

УДК 616.127—018:615.22

А. Л. УРАКОВ, А. Г. БАРАНОВ

ДЫХАНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА В ПРИСУТСТВИИ КОФЕИНА-
БЕНЗОАТА НАТРИЯ

Полярнографическим методом изучено действие кофеина-бензоата натрия на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях миокарда. Показано, что препарат в дозе $2 \cdot 10^{-6}$, $2 \cdot 10^{-5}$ и $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл повышает скорость дыхания митохондрий в состоянии V_{40} с сукцинатом и в меньшей степени с глутаматом и α -кетоглутаратом. Эффект растет с увеличением концентрации кофеина-бензоата натрия. Остальные показатели тканевого дыхания под действием препарата не меняются.

Значительную роль в механизме стимулирующего действия кофеина на работу сердца и процессы в центральной нервной системе отводят ингибированию этим препаратом фосфодиэстеразы и накоплению в тканях циклического АМФ [8]. О возможности непосредственного влияния кофеина на энергетические процессы говорит факт слабого разобщения дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга [2]. Мы поставили перед собой задачу изучить непосредственное действие кофеина-бензоата натрия на энергетические процессы митохондрий миокарда.

Методика

Эксперименты проведены на митохондриях левого желудочка сердца 11 беспородных собак. Всего поставлено 90 опытов. Выделение и исследование митохондрий полярнографическим методом производилось по методике, описанной ранее [1]. Действие кофеина-бензоата натрия на дыхательную функцию митохондрий исследовалось в дозах $2 \cdot 10^{-6}$, $2 \cdot 10^{-5}$ и $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл при окислении митохондриями отдельно 5 мМ сукцината, 10 мМ альфа-кетоглутарата и 10 мМ глутамата. АДФ добавляли в количестве 200 мкМ, ДНФ вносили в количестве $2,5 \cdot 10^{-5}$ М.

Результаты

Результаты экспериментов показывают, что кофеин-бензоат натрия способен оказывать непосредственное влияние на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий сердца. Эффект препарата

проявляется во всех исследованных дозах и растет с увеличением концентрации лекарственного препарата (рис. 1). Кофеин-бензоат натрия повышает дыхание митохондрий в состоянии V_{40} [6] при окислении сукцината, альфа-кетоглутарата и глутамата. В дозе $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл лекарственное средство влияет лишь на окисление янтарной кислоты, повышая V_{40} на 26%, не изменяя остальных параметров.

В дозе $2 \cdot 10^{-5}$ г/мл кофеин-бензоат натрия увеличивает скорость дыхания митохондрий в состоянии V_{40} при окислении всех субстратов, причем в присутствии сукцината скорость окисления увеличивается на 62%, в присутствии глутамата—на 20%, а при окислении альфа-кетоглутарата—на 15%.

В дозе $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл препарат изменяет скорость дыхания митохондрий также лишь в состоянии V_{40} , увеличивая ее при окислении янтарной кислоты на 72%, при окислении глутаминовой кислоты—на 50%, в присутствии альфа-кетоглутаровой кислоты—на 40%. Кофеин-бензоат натрия во всех дозах не изменяет скорости сопряженного и разобщенного окисления всех субстратов, скорости дыхания в состоянии V_{4n} и коэффициента фосфорилирования.

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют о способности кофеина-бензоата натрия оказывать прямое, непосредственное влияние на энергетические процессы митохондрий миокарда. Препарат повышает дыхание митохондрий в состоянии покоя V_{40} после выхода из состояния активного дыхания V_3 [7, 9, 10], не влияя на скорость окисления субстратов в состоянии покоя V_{4n} до внесения в среду инкубации митохондрий АДФ.

Состояние V_{40} митохондрий характеризуется наличием синтезированной митохондриями АТФ из АДФ, при этом митохондрии находятся в стадии отдыха после сопряженного окисления. Стоит только появиться в среде АДФ, скорость дыхания митохондрий сразу же намного увеличится [7] и будет соответствовать сопряженному окислению. Чем меньше скорость потребления кислорода в состоянии V_{40} , тем большая часть его может быть использована для последующего сопряженного окисления и фосфорилирования, тем более экономнее расходуется кислород. Наоборот, большая скорость дыхания митохондрий в состоянии V_{40} должна привести к менее экономному расходованию кислорода. В этом случае меньшая часть имеющегося кислорода может быть использована для синтеза АТФ из АДФ в последующем сопряженном окислении.

Как видно из приведенных нами результатов, кофеин-бензоат натрия повышает дыхание митохондрий в состоянии V_{40} при окислении всех субстратов, но наибольшее влияние оказывает при окислении янтарной кислоты, скорость окисления которой в норме наивысшая из всех субстратов цикла Кребса [3, 4, 5].

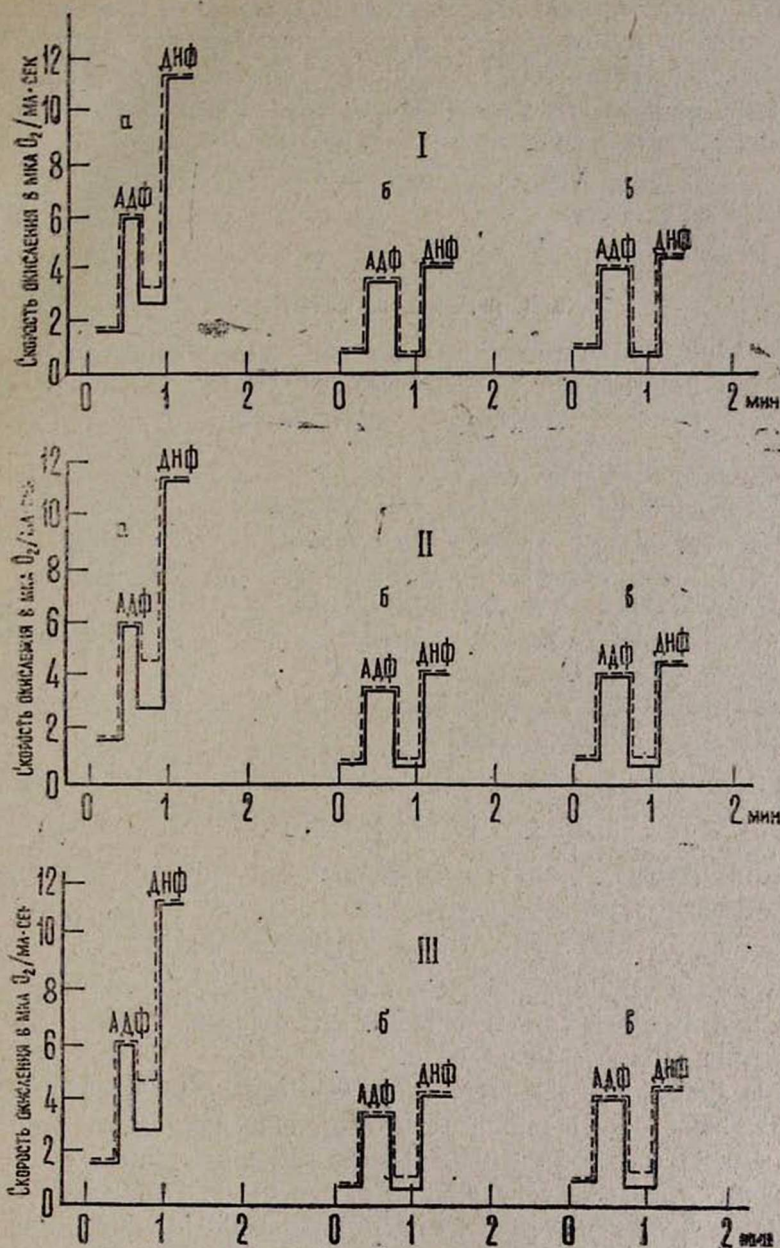


Рис. 1. Влияние различных доз кофеина-бензоата натрия на скорость окисления различных субстратов цикла Кребса митохондриями сердца. Концентрация белка митохондрий в ячейке—5–7 мг/мл. Среда инкубации—0,225 М маннит, 0,075 М сахароза, 5 мМ трис-(оксиметил)-аминометан, 1 мМ ЭДТА, 3 мМ KH_2PO_4 , pH 7.45. I—действие кофеина-бензоата натрия в дозе $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл; II—в дозе $2 \cdot 10^{-5}$ г/мл; III—в дозе $2 \cdot 10^{-4}$ г/мл. а—окисление митохондриями сукцината; б—глутамата; в—альфа-кетоглутарата. — — дыхание митохондрий в присутствии кофеина-бензоата натрия. — — дыхание intactных митохондрий.

Таким образом, кофеин-бензоат натрия, повышая скорость окисления субстратов митохондриями в состоянии V_{40} , характеризующегося большим содержанием АТФ и низким содержанием АДФ, приводит к повышению потребления митохондриями сердца кислорода и менее экономному его расходованию.

Кафедра фармакологии Ижевского
медицинского института

Поступила 2/II 1978 г.

Ա. Լ. ՈՒՐԱԿՈՎ, Ա. Գ. ԲԱՐԱՆՈՎ

ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՄԻՏՈՔՈՆՏՐԻՈՒՄՆԵՐԻ ՇՆՁԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԵՎ ՕՔՍԻԴԱՑՆՈՂ ՖՈՍՖՈՐԻԼԱՑՈՒՄԸ ԿՈՖԵԻՆ-ՆԱՏՐԻՈՒՄ
ԲՆԵՂՈՍՏԻ ԱՌԿԱՅՈՒԹՅԱՄԲ

Բենոազիտուիայի մեթոդով ուսումնասիրված է կոֆեին-նատրիում բենզոատի ազդեցությունը սրտամկանի միտոքոնդրիումների շնչառության և օքսիդացնող ֆոսֆորիլացման վրա: Ցույց է տրված, որ այս դեղամիջոցը $2,10^{-6}$, $2,10^{-5}$, $2,10^{-4}$ գ/մլ դոզաներով բարձրացնում է միտոքոնդրիումների շնչառության արագությունը V_{40} վիճակում սուկցինատով, և ավելի քիչ գլուտամատով և α -կետոգլուտարատով: Կոֆեին-նատրիում բենզոատի կոնցենտրացիայի բարձրացմամբ արդյունքը աճում է:

Հյուսվածքային շնչառության մնացած ցուցանիշները դեղամիջոցի ազդեցության տակ չեն փոփոխվում:

A. L. URAKOV, A. G. BARANOV

RESPIRATION AND OXIDIZING PHOSPHORILATION OF
MITOCHONDRIA OF MYOCARDIUM IN PRESENCE OF
CAFFEINE AND SODIUM BENZOATE

By polarographic method it has been studied the effect of caffeine and sodium benzoate on respiration and oxidizing phosphorilation in mitochondria of myocardium.

It is shown, that the preparation in dozes $2,10^{-6}$, $2,10^{-5}$, $2,10^{-4}$ g/ml heightens the breathing speed of mitochondria in condition V_{40} with succinate and lesser with glutamate and α -ketoglutarate. This effect grows with increase of concentration of caffeine and sodium benzoate.

The rest of indices of tissue respiration do not change under the influence of the preparation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баранов А. Г., Ураков А. Л. Кровообращение, 1977, т. 10, 5, стр. 14.
2. Колотилова А. И., Димитров О. А. В сб.: Доклады V Всесоюзной конференции по нейрхимии. Тбилиси, 1968, стр. 155.
3. Кондрашова М. Н. Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пущино, 1976, стр. 8.

4. Кондрашова М. Н. Митохондрии. Молекулярные механизмы ферментативных реакций. М., 1972, стр. 151.
5. Кондрашова М. Н., Маевский Е. И., Бабаян Г. В., Саакян И. Р., Ахмеров Р. Н. В сб.: Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. М., 1973, стр. 112.
6. Кондрашова М. Н., Ананенко А. А. В сб.: Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. М., 1973, стр. 106.
7. Лениджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М., 1976, стр. 474.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства, ч. 1. М., 1977, стр. 107.
9. Chance B. In: Energy Linked Functions of Mitochondria. New-York, 1963, 321.
10. Hagihara B. Biochim. Biophys. Acta., 1961, 46, 134.