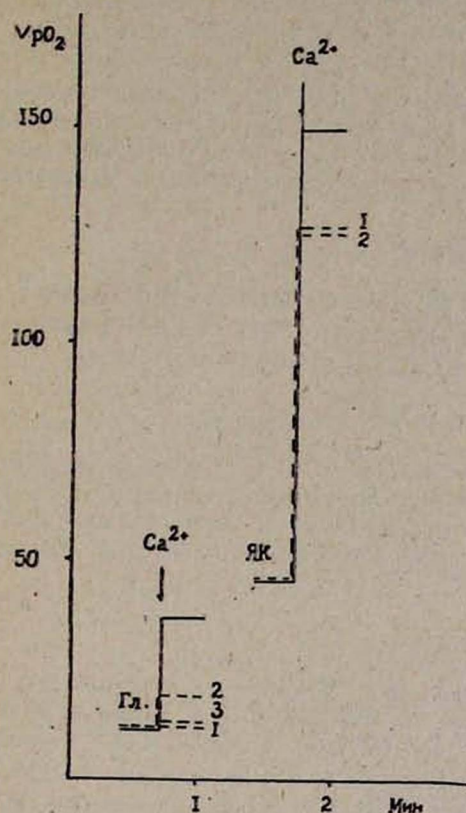


Рис. 1. Величина скорости обратимо ускоряемого кальцием дыхания митохондрий миокарда крыс в присутствии 5 мМ/л глутамата (Гл.), либо 5 мМ/л сукцината (ЯК) в норме (—) и в присутствии препаратов (---): 50 мкМ/л папаверина (1), 50 мкМ/л но-шпы (2), 500 мкМ/л нонахлазина (3). Скорость дыхания митохондрий выражена в мка O_2 /мг белка в мин, кальций вносится в виде 100 мкМ $CaCl_2$.

ния и окислительного фосфорилирования и к разрушению самих оргanelл [5, 6], показанная способность производных изохинолина и фенотиазина уменьшать скорость разобщаемого кальция дыхания, а также способность папаверина увеличивать устойчивость митохондрий к повреждающему прониканию в них кальция направлены на сохранение функционального состояния митохондрий. Возможно, что указанный эффект препаратов лежит в основе способности производных изохинолина и фенотиазина сохранять структуру митохондрий миокарда при его ишемии.

УСТИНОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Поступила 10/V 1985 г.

Ա. Լ. ՈՒՌԱԿՈՎ

ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ, ՆՈ—ՇՊԱՅԻ ԵՎ ՆՈՆԱԽԼԱՋԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՄԻՏՈՔՈՆՈՒՐԻՈՒՄՆԵՐԻ ԴԻՄԱՑԿՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ
ՇՆՋԱՌՈՒԹՅԱՆ ԱՐԱԳՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ԻՈՆՆԵՐԻ
ԱՌԿԱՑՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ն փ ն լ մ

Առնետների սրտամկանի մեկուսացված միտոքոնդրիումների վրա կատարված փորձերում հայտնաբերվել է, որ պապավերինը, նո-շպան և նոնախլաճինը պակասեցնում են կալցիումով մեկուսացվող օրգանիզմների շնչառության արագությունը: Բացի դրանից, պապավերինը բարձրացնում է միտոքոնդրիումների դիմացկունությունը կալցիումի իոնների վնասող ազդեցությունից:

A. L. Urakov

Effect of Papaverine, No-spa and Nonachlasine on the Speed of Breathing and Stability of Myocardial Mitochondria in the Presence of Calcium Ions

S u m m a r y

In experiments with isolated mitochondria of the rats' myocardium it has been revealed that papaverine, no-spa and nonachlasine in concentration $5 \cdot 10^{-5}$ M/l decrease the speed of dissociated by Ca^{2+} organelles' breathing. Besides this effect, papaverine can increase the stability of mitochondria to the harmful effect of Ca^{2+} ions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кудзина Л. Ю. Дисс. канд. Пушино. 1970.
2. Ураков А. Л., Баранов А. Г. Тезисы докладов V Всесоюзной конференции. М., 1978, 255—257.
3. Ураков А. Л. Тезисы научных сообщений, т. 3. М., Наука. 1979, 166—167.
4. Ураков А. Л., Баранов А. Г. Фармакология и токсикология. 1981, 1, 60—62.
5. Ferrary R. In: 9th world congress of cardiology. Abstr. 1. 1982, Moscow, 0824.
6. Bygrave E. L. Cur. Top. Bioenerg. 1977, 6, 260—270.
7. Parr D. R., Wilmhurst J. M., Harris E. J. Cardiovasc. Res., 1975, 3, 366—372.

УДК 577.11—612.015.32:612.172

И. В. ОВЧИННИКОВ, Н. П. КИМ

ВЛИЯНИЕ ЛАКТАТА НА МЕТАБОЛИЗМ 1-6- ^{14}C -ГЛЮКОЗЫ В ГОМОГЕНАТЕ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ КРЫСЫ

Известно, что увеличенные уровни лактата в крови снижают утилизацию миокардом глюкозы [1, 3, 6]. Однако механизмы влияния лактата на метаболизм глюкозы в миокарде до настоящего времени не изучены. Поэтому в настоящей работе представлены результаты ис-