
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

**В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, О. В. Островский,
Т. А. Попова, И. С. Мокроусов, Е. В. Шубникова**

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, НИИ фармакологии ВолГМУ

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

УДК 616-018:577.158.1:547.466.3

Новые структурные аналоги ГАМК-соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препарат сравнения фенибут ограничивают повреждающее действие стресса на митохондрии кардиомиоцитов, препятствуют снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования в условиях длительного стрессорного воздействия, о чем свидетельствует увеличение дыхательного контроля и показателя эффективности фосфорилирования в опытных группах стрессированных животных по сравнению контрольной.

Ключевые слова: стресс, аналоги ГАМК, дыхание и окислительное фосфорилирование.

**V. N. Perfilova, I. N. Tjurenkov, O. V. Ostrovskiy,
T. A. Popova, I. S. Mokrousov, E. V. Shubnikova**

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION CORRECTION WITH GABAAGENTS

New structural GABA analogues — RGPU-147, RGPU -195 compounds and phenibut, drug of comparison — limit the damaging stress effect on cardiac hystiocyte (Anitschkov myocyte) mitochondrion, impede the decrease of oxygen absorption rate by mitochondrion and inhibit the processes of oxidative phosphorylation under long stress conditions. On this evidence, respiratory control and phosphorylation efficiency index increase in pilot groups of stress animals in comparison with the control ones.

Key words: stress, GABA analogues, respiration and oxidative phosphorylation.

В условиях длительного стрессорного воздействия повышение содержания катехоламинов способствует генерации свободных кислородных радикалов [3, 4, 10], которые повреждающе действуют на мембраны митохондрий, что приводит к снижению электрохимического потенциала, нарушению дыхания и окислительного фосфорилирования [1, 11]. Установлено, что уже через два часа после окончания эмоционально-болевого стресса разобщаются процессы окисления и фосфорилирования, через 24 часа на 35 % снижается дыхательный контроль, в 1,4 раза уменьшается соотношение АДФ/О и на 40 % угнетается скорость фосфорилирования в митохондриях сердечной мышцы [2]. При гипокинезии снижение процессов фосфорилирования

АДФ в митохондриях сердца происходит на 15-е и 45-е сутки на 80,4 и 68,8 % соответственно.

Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и ее аналоги обладают симпатоингибирующим и антистрессорным действием, стимулируют процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, оказывают влияние на транспорт и утилизацию глюкозы [4, 5, 6, 8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния производных ГАМК — соединения РГПУ-147 и РГПУ-195 на процессы энергопродукции в митохондриях сердца, печени и мозга в условиях длительного стрессорного воздействия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах массой 300—390 г. Животные были разделены на 5 групп по 6 в каждой: 1-я группа — интактные животные, не подвергавшиеся стрессорному воздействию (позитивный контроль); 2-я группа — негативный контроль, животные, получавшие за 60 мин до стрессирования физраствор внутривенно в течение двух недель один раз в день; 3, 4, 5-я группы опытные, за 60 мин до стрессирования животным вводились соединения РГПУ-147 (50 мг/кг), соединение РГПУ-195 (25 мг/кг) и препарат сравнения фенибут (50 мг/кг) в аналогичном контрольной группе режиме [12].

После двухнедельного стрессирования животных эвтаназируют на холоде (камера холодильная среднетемпературная «КХС-2», Россия), извлекали сердце. Митохондрии из сердечной мышцы, мозга и печени крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования (центрифуга «К-23», Германия). Окислительную и фосфорилирующую функции митохондрий изучали полярографическим методом (полярограф «РА-2», Чехословакия). Регистрировали V3 — скорость поглощения кислорода при добавлении АДФ (ICN Biomedical Inc. США), V4 — скорость поглощения кислорода после истощения АДФ, ДКЧ (V3/V4) — дыхательный контроль по Чансу, АДФ/О — показатель эффективности фосфорилирования [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было выявлено, что моделируемое нами хроническое стрессорное воздействие приводит к угнетению функционирования митохондрий клеток мозга, гепатоцитов и кардиомиоцитов. У стрессированных животных контрольной группы наблюдалось снижение показателя дыхательного контроля (интенсивности дыхания митохондрий в зависимости от концентрации АДФ) в 1,8 ($p < 0,05$); 1,2; 1,5 ($p < 0,05$) раза соответственно (рис. А, В) по сравнению с интактными животными. Коэффициент окислительного фосфорилирования также был ниже в 2,5 ($p < 0,05$); 2,2; 2,4 раза соответственно у стрессированных животных.

Соединение РГПУ-147 ограничивает повреждающее действие стресса на митохондрии сердца, мозга и печени, о чем свидетельствует увеличение показателя дыхательного контроля в 1,3 ($p < 0,05$); 1,2 ($p < 0,05$) и 1,8 ($p < 0,05$) раза соответственно в группе стрессированных животных, получавших исследуемое соединение, по сравнению с контрольной группой животных, подвергшихся длительному стрессорному воздействию. Коэффициент сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования (P/O) в опытной группе животных также возрастал в 1,5 ($p < 0,05$) раза в митохондриях мозга, в 2,5 — в

митохондриях сердца, в 2,7 раза — в митохондриях печени по сравнению с показателями контрольной группы стрессированных животных.

Новый структурный аналог ГАМК — соединение РГПУ-195, вводимое внутривенно в дозе 25 мг/кг за 60 мин до стрессирования, способствовал увеличению дыхания в митохондриях сердца в 1,6 раза ($p < 0,05$); в митохондриях мозга — в 2 раза ($p < 0,05$); в митохондриях печени — в 1,2 раза. Коэффициент окислительного фосфорилирования в данной группе животных возрастал в 1,3 ($p < 0,05$) в митохондриях мозга по сравнению с контрольной группой стрессированных животных. Увеличение данного показателя отмечается также в митохондриях сердца и печени, однако данные статистически недостоверны.

В группе стрессированных животных, получавших препарат сравнения фенибут, ДКЧ в митохондриях мозга был в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе. В митохондриях сердца и печени данный показатель превосходил таковой контрольной группы животных в 1,7 и 1,4 раза соответственно. Коэффициент окислительного фосфорилирования в опытной группе возрастал в 1,1; 2,4; 5,4 ($p < 0,05$) раза соответственно в митохондриях сердца, мозга и печени стрессированных животных.

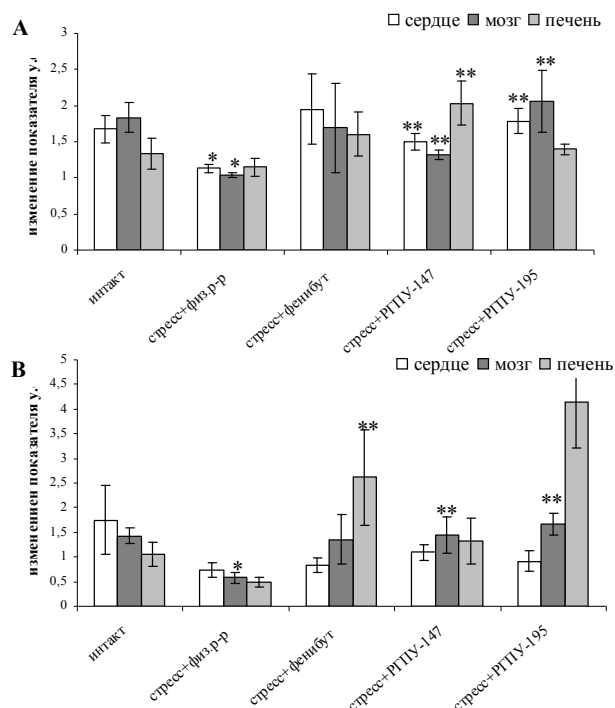


Рис. Изменение интенсивности дыхания митохондрий сердца, мозга и печени в зависимости от концентрации АДФ (дыхательный контроль) (А) и показателя эффективности фосфорилирования (коэффициент P/O) (В) митохондрий сердца, мозга и печени стрессированных животных:

* данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе интактных животных при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента; ** данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе стрессированных животных при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента

Очевидно, данные эффекты соединений связаны с их симпатингибирующим и антистрессорным действием. Ограничивая увеличение высвобождения катехоламинов из окончаний симпатических нервов и надпочечников, производные ГАМК предупреждают их разрушающее действие на мембраны кардиомиоцитов и митохондрий, что способствует нормализации функционирования системы энергопродукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препарат сравнения фенибут препятствуют снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования в условиях длительного стрессорного воздействия, о чем свидетельствует увеличение дыхательного контроля и показателя эффективности фосфорилирования в опытных группах стрессированных животных по сравнению с контрольной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капелько В. И. // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 6. — С. 681—692.

2. Магъшев В. В., Екимов Е. Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985. — № 8. — С. 206—208.

3. Меерсон Ф. З., Лившиц Р. И., Павлова В. И. // Вопросы медицинской химии. — 1981. — Т. 27, № 1 (вып.1.). — С. 35—39.

4. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

5. Новиков В. Е., Шаров А. Н. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 6. — С. 44—46.

6. Перфилова В. Н., Островский О. В., Веровский В. Е. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 143, № 3. — С. 312—315.

7. Сакс В. А., Черноусова Г. Б., Воронков Ю. И. Метаболизм миокарда. — М., 1975.

8. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. // Человек и лекарство: Тез. докл. X Рос. нац. конгр. — М., 2003. — С. 646.

9. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов: монография. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. — 204 с.: ил

10. Шустанова Т. А., Бондаренко Т. И., Милюткина Н. П. // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 1. — С. 73—82

11. Leducq N., Bono F., Sulpice T. // Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306, № 3. — P. 828—837.

12. Petty F., Kramer G., Wilson L. A. // Pharmacol. Biochem. and Behav. — 1992. — Vol. 43. — P. 361—367.