

## СОСТОЯНИЕ АТФАЗЫ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС И ЧЕРЕПАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГИПОМЕТАБОЛИКОВ.

*Целью исследований является изучение состояния ферментных систем митохондрий различных тканей животных в условиях гипоксии, механизмов влияния гипометаболик на энергетические процессы и роли их повышения жизнеустойчивости организма к дефициту кислорода. В результате проведенных экспериментов установлено, что с применением разнообразных антигипоксантов выяснена роль разных гипометаболик в регуляции физиологического статуса и повышения устойчивости организма к гипоксическим условиям. Внесение в митохондрии печени крысы черепах антигипоксантов катацина и бензонала показали, что оба вещества эффективно подавляют активность ферментов дыхательной цепи, а также являются эффективными ингибиторами АТФазы. Поэтому можно резюмировать, что глубокое нарушение АТФазной активности является одним из способов подавления энергопродукции организма и повышения толерантности к гипоксии.*

### **Введение**

К антигипоксантам относятся лекарственные вещества, которые способны уменьшать или ликвидировать последствия кислородного голодания и не обладают при этом иными ферментативными свойствами. Действие антигипоксантов реализуется на уровне кислородно-транспортной функции крови или на клеточном уровне. В зависимости от тяжести гипоксии антиоксиданты повышают не только пассивную резистентность к гипоксии, но и активную адаптацию к ней с сохранением функциональной лабильности [1,2].

Специфические антигипоксанты должны удовлетворять следующим требованиям :

1. Повышать устойчивость организма к нескольким формам острой гипоксии.
2. Иметь достаточную широту противогипоксического действия, установленную на двух-трех видах животных при различных формах гипоксии.
3. Повышать в условиях гипоксии  $P_{O_2}$ , потребление и, особенно, утилизацию кислорода клетками организма, а также окислительное фосфорилирование и биоэнергетику организма, препятствовать развитию метаболического ацидоза или снижать его интенсивность.
4. Способствовать при кислородном голодании сохранению умственной работоспособности, существенно не изменяя при этом функции центральной нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма.

В данной работе представлены подробные характеристики некоторых препаратов, обладающих практической ценностью как антигипоксические средства.

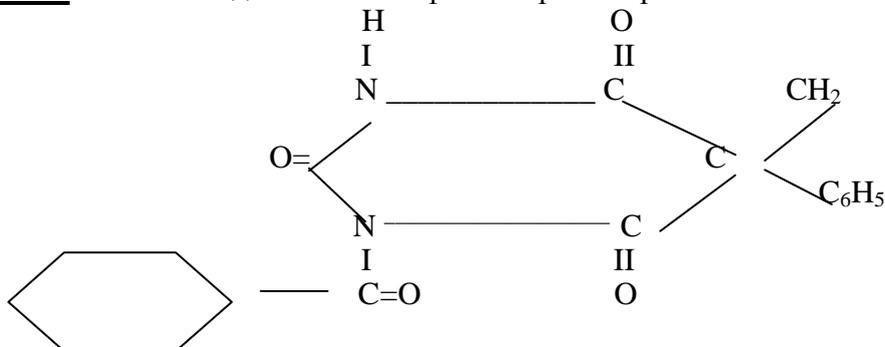
**Катацин.** Выделен из растения торон-дубильный, молекулярная масса 7500Д. Препарат представляет собой кристаллическое вещество светло-красного цвета с ароматическим запахом, хорошо растворимое в воде, спирте и других органических растворителях. Катацин обладает антигипоксическим действием при гипоксической, гипобарической, нормабарической и цитотоксической гипоксиях (Назруллаев,1994). По антигипоксической активности катацин превосходит такие известные антигипоксанты как гутимин, изитиобарамин и кавергал [3,4].

**Оксибутират натрия** - натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК):  $HO-CH_2-CH_2-CH_2-COONa$ . Препарат обладает выраженным антигипоксическим эффектом (8). Предварительное введение препарата крысам, которые затем подвергались циркуляторной гипоксии (перевязкой сонных артерий), предотвращает возникновение нарушений скорости дыхания и фосфорилирования, уменьшение дыхательного контроля по Чансу и коэффициент АДФ/О (Корнеев, Петухова, 1990; Хватова и др., 1976). Противогипоксическое действие оксибутирата натрия связывается с его способностью уменьшать интенсивность обмена в ткани мозга, предотвращать нарушение окислительных процессов, препятствовать накоплению лактата, т.е. уменьшать степень метаболического ацидоза. Препарат во время острого кислородного голодания стимулирует активность ферментов как дыхательной цепи митохондрий, так и пентозной

цепи, что может способствовать улучшению синтеза нуклеотидов, повышению скорости транспорта электронов по дыхательной цепи при высокой степени сопряжения окисления с фосфорилированием [5,7].

По действию оксибутират натрия относится к двум подгруппам: ко второй, как наркотическое вещество и к первой, как улучшающее биологическое окисление (Кораблева, 1976; Машковский, 1987).

**Бензонал.** – 1 - Бензоид – 5 – этил – фенилбарбитмировая кислота.



Бензонал обладает выраженным антигипоксическим эффектом, проявляющимся в гипоксических состояниях различного генеза (Зияева, 1977). По антигипоксической активности бензонал не уступает таким антигипоксантам, как гутимин и пирацетам. Бензонал балансирует процессы образования (глюконеогенез) и потребление (гликолиз) глюкозы, как основного энергетического субстрата и, таким образом, замедляет процессы наступления необратимых изменений в организме [1,9].

Кроме вышеуказанных исследованиями последних лет установлена антигипоксическая активность других многочисленных соединений различной химической структуры, представляющих теоретический и практический интерес.

При исследовании энергетических процессов обычно большое значение придается митохондриям тканей, так как они являются главными поставщиками энергоресурсов в норме и особенно при действии экстремальных факторов. Для изучения влияния гипометаболиков на митохондрии использовали ткань печени лабораторных крыс и степных черепах. Исследование имело сравнительный характер.

**Материалы и методы:** для определения активности ферментов мембран митохондрий их предварительно разрушали путем одноразового замораживания и оттаивания (Алматов, Ахмеров и др., 1993). В такие разрушенные митохондрии легко проникают добавленные субстраты и поэтому становится возможным определение активности ферментов и действия различных агентов. Возможности этого методического подхода были использованы при изучении активности НАДН-оксидазы, сукцинат-оксидазы и цитохром С-оксидазы с применением *in vitro* вышеуказанных гипометаболиков.

При этом следует также учитывать, что одним из важных компонентов системы трансформации энергии в митохондриях является Н-АТФаза (АТФаза) митохондрий, от функционального состояния которой также может зависеть жизнеустойчивость организма

Исходя из предположения о возможном участии АТФазной системы в гипоксической устойчивости организма был проведен анализ ее функционального состояния путем аппликации митохондрий разными гипометаболиками. Полученные результаты можно видеть в табл.1. В экспериментах использовали гипометаболики катацин, бензонал и аминоксиацетат.

**Обсуждение:** полученные данные показали, что АТФаза митохондрий печени крыс имеет примерно втрое более высокую активность, чем это свойственно для митохондрий печени черепах. Вместе с тем реакция с применением гипометаболиков показала, что катацин и бензонал являются эффективными ингибиторами АТФазы митохондрий печени как крыс, так и черепах. Следовательно, можно отметить, что хотя у черепах более низкая исходная активность АТФазы, однако влияние использованных гипометаболиков в количественном отношении остается таким же, как и у крыс. Эти данные указывают на то, что в функциональном отношении, а также по метаболической

характеристике митохондрии печени тепло- и холоднокровных организмов мало отличаются между собой в отношении влияния гипометаболических реагентов. Что касается гипометаболика аминоксиацетата, он показал себя малоэффективным по отношению к АТФазе митохондрий исследованных животных. **Заключение:** следовательно, АТФаза является мишенью для гипометаболиков и от этого зависит жизнеустойчивость животных к гипоксическим условиям. Поэтому можно резюмировать, что глубокое нарушение АТФазной активности является одним из способов подавления энергопродукции организма и повышения толерантности к гипоксии.

Возможно, гипометаболики, подавляющие и не подавляющие АТФазную активность, обладают и определенными физиологическими функциями. Этот перспективный вопрос, несомненно, представляет интерес для выяснения физиологического значения гипометаболических агентов, как эффективных средств повышения жизнестойкости организма.

*Влияние гипометаболиков на активность АТФазы митохондрий печени крыс и черепах (M±m; n=8-10)*

Таблица – 1.

Животные	Препараты	Активность АТФазы (мк МН/мин.мг. белка митохондрий)		
		До добавления ионов магния	После добавления ионов магния	%
Крысы	Контроль	1,24±0,12	40,09±2,18	100
	<b>Катацин, 5 мМ</b>	0,83±0,10	15,03±1,74****	37,5
	Бензонал, 5 мМ	0,85±0,09	13,00±1,68****	32,4
	Аминоксиацетат, 10 мМ	1,23±0,13	36,56±2,44	80,5
Черепашки	Контроль	0,63±0,11	17,81±1,24	100
	Катацин, 5 мМ	0,43±0,10	7,23±1,13****	40,6
	Бензонал, 5 мМ	0,42±0,11	7,17±1,09****	40,2
	Аминоксиацетат, 10 мМ	0,61±0,14	15,84±1,33	88,9

Полученные нами данные на митохондриях представляются важными для понимания роли разных гипометаболиков в регуляции физиологического статуса и повышения устойчивости организма к гипоксическим условиям.

Исследования в данном направлении являются перспективными для разработки научных основ повышения жизнеустойчивости организма в норме и в особенности, при неблагоприятных воздействиях на организм.

#### Литература:

1. Алматов К.Т., Ахмеров Р.Н. Влияние гипометаболиков на митохондриальную энергетику. // Доклады Акад. Наук Р. Узбекистана. 1998, № 11, 37-39 с.
2. Ахмеров Р.Н. Тканевое дыхание, энергопродукция и теплопродукция в разных органах крыс. // Узб. биол. жур. 1981. № 5. 25-27 с.
3. Белый В.Н. Повышение устойчивости мозга к кислородному голоданию с помощью гутимина и β-метилфеназинметасульфата // Фармакол. и токсикол. - М., 1969 № 6. - 665-667 с.
4. Брайловская И.В., Александрова А.С., Слепнева Л.В. Влияние острой гипоксической гипоксии на дыхание митохондрий печени крыс // Вопр. мед. хим. - М., 1980, т. 24. № 4. - 435-438 с.
5. Быков И.П. Сравнительное исследование эффективности некоторых антигипоксантов и их комбинаций // Фармакол. и токсикол. - М., 1976. № 6, 666-670 с.

6. Говорова Л.В. Влияние экспериментальной гипоксии на АТФазную активность ядер митохондрий мозга, печени и сердца //Вопр. Мед. хим. - М., 1977. Т. 23. № 3. - 302-308 с.

7. Лукьянова Л.Д., Уголев А.Т., Феодоров П.И., Лукиных Н.В., Дудченко А.М. Энергетическая регуляция трансмембранных потенциалов клеток печени при гипоксии //Бюлл. эксп. биол. и мед. - М., 1991. Т.111. № 7. - 30-32 с.

8 Островская Р.У., Островский В.Ю., Геселевич Е.Л. Влияние оксипуферата натрия на содержание молочной и пировиноградной кислот в условиях гипоксии. //Бюлл. эксп. биол. 1969. № 1. 36-38 с.

9.Пастушенко Л.В., Виноградов В.М. Экспериментальная терапия и профилактика острой гипоксии с помощью гутимина. //Пат. Физиол. и эксп. терапия. 1966. № 6. 81-82 с.