

А. Л. УРАКОВ, А. Г. БАРАНОВ, С. П. СУТЯГИН,
С. А. УШНУРИЦЕВ, М. В. ИВШИН

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЫХАНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА В ПРИСУТСТВИИ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛКСАНТИНА

Полярнографическим методом изучено действие кофеина-бензоата натрия и темисала на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий миокарда. Показано, что уменьшение коэффициента дыхательного контроля митохондрий миокарда за счет увеличения скорости свободного дыхания в состоянии контроля, охарактеризованное ранее как слабое разобщение, отличается от действия разобщителей по важнейшим показателям. В связи с этим предлагается назвать подобный эффект препаратов «асекаразным действием».

Ряд производных метилксантина способен вызывать в организме повышение температуры тела, основного обмена, потребления кислорода тканями [6—10]. Биохимический механизм подобных изменений окончательно не установлен. Между тем перечисленные выше реакции организма на введение препаратов могут быть легко объяснены разобщением дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях. Действительно, один из представителей названной группы веществ—кофеин-бензоат натрия—способен вызывать изменение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях мозга и сердца, охарактеризованное как слабое разобщение [2, 3, 5]. Однако приведенные результаты не совсем укладываются в механизм действия классических разобщителей и вряд ли могут быть охарактеризованы как слабое разобщение. Целью данного сообщения является выяснение механизма действия производных метилксантина на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий миокарда.

Методика

Эксперименты проведены на митохондриях миокарда собак и крыс. Выделение и исследование дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий полярнографическим способом проведено по описанной ранее методике [1, 4]. Исследовано влияние кофеина-бензоата натрия и темисала в концентрациях $5 \cdot 10^{-6}$, $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ М.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов показывают, что темисал, так же как кофеин-бензоат натрия, способен оказывать прямо пропорциональное дозозависимое влияние на дыхательную функцию митохондрий миокарда. Оно проявляется в повышении скорости потребления кислорода оргanelлами в свободном состоянии (v_{40}) в присутствии сукцината и НАД-зависимых субстратов. Наибольший эффект препараты оказывают при использовании в качестве субстрата янтарной кислоты.

Казалось бы, что увеличение скорости свободного дыхания в присутствии препаратов свидетельствует о разобщающих свойствах этих веществ. Но для окончательного решения необходимо сравнить действие исследованных веществ с действием классических разобщителей, например 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ). Анализ этих данных выявляет ряд существенных различий. Общим в действии 2,4-ДНФ и исследованных препаратов является повышение скорости свободного дыхания, однако 2,4-ДНФ способен увеличивать скорость дыхания в любом состоянии дыхательной цепи и в присутствии любого субстрата. Производные же метилксантина повышают скорость потребления митохондриями кислорода лишь в свободном состоянии и в большей степени — в присутствии янтарной кислоты. Повышение же скорости дыхания в присутствии НАД-зависимых субстратов осуществляется, по-видимому, в значительной мере за счет окисления эндогенной янтарной кислоты [5]. Кроме того, препараты не способны увеличивать дыхание митохондрий во всех состояниях дыхательной цепи органелл. Кофенин-бензоат натрия и темисал повышают скорость свободного дыхания лишь при переходе дыхательной цепи митохондрий из состояния сопряжения (фосфорилирования АДФ) в контролируемое состояние. Другими словами, скорость дыхания митохондрий в присутствии препаратов повышается лишь после предварительного сопряжения дыхания с фосфорилированием и синтеза АТФ. Следующим существенным отличием действия препаратов от эффекта классических разобщителей является то, что в присутствии препаратов не изменяется коэффициент фосфорилирования АДФ, тогда как введение разобщителя обязательно приводит к уменьшению этого коэффициента. Все приведенные выше факты не позволяют, на наш взгляд, назвать описанный эффект веществ слабым разобщением. Более того, действие препаратов не направлено на разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования (вещества не уменьшают коэффициент АДФ/О, не изменяют скорость сопряженного дыхания). Тем не менее, эффект лекарственных веществ на дыхательную функцию митохондрий может привести к повышенному и нерациональному потреблению кислорода, так как вещества увеличивают скорость дыхания, не сопровождающуюся синтезом АТФ. Можно сказать, что вещества увеличивают холостую работу органелл, выводят митохондрии из контролируемого состояния. Предлагается назвать такое изменение дыхательной функции митохондрий эффектом асекараза (асекаразным действием). Асекараз — это изменение лишь дыхательной функции митохондрий, характеризующейся повышенным потреблением кислорода в свободном состоянии. При этом процесс фосфорилирования АДФ не изменен.

Ижевский государственный медицинский институт,
кафедра фармакологии

Поступила 17/VII 1981 г.

ԱՐՏԱՄԿԱՆԻ ՄԻՏՈՔՈՆՎՐԻՈՒՄՆԵՐԻ ՕՔՍԻԴԱՑՆՈՂ ՖՈՍՖՈՐԻԼՍՏՄԱՆ ԵՎ
ՇՆՉԱՌՈՒԹՅԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՄԵԹԻԼՔՍԱՆՏԻՆԸ
ԱՇՍԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՆԵՐԿԱՑՈՒԹՅԱՄԲ

Բևեռագրության մեթոդով ուսումնասիրված է նատրիումի կոֆեին-բեն-
զոատի և տեմիսալի ազդեցությունը սրտամկանի միտոքոնդրիումների օքսի-
դացնող ֆոսֆորիլացման և շնչառության վրա: Ցույց է տրված, որ սրտամկա-
նի միտոքոնդրիումների շնչական հսկողության գործակցի պակասումը ի հա-
շիվ ազատ շնչառության արագության բարձրացման՝ հսկողության պայման-
ներում, որը բնութագրվում է որպես նախօրոք մեկուսացում, տարբերվում է
մեկուսացնողների ազդեցությունից ըստ կարևոր ցուցանիշների:

A. L. URAKOV, A. G. BARANOV, S. P. SOUTYAGIN, S. A. USHNOURTSEV,
M. V. IVSHIN

CHARACTERISTICS OF THE RESPIRATION AND OXIDATIVE
PHOSPHORYLATION OF MYOCARDIAL MITOCHONDRIA IN THE
PRESENCE OF METHYLXANTHINE DERIVATIVES

By polarographic method the effect of caffeine and sodium benzoate
and themisal on respiration and oxidative phosphorylation of myocardial
mitochondria has been studied. It is shown that the decrease of the
coefficient of the mitochondria's breathing control, at the expence of the
increase of the free respiration speed in the state of control, differs from
the effect of isolators by important indices.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баранов А. Г., Ураков А. Л. Кровообращение АН Арм. ССР, 1977, 3, стр. 14.
2. Колодилова А. И., Димитров О. А. В кн.: Всесоюзная конференция по нейрохи-
мии. Тезисы докладов. Тбилиси, 1968, стр. 155.
3. Ураков А. Л., Баранов А. Г. Ж. эксперим. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1979, 2, стр. 21.
4. Ураков А. Л. Автореф. дисс. канд. Казань, 1980.
5. Ураков А. Л. Вопросы мед. химии, 1980, 2, стр. 198.
6. Delini-Stula A., Radeke E. Arzneimittel Forsch, 1980, 30, 8, 1217.
7. Durbin Charles J., Roserberg Henry J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1979, 210
1, 70.
8. Lin M. T., Chandra A., Liu G. G. J. Pharm. and Pharmacol., 1980, 32, 3, 204.
9. Milsap R. L., Kranss A. N., Auld P. A. M. Clin. Pharmacol and Ther., 1980, 27
2, 271.
10. Oci H. H., Hale T. H., Jandhi S. S., Pilla T. J., Wegria R. Arch. int. pharma-
codyn. ther., 1977, 229, 1, 95.