

А. А. СИМОНЯН, Р. А. СТЕПАНЯН

ИНТЕНСИВНОСТЬ ДЫХАНИЯ И СДВИГИ В ФОСФОРНОМ ОБМЕНЕ В МИТОХОНДРИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЦЫПЛЯТ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАНГЛЕРОНА

В литературе имеются данные о блокирующем действии ганглерона (хлоргидрат, β -диметил- γ -диэтил-аминопропилового эфира *n*-изобутоксibenзойной кислоты) на вегетативные ганглии *n*-холинреактивных систем. Одновременно ганглерон обладает никотинолитическим действием, в частности, предупреждает никотиновые судороги, изменяет условнорефлекторную деятельность и биоэлектрическую активность мозга. Механизм действия ганглиоблокирующих веществ изучен недостаточно: почти не исследовано влияние этих веществ на обменные процессы, которые обуславливают их влияние на синаптическую передачу; нет также данных о влиянии ганглерона на интенсивность дыхания и фосфорного обмена в интактных митохондриях мозговой ткани. Исходя из вышесказанного, мы задались целью исследовать влияние ганглерона на окислительное фосфорилирование в интактных митохондриях, выделенных из мозга цыплят (2—3-дневного возраста).

Подробное описание методики выделения митохондрий, определения их чистоты и окислительного фосфорилирования приведены в наших предыдущих работах [2, 3]. Митохондрии мозга получали дифференциальным центрифугированием, по способу Манделя и др. [7]. Изолированные митохондрии инкубировали в течение 30 мин при 26° в аппарате Варбурга [4]. Неорганический фосфат определяли методом Лоури и Лопез [5], белок—по Лоури и др. [6]. Ганглерон в опытах *in vitro* применяли в количестве $2,6 \cdot 10^{-4}$ — $2,6 \cdot 10^{-2}$ мкмоль/мл. Исходя из средней смертельной дозы [1], ганглерон вводили цыплятам интраперитонеально в количестве 5, 40, 80 мг/кг веса в 1 мл физиологического раствора. Полученные данные рассчитаны на 1 мг белка. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор в том же количестве.

Результаты проведенных опытов *in vitro* показывают, что под действием ганглерона $2,6 \cdot 10^{-4}$ — $2,6 \cdot 10^{-2}$ мкмоль/мл дыхание и процесс фосфорилирования в митохондриях, выделенных из мозга цыплят (субстрат окисления—сукцинат), не подвергается каким-либо заметным изменениям (табл. 1).

Такая же картина наблюдается при окислении α -кетоглутаровой кислоты (табл. 2).

Необходимо было также выяснить, может ли влиять ганглерон на

Таблица 1

Влияние ганглерона на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга 2—3-дневных цыплят при добавлении сукцината. ΔO и ΔP в мкатамах, $M \pm m$

Условия опыта		ΔO	ΔP	P/O
Контроль (без добавления ганглерона)		$1,27 \pm 0,10$ (16)	$1,16 \pm 0,02$ (16)	$1,01 \pm 0,14$ (16)
Ганглерон	$2,6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль	$1,49 \pm 0,10$ (6)	$1,33 \pm 0,17$ (6)	$0,90 \pm 0,13$ (6)
	$2,6 \cdot 10^{-3}$ мкмоль	$1,52 \pm 0,02$ (7)	$1,34 \pm 0,12$ (7)	$0,87 \pm 0,06$ (7)
	$2,6 \cdot 10^{-2}$ мкмоль	$1,38 \pm 0,13$ (12)	$1,17 \pm 0,10$ (12)	$0,97 \pm 0,13$ (12)

Таблица 2

Влияние ганглерона на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга цыплят при добавлении α -кетоглутаровой кислоты. ΔO и ΔP в мкатамах, $M \pm m$

Условия опыта		ΔO	ΔP	P/O
Контроль (без добавления ганглерона)		$1,22 \pm 0,07$ (8)	$1,41 \pm 0,15$ (8)	$1,14 \pm 0,11$ (8)
Ганглерон	$2,6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль	$1,20 \pm 0,14$ (4)	$1,42 \pm 0,23$ (4)	$1,20 \pm 0,16$ (4)
	$2,6 \cdot 10^{-3}$ мкмоль	$1,17 \pm 0,07$ (8)	$1,30 \pm 0,15$ (8)	$1,10 \pm 0,12$ (8)
	$2,6 \cdot 10^{-2}$ мкмоль	$1,14 \pm 0,10$ (7)	$1,02 \pm 0,24$ (7) $P > 0,200$	$0,85 \pm 0,18$ (7) $P > 0,100$ $< 0,200$

дыхание цыплят и фосфорилирование после интраперитонеального введения его. Как видно из данных табл. 3, спустя 20 мин ганглерон в количестве 5, 40 и 80 мг/кг веса, при добавлении сукцината несколько стимулирует поглощение кислорода митохондриями и значительно усиливает процесс сопряжения неорганического фосфата. Соответственно увеличивается коэффициент соотношения окисления и фосфорилирования.

Следующим этапом нашей работы явилось изучение динамики активности АТФ-фосфогидролазы под влиянием различных количеств ганглерона в условиях *in vitro* и *in vivo*. Результаты наших опытов показывают, что в условиях опыта *in vitro* ганглерон в различных количествах не вызывает каких-либо изменений в динамике активности фермента (табл. 4). Эти данные согласуются с результатами, полученными в отношении влияния ганглерона на процесс дыхания и фосфорилирования в мозгу в условиях опытов *in vitro*.

При интраперитонеальном введении ганглерон в количестве 40 и 80 мг/кг веса достоверно стимулирует активность АТФ-фосфогидролазы (табл. 5).

Таблица 3

Влияние ганглера на окислительное фосфорилирование в митохондриях 2—3-дневных цыплят при внутривентральном введении. Субстрат—сукцинат. ΔO и ΔP в мкатамах, $M \pm m$

Условия опыта	ΔO	ΔP	P/O
Контроль	$1,38 \pm 0,12$ (6)	$1,58 \pm 0,07$ (6)	$1,13 \pm 0,18$ (6)
Ганглерон 5 мг	$1,64 \pm 0,22$ (6)	$2,20 \pm 0,11$ (6)	$1,34 \pm 0,13$ (6)
40 мг	$1,55 \pm 0,18$ (6)	$1,99 \pm 0,17$ (6)	$1,30 \pm 0,22$ (6)
80 мг	$1,85 \pm 0,21$ (6)	$2,90 \pm 0,26$ (6)	$1,57 \pm 0,21$ (6)

Таблица 4

Влияние ганглера на АТФ-фосфогидролазную активность в митохондриях мозга 2—3-дневных цыплят в условиях опыта in vitro, $M \pm m$

Условия опыта	ΔP в мкатамах
Контроль фиксированный (без добавления ганглера)	$0,28 \pm 0,008$ (6)
Контроль инкубированный (без добавления ганглера)	$2,30 \pm 0,03$ (20)
Ганглерон $2,6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль	$2,24 \pm 0,02$ (6)
$2,6 \cdot 10^{-3}$ мкмоль	$2,38 \pm 0,04$ (13)
$2,6 \cdot 10^{-2}$ мкмоль	$2,28 \pm 0,04$ (13)

Инкубация митохондрий—при 26° в течение 30 мин

Таблица 5

Влияние ганглера на АТФ-фосфогидролазную активность в митохондриях мозга 2—3-дневных цыплят при интраперитонеальном введении. ΔP в мкатамах, $M \pm m$

Условия опыта	Ганглерон в мг/кг веса		
	5 мг	40 мг	80 мг
Контроль (без добавления ганглера)	$3,54 \pm 0,06$ (8)	$3,24 \pm 0,01$ (4)	$3,22 \pm 0,03$ (4)
Ганглерон	$3,36 \pm 0,14$ (8)	$4,35 \pm 0,04$ (4) $P < 0,001$	$4,82 \pm 0,03$ (4) $P < 0,001$

Суммируя результаты проведенных опытов, можно заключить, что в условиях опыта *in vitro* ганглерон в количестве $2,6 \cdot 10^{-4}$ — $2,6 \cdot 10^{-2}$ мкмоль/мл не влияет на дыхание, процесс фосфорилирования и АТФ—фосфогидролазную активность в митохондриях, выделенных из мозга 2—3-дневных цыплят. При интраперитонеальном введении в количестве 5, 40 и 80 мг/кг веса животного ганглерон несколько усиливает поглощение кислорода митохондриями и значительно стимулирует процесс сопряжения неорганического фосфата.

Институт биохимии
АН АрмССР

Поступило 1.X 1968 г.

Ա. Ա. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Բ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

**ՀԱՎԻ ՃՏԵՐԻ ԳԼԽՈՂԵՂԻ ՄԻՏՈՔՈՆՈՒՐԻԱՆԵՐՈՒՄ ՇՆՁԱՌՈՒԹՅԱՆ
ԻՆՏԵՆՍԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՖՈՍՖՈՐԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ
ԳԱՆԳԼԵՐՈՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ**

Ա մ փ ո փ ո մ

Մենք ուսումնասիրել ենք գանգլերոնի ազդեցությունը հավի 2-3 օրական ճտերի գլխուղեղից անջատված միտոքոնդրիաներում օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման վրա: Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տալիս, որ $2,6 \cdot 10^{-4}$ — $2,6 \cdot 10^{-2}$ մկմոլ/մլ քանակով գանգլերոնի մասնակցությամբ ուղեղի միտոքոնդրիաներում շնչառությունը և ֆոսֆորիլացման պրոցեսը փոփոխության չեն ենթարկվում: Ճտերին 5, 40 և 80 մգ/կգ կշռին քանակով գանգլերոնի ներորովայնային ներարկումից հետո ուղեղի միտոքոնդրիաներում թթվածնի կլանումը որոշ չափով խթանվում է. զգալիորեն ինտենսիվանում է անօրգանական ֆոսֆատի էսթերիֆիկացման պրոցեսը և համապատասխանորեն մեծանում P/O-ն: ԱՏՖ-ֆոսֆոհիդրոլազային ակտիվությունը փորձի *in vitro* պայմաններում գանգլերոնի մասնակցությամբ էական փոփոխության չի ենթարկվում: Ներորովայնային ներարկման դեպքում գանգլերոնի 40 և 80 մգ/կգ կշռին քանակների ազդեցությամբ ֆեմենտի ակտիվությունը ստուգիչի համեմատությամբ զգալիորեն աճում է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян Н. Е. Ганглерон и опыт его клинического применения. Изд. АН АрмССР 51, 1959.
2. Бунятян Г. Х., Симонян А. А. ДАН АрмССР, т. 41, 2, 97, 1965.
3. Симонян А. А. Известия АН АрмССР (сер. биол.), т. 18, 11, 1965.
4. Умбрейт В. В., Буррис Р. Х., Штауффер Дж. Ф. Манометрические методы изучения тканевого обмена. ИЛ, М., 1951.
5. Lowry O. H., Lopez J. A. J. Biol. Chem., 162, 421, 1946.
6. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem. 193, 265, 1951.
7. Mandel P., Borkowski T., Harth S., Mardell R. J. Neurochem., 8, 126, 1961.