

УКРАЇНЬСЬКА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ТА БІОХІМІЇ ТВАРИН

На правах рукопису

АБДУЛЛА МОХАМЕД АХМЕД ЛАКАЛЬ

УДК 612.17+ 612.26+577:576.311.347

РОЛЬ α -КЕТОГЛУТАРАТА Na В ПОПЕРЕДЖЕННІ ПОСТСТРЕСОРНИХ
ПОРУШЕНЬ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В МІТОХОНДРІЯХ МІОКАРДУ

03.00.13-ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ТВАРИН

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук



РОБОТА ВИКОНАНА НА КАФЕДРІ
ЛЬВІВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМ. ІВАНА ПАНКА

НАУКОВІ КЕРІВНИКИ: доктор медичних наук, професор
І.В.ШОСТАКОВСЬКА
доктор біологічних наук
М.М.ДОЛІВА

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ: заслужений діяч науки України,
доктор медичних наук, професор
Є.М.ПАНАСЮК
доктор біологічних наук, професор
Б.Г.ЯНОВИЧ

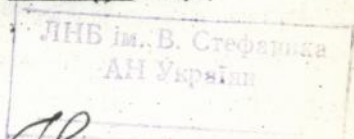
ПРОВІДНА УСТАНОВА - Науково-дослідний інститут фізіології
при Київському університеті ім. ТАРАСА
ШЕВЧЕНКА

Захист відбудеться "16" ГРУДНЯ 1994р. о "10" год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 020.14.01 при
інституті фізіології та біохімії української Академії аграр-
них наук за адресою: 290034, м.ЛЬВІВ-34 вул.В.Стуса,38.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці інституту фі-
зіології та біохімії тварин УААН.

Автореферат розісланий "16" листопада 1994р.

Вчений секретар
спеціалізованого ради
доктор с.-г. наук



Я.І. Кирилів Я.І. Кирилів

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ. Відомо, що стресові ситуації викликають глибокі зміни метаболічних процесів в клітинах і відіграють важливу роль в патогенезі багатьох захворювань серця, зокрема аритмії, фібриляції і навіть зупинки серця (Jenkins, 1985, Syme, 1985). В літературі, в основному, представлені дані про вплив потужних стресових факторів на ліпідний обмін, що включає активацію перекисного окислення ліпідів, активацію ліпаз і фосфоліпаз і негативну дію на мембрани кардіоцитів надлишку жирних кислот і лізофосфатів (Meerson, 1980). Встановлено зміну кальцієвого обміну, роботи натрій - калієвого насосу, мобілізацію резерву глікогену (Meerson et. al, 1978, 1981). Всі ці фактори спонукають зміни в енергетичному обміні, викликаючи розмежування дихання і окисного фосфорильовання (Малишев та ін., 1982). Однак, багато механізмів порушення енергетичного обміну під впливом стресу в мітохондріях міокарду залишаються ще нез'ясованими.

М.Н. Кондрашовою і Е.Б. Григоренко (1981, 1985) встановлено, що в стресових ситуаціях, зокрема при іммобілізаційному стресі, розвивається гіперактивація окислення сукцинату в мітохондріях мозку під впливом викиду в кров великих кількостей катехоламінів. Останні приводять до стимуляції окислення сукцинату (Бабський и др., 1985). Гіперактивація окислення сукцинату стимулює механізми самообмеження ефекту, зокрема, відбувається накопичення в мітохондріях оксалоацетату-метаболіту, котрий інгібує окислення сукцинату і при цьому понижує енергопродукцію (Кондрашова, Григоренко, 1981, 1985). Крім цього при цих умовах, має місце поглинання мітохондріями великих концентрацій кальцію (Гайнудинов, Абибова, 1985), які роз'єдгоють дихання і окисне фосфорильовання в мітохондріях (Dreels, Baumgucke, 1982).

Виходячи з цього, актуальною є проблема пошуку речовин і методів, що запобігають порушенню дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях внаслідок стресу. В літературі вказується на роль холінергічних механізмів в підвищенні резистентності організму до дії стресових факторів (Денефіль, 1993). З іншого боку, для субстрату трикарбонового циклу α -кетоглутарату знайдено нову властивість холіноміметичної дії, яка полягає у підвищенні рівня ацетилхоліну і зниженні холінестеразної активності в крові і тканинах організму під впливом його введення (Долиба та ін., 1993). Крім цього, введення тваринам α -кетоглутарату Na підвищує спряженість дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях печінки (Долиба, 1993).

Підвищення холінергічного статусу організму спостерігається і в адаптованих до гіпобаричної гіпоксії щурів (Коробов та ін., 1993). Тому представляло інтерес дослідити значення попереднього введення тваринам α -кетоглутарату Na і адаптації тварин до гіпоксії на післястресові зміни енергетичного обміну в мітохондріях міокарду.

МЕТА І ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ. Метою наших досліджень було вивчення зміни дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях міокарду при введенні тваринам α -кетоглутарату Na і адаптації до гіпобаричної гіпоксії, а також визначення ролі цих впливів в попередженні порушень енергетичного обміну в мітохондріях міокарду при дії на організм стресових впливів. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1-дослідити вплив введеного тваринам α -кетоглутарату Na на дихання і окисне фосфорилування в мітохондріях міокарду;

2-вивчити зміни енергетичного обміну в мітохондріях міокарду, а також вміст холінергічних речовин в тканинах серця, печінки та підшлункової залози в процесі адаптації тварин до гіпобаричної гіпоксії;

3-вияснити основні зміни дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях міокарду високо- і низькорезистентних до гіпоксії щурів, які зазнали 24-годинний іммобілізаційний стрес;

4-вивчити роль одного та трьохразового введення тваринам α -кетоглутарату Na, а також адаптації тварин до гіпоксії в післястресових змінах енергетичного обміну в мітохондріях міокарду;

5-дослідити роль сумісного введення α -кетоглутарату Na і адаптації до гіпоксії в попередженні порушень дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях міокарду тварин, які зазнали іммобілізаційний стрес.

НАУКОВА НОВИЗНА РОБОТИ. Встановлено, що введення тваринам α -кетоглутарату Na приводить до активації окисного фосфорилування в мітохондріях міокарду щурів. Цей факт здійснюється шляхом активації окислення в циклі трикарбонових кислот як енергетичного субстрату α -кетоглутарату Na, а також підсиленням його утворення в амінотрансферазних реакціях. Активація НАД-залежного шляху окислення субстратів в мітохондріях міокарду після введення α -кетоглутарату Na приводить до значного підвищення спряженості дихання і фосфорилування. При цьому окислення в сукцинатзалежному циклі понижується. Показано, що підвищення спряженості дихання і фосфорилування в мітохондріях міокарду, а також холінергічного статусу організму має місце при адаптації до гіпоксії.

Вперше виявлені протилежні зміни енергетичного обміну в мітохондріях міокарду високо- та низькорезистентних до гіпобаричної гіпоксії щурів, що зазнали 24-годинний іммобілізаційний стрес. У низькорезистентних до гіпоксії щурів 24-годинний іммобілізаційний стрес приводить до зниження окислення сукцинату внаслідок розвит-

ку оксалоацетатного інгібування дихання, тоді як у високорезистентних до гіпоксії щурів оксалоацетатне інгібування дихання в мітохондріях міокарду не розвивається, а спостерігається чіткої активація при окисленні сукцинату.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РОБОТИ. Отримані результати значно поглиблюють знання про субклітинні механізми реалізації сильних стресових впливів на організм. Виявлені нові закономірності в окисленні енергетичних субстратів при дії на організм сильних стресових факторів, а також роль α -кетоглутарату Na і холінергічного статусу організму в попередженні порушень енергетичного обміну, що може бути використано в медико-біологічних дослідженнях з метою пошуку фармакологічних речовин, які підвищують резистентність міокарду до дії стресових факторів.

ПУБЛІКАЦІЇ. За матеріалами дисертації опубліковано п'ять друкованих праць.

СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, викладання отриманих результатів та їх обговорення, висновків і списку літератури (210 посилань). Робота викладена на 108 сторінках, включаючи 2 таблиці і 14 малюнків.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. Робота була виконана на щурах самцях 200-250г маси. Мітохондрії серця виділяли по загальноприйнятим схемам - диференціальним центрифугуванням з врахуванням модифікацій, що забезпечували нативність ізольованих мітохондрій (Кондрашова, Григоренко, 1985). Середовище виділення містило сахарозу 0,3М, трис 10мМ, ЕДТА 1мМ, альбумін 0,2% 200мг, рН 7,4;

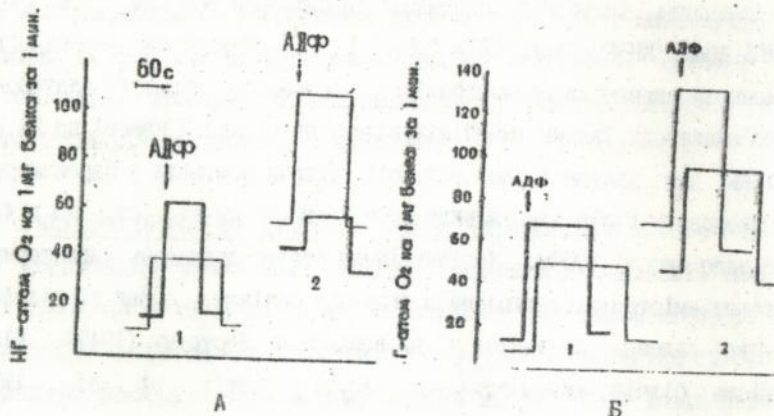
середовище інкубації складалося із сахарози 300 мМ, трис 5мМ, КСІ 10мМ, KH_2PO_4 1мМ, ЕДТА 0,5мМ, рН 7,4. Швидкість дихання мітохондрій визначали полярографічно з допомогою закритого платинового електроду. Тварин іммобілізували у спеціальній камері на 24 години. Для адаптації до гіпоксії тварин поміщали в барокамеру і створювали в ній парціальний тиск кисню 32 мм рт. ст., що відповідало висоті 7000м. Холінергічний статус організму характеризувався вмістом ацетилхоліну в тканинах печінки, серця та підшлункової залози. Ацетилхолін визначався по Хестрину (1949). Кількість білків визначали по Лоурі (Lowri et al, 1952; Peterson, 1979).

α -кетоглутарат Na вводили внутрішньочеревинно в дозі 30мг/100 гр маси. Отримані результати опрацьовувались статистично по Ст'юденту і Вілкоксону (Гублер, Генкин, 1973).

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТІВ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

1. Зміна дихання і окисного фосфорилювання в мітохондріях міокарду після введення тваринам α -кетоглутарату Na і адаптації до гіпоксії.

Раніше було показано, що введення тваринам α -кетоглутарату Na підсилює у виділених мітохондріях печінки окислення внутрімітохондріального α -кетоглутарату, зв'язане з фосфорилюванням АДФ або стимуляцією Ca^{2+} (Музика та ін., 1990; Доліба та ін., 1993). На малюнку 1 показано, що внутрішньочеревинно введення тваринам α -кетоглутарату Na (А) і адаптація до гіпоксії (Б), приводять до активації окислення α -кетоглутарату (А1;Б1) і зниження окислення сукцинату (А2,Б2) в мітохондріях серця. При цьому скорочується термін фосфорилювання до даної АТФ, що приводить до суттєвого підвищення інтенсивності окисного фосфорилювання та зменшення дихального контролю (Chance, 1955).



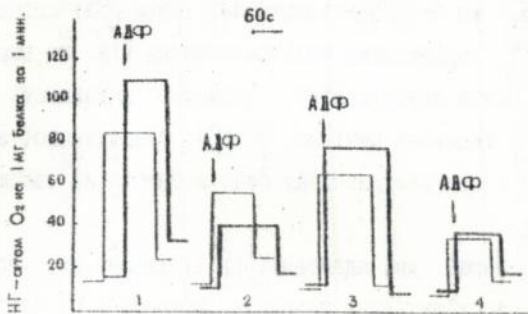
Мал.1. Зміна швидкості АДФ-стимульованого дихання при окисленні α -кетоглутарату (1) і сукцинату (2) в мітохондріях серця після: А-введення тваринам α -кетоглутарату Na (30мг/100г; час дії-20хвилин), Б-адаптації до гіпоксії (12днів по 7 000м щоденно 4 год); тонка лінія - контроль; товста лінія- введення α -кетоглутарату Na, або адаптація до гіпоксії.

Добавка АДФ по 200 мкм.

Ця дія на окислення α -кетоглутарата і сукцинату є специфічною, оскільки не проявляється при окисленні інших субстратів трикарбонового циклу (глутамату, малату, пірувату, ізоцитрату). Така зміна окислення двох вищеназваних субстратів спостерігалась при дії ацетилхоліну (Шостаковська, Доліба, 1993, 1994) і має на думку авторів важливе значення в механізмі підвищення ефективності спряження в дихальному ланцюгу (Доліба та ін., 1994).

Таким чином, введення тваринам α -кетоглутарату Na і адаптація до гіпоксії приводить до активації субстратного фосфорилування і стабілізації мітохондріальної мембрани, а також до гальму-

вання окислення сукцинату. Ці два явища дуже важливі в стресових ситуаціях. Нами встановлено, що як і у випадку з ацетилхоліном цей ефект, очевидно, здійснюється під впливом введення екзогенного α -кетоглутарату через активацію амінотрансферазної реакції (мал.2)



Мал.2. Вклад реакції переамінування в стимуляцію дихання і окисного фосфорилювання в мітохондріях міокарда після введення тваринам α -кетоглутарату Na. Тонка лінія - контроль, товста лінія - введення α -кетоглутарату Na (30мг/100г маси, час дії 20хв.). Субстрати окислення: 1 - 3мМ глутамату + 2,5мМ малату; 2- 3мМ глутамату + 2,5мМ малату + 1мМ амінооксиацетату; 3- 3мМ пірувату + 3мМ глутамату; 4- 3мМ пірувату + 3мМ глутамату + 1мМ амінооксиацетату.

При окисленні суміші глутамату і малату (1), α -кетоглутарат стимулює окислення дихання. Ця стимуляція повністю знімалась інгібітором процесу переамінування амінооксиацетатом (2). Також при окисленні пірувату і глутамату (3) субстратів, що поступають в процесі переамінування з утворенням ендogenous α -кетоглутарату, цей ефект частково був знятий амінооксиацетатом (4).

2. Підвищення рівня ацетилхоліну в деяких тканинах організму при введенні тваринам α -кетоглутарату Na і адаптації до гіпоксії.

В табл.1 представлена динаміка зміни рівня ацетилхоліну в тканинах печінки, серця і підшлункової залози на протязі 12 днів адаптації тварин до гіпоксії. Результати останніх досліджень показали, що α -кетоглутарату Na, крім ролі субстрату як джерела енергії, притаманна холіноміметична дія, що виражається в підвищенні рівня ацетилхоліну. Зниженню активності холінестерази в крові і тканинах печінки, серця, підшлункової залози, збільшення вмісту в них ацетилхоліну було встановлено також Долібою та ін. (1993).

В перші дні адаптації (1-2) тварин до гіпоксії вміст медіатора в досліджуваних тканинах, зокрема в міокарді, зменшується на 46% в порівнянні з контролем. Очевидно, гіпоксичний фактор в перші дні адаптації виступає стресовим з перевагою тону су симпатoadреналової системи і підвищенням рівня катехоламінів в крові. Однак, починаючи з 7-8 дня в тканинах наростає рівень ацетилхоліну і стає вищим в порівнянні з контролем. Цей факт досягає максимуму на 12 день адаптації, в міокарді він досягає 146% в порівнянні з контролем.

Таким чином, адаптація тварин до гіпоксії і введення α -кетоглутарату Na приводить до підвищення вмісту холінергетичних речовин в тканинах і це співпадає з активацією окислення в мітохондріях міокарду α -кетоглутарату і підвищенням спряженості дихання і фосфорилування.

3. Протилежна реакція енергетичного обміну міокарду високоіонізореаистентних до гіпоксії щурів після 24-годинного іммобілізаційного стресу.

В раніше проведених дослідженнях впливу гіпоксії та стресорних факторів на енергетику міокарду не приділялось достатньої уваги ролі нейрогуморальному статусу тварин що, може мати велике

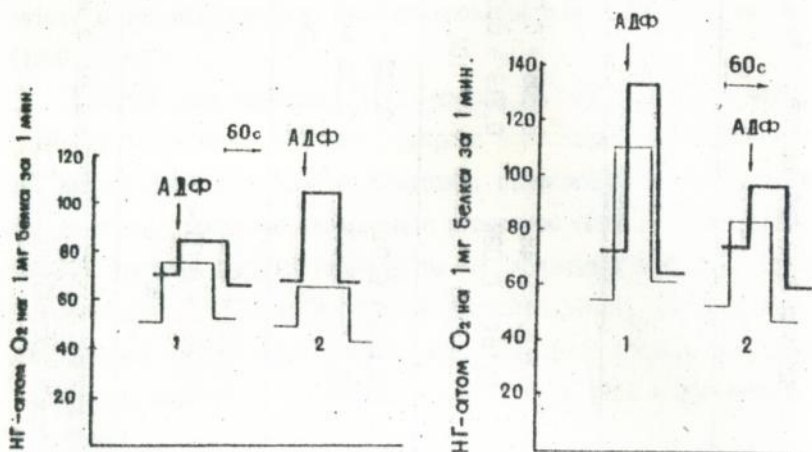
Табл.1. Рівень ацетилхоліну в тканинах щура при адаптації до гіпобаричної гіпоксії (М + m)

ТКАНИНА	Дні адаптації			
		1-2	7-8	12
ПЕЧІНКА	Контроль	0,233 + 0,48	0,306 + 0,003	0,323 + 0,012
	Дослід	0,154 + 0,037	0,319 + 0,012	0,400 + 0,016
	Дослід/контроль %	66	104	124
СЕРЦЕ	Контроль	0,220 + 0,010	0,203 + 0,017	0,200 + 0,002
	Дослід	0,231 + 0,008	0,231 + 0,008	0,292 + 0,002*
	Дослід/контроль %	54	114	146
ПІДШЛУН- КОВА ЗА-	Контроль	0,111 + 0,001		0,127 + 0,013
ЛСЗА	Дослід	0,033 + 0,001*		0,168 + 0,004*
	Дослід/контроль %	30		132

Цифри представлені в таблиці показують рівень ацетилхоліну в мікромоль на 100 мг тканини.

* - різниця в порівнянні з контролем достовірна, $p < 0,05$.

значення в реакції організму на дію стресових впливів (Мерсон, 1984). Виходячи з цього, ми дослідили післястресові зміни енергетичного обміну в мітохондріях міокарду високо- та низькорезистентних до гіпобаричної гіпоксії щурів розділених за методом В.Я.Березовського (1975). Результати досліджень показали, що в мітохондріях серця низькорезистентних до гіпоксії щурів виявляються тіж самі закономірності в окисленні субстратів, що і раніше виявлені в мітохондріях печінки і мозку після стресу (Кондрашова, Григоренко, 1985).



Мал.3. Протилежна реакція енергетичного обміну міокарду низькорезистентних (А) і виськорезистентних (Б) до гіпобаричної гіпоксії щурів після іммобілізаційного стресу; тонка лінія - контроль, товста лінія - 24-годинний іммобілізаційний стрес. Субстрати окислення: 1-0,5 мМ сукцинату, 2-0,5 мМ сукцинату + 3мМ глутамату. Добавка АДФ по 200мкМ.

На мал.3. показано, що після 24-годинного іммобілізаційного стресу у низькорезистентних А1 до гіпоксії щурів відсутня активація окислення сукцинату, а в деяких випадках спостерігалось навіть інгібування його окислення, що може відбуватися за рахунок накопичення в мітохондріях оксалоацетату. Дійсно, при додаванні до мітохондрій активаторів сукцинатдегідрогенази, ізоцитрату чи глутамату оксалоацетатне інгібування знімається, що дає можливість виявити об'єм його внеску в гальмуванні дихання при окисленні сукцинату.

Отже у низькорезистентних до гіпоксії щурів проходить нагромадження оксалоацетатного обмеження окислення сукцинату і, відповідно пониження енергопродукції при окисленні цього субстрату.

Інша картина спостерігається у високорезистентних до гіпоксії щурів. У всіх випадках після 24-годинного іммобілізаційного стресу зареєстрована чітка активація окислення сукцинату, що проявляється вираженою активацією АДФ-стимульованого дихання при окисленні цього субстрату (Б,1). Відмінною рисою є відсутність при цих умовах ознак оксалоацетатного інгібування. Додавання активатора сукцинатдегідрогенази глутамату не підвищує, а знижує швидкість АДФ-стимульованого дихання (Б,2). Це дуже важливо для повноцінного енергетичного забезпечення функціональної активності міокарду в умовах стресу.

У високорезистентних до гіпоксії щурів стрес не викликає змін в кальцієвій ємності мітохондрій, тоді як у низькорезистентних кальцієва ємність суттєво знижена. Це мабуть обумовлено більш високим вихідним рівнем Са. в мітохондріях низькорезистентних до гіпоксії щурів, що очевидно, зв'язано з його нагромадженням в мітохондріях під час іммобілізаційного стресу. М.М. Долібою (1993) встановлено, що реципрокна аміна окислення в мітохондріях міокарду, підшлункової залози і слизової тонкої кишки α -кетоглутарату і

сукцинату, посилення спряженості окислення α -кетоглутарату в субстратним фосфорилуванням і стимуляція аміотрансферазного шляху його утворення в мітохондріях та підвищення їх кальцієвої ємності має місце при підвищенні тонуусу холінергічного механізму регуляції в організмі.

Таким чином, високорезистентні до гіпоксії щурі, мають більш високий холінергічний статус, є більш резистентними до дії іммобілізаційного стресу і характеризуються більш широким діапазоном фосфорильованого дихання в мітохондріях міокарду.

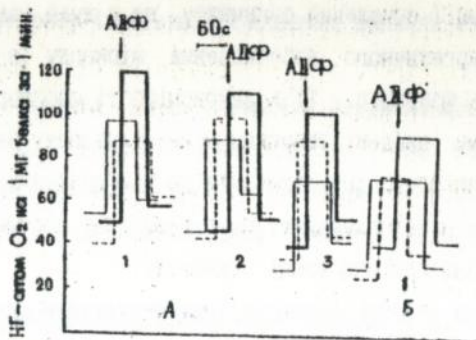
4. Роль попередньої адаптації тварин до гіпоксії і введення α -кетоглутарату в післястресових порушеннях енергетичного обміну в мітохондріях міокарду.

При стресі в першу чергу активіаується вплив симпатoadреналової системи на функції організму, що призводить до викиду в кров великої кількості катехоламінів, кількість яких стає тим більшою, чим сильніша дія стресора (Горизонтов та. інші, 1983). Зростання вмісту катехоламінів в тканинах викликає спершу гіперактивацию окислення сукцинату в мітохондріях, а від-так активацію оксалоацетатного механізму його самообмеження (Кондрашова, Григоренко, 1985), а зростаюче поглинання мітохондріями великих концентрацій кальцію приводять до роз'єднання дихання і окисного фосфорилування, що в результаті викликає порушення енергозабезпечення клітин (Гайнутдінов, Абибова, 1985).

Тому актуальною є проблема пошуку речовин і методів, що перешкоджають порушенням дихання і окисного фосфорилування в мітохондріях.

Одним з таких шляхів може бути підвищення холінергічного стану організму шляхом його адаптації до гіпобаричної гіпоксії, або введення в організм α -кетоглутарату, для якого встановлено

холіноміметичний ефект (Музика, 1992, Долиба, 1993). В обох цих випадках, як це показано нами вище, в мітохондріях активується субстратне фосфорилування за рахунок α -кетоглутарату, а в тканинах нагромаджується ацетилхолін.



Мал.4. Вплив попередньої адаптації тварин до гіпоксії (А) і введення α -кетоглутарату Na (Б) на післястресові порушення енергетичного обміну в мітохондріях міокарду: А.1.-0,5мМ сукцинат, 2. - 0,5мМ сукцината та 0,5мМ ізоцитрату, 3. - 0,5мМ сукцината та 3мМ глутамату; Б.1.- сукцината. Тонка лінія - контроль, пунктирна лінія - 24-годинний іммобілізаційний стрес, товста лінія - адаптація тварин до гіпоксії (протягом 12 днів по 4 години -А, або після попереднього трьохденного введення α -кетоглутарату Na (30мг/100г маси - Б). Добавка АДФ по 200мкМ.

У попередньо протягом 12днів адаптованих до гіпоксії щурів іммобілізаційний стрес не викликає інгібування окислення сукцината, а навпаки спостерігається активація його окислення (мал.4А). При цьому активація сукцината не знаходиться в гіперактивному

стані, оскільки не приводить до накопичення в мітохондріях оксалоацетату. Додавання до мітохондрій міокарду активаторів сукцинатдегідрогенази ізоцитрату (А.2) або глутамату (А3) не приводить до зменшення окислення сукцинату, а навпаки додатково його стимулює.

Таким чином, попередня адаптація до гіпоксії перешкоджає гіперактивації окислення сукцинату, що є дуже важливо для повноцінного енергетичного забезпечення міокарду в умовах дії сильних стресових факторів. Ті ж закономірності спостерігаються при багаторазовому введенні тваринам α -кетоглутарату Na (мал.4.Б). Таким чином, як попередня адаптація до гіпоксії, так і багаторазове введення α -кетоглутарату Na перешкоджає порушенню дихання і фосфорильованню при окисленні сукцинату.

Після стресу - зовсім інші результати спостерігались тоді, коли адаптованим протягом 12 днів до гіпоксії щурам внутрішньочеревно вводився α -кетоглутарат (30мг/100г маси) і після чого їх піддавали ще 24-годинному іммобілізаційному стресу. В цих умовах спостерігалось інгібування дихання мітохондрій міокарду, що свідчить про пригнічення оксалоацетатом використання як субстрату сукцинату при одночасному попередньому застосуванні адаптації до гіпоксії і введенні α -кетоглутарату їх захисний ефект анулюється правдоподібно внаслідок перенапруження функціональних можливостей адекватного енергозабезпечення в цих умовах.

ВИСНОВКИ.

1. Введення тваринам α -кетоглутарату Na в дозі 30мг на 100гр ваги приводить до активації окислення в мітохондріях міокарду щура α -кетоглутарату, зниження окислення сукцинату і підвищення

спряженості дихання і фосфорилування. Цей ефект є специфічним для вказаних субстратів, оскільки не проявляється при окисненні інших субстратів трикарбонового циклу.

2. 12-денна адаптація тварин до гіпобаричної гіпоксії (7000м) викликає зростання вмісту ацетилхоліну в тканинах печінки, серця і підшлункової залози, активує окислення в мітохондріях міокарду α -кетоглутарату і підвищує спряження дихання і фосфорилування.

3. Стимуляція дихання в мітохондріях серця адаптованих до гіпоксії тварин і після введення α -кетоглутарату На обумовлена активацією амінотрансферазного шляху утворення в мітохондріях α -кетоглутарату і усувається інгібітором процесу переамінування амінооксиацетатом.

4. 24-годинний іммобілізаційний стрес приводить у низькорезистентних до гіпоксії щурів до зниження окислення сукцинату внаслідок розвитку оксалоацетатного інгібування дихання.

5. У високорезистентних до гіпоксії щурів не розвивається оксалоацетатне інгібування дихання в мітохондріях міокарду і спостерігається чітка активація АДФ - стимульованого дихання при окисненні сукцинату.

6. Показана важлива роль іонів кальцію в протилежній реакції енергетичних процесів в мітохондріях міокарду високо- і низькорезистентних до гіпоксії щурів на дію іммобілізаційного стресу: у низькорезистентних до гіпоксії щурів кальцієва ємність мітохондрій знижується, тоді як у високорезистентних - не змінюється.

7. Попередня адаптація щурів до гіпоксії, а також трьохденне введення тваринам α -кетоглутарату На перешкоджає розвитку оксалоацетатного інгібування дихання в мітохондріях міокарду щурів, що зазнали 24-годинний іммобілізаційний стрес.

8. Сумісне застосування адаптації тварин до гіпоксії і вве-

дення α -кетоглутарату Na не перешкоджає розвитку оксалоацетатного інгібування дихання мітохондрій міокарду після 24-годинного іммобілізаційного стресу. Це вказує на більш ефективне окреме застосування вказаних факторів в підвищенні резистентності енергетичного обміну міокарду до дії сильних стресових впливів.

СПИСОК РОБІТ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Абдулла Лакаль, Долиба Н.М. Адаптації животної к гіпоксії як фактор підвищення енергетического обмена міокарда к стрессорним нагрузкам // Транспорт кислорода и механизми антиоксидантної зашити. Матеріали міжнародної конференції. - Гродно, 1993. - С. 5.

2. Долиба М.М., Кургалюк Н.М., Горинь О.В., Абдулла Лакаль, Музика Ф.В., Ватаманюк М.З. Роль іонів кальцію в механізмі дії холінотропних речовин на енергетичний обмін в мітохондріях // Науково-методичні аспекти фізіології. З'їзд західно-регіонального відділення українського фізіологічного товариства. - Львів, 1993. ч. 1. - С 27-28.

3. Долиба М.М.; Лакаль Абдулла, Кургалюк Н.М., Ватаманюк М.З. Підвищення спряженості дихання та окисного фосфорилування мітохондрій за дії ацетилхоліну. // Мат. 1-го з'їзду Укр. біофізичного товариства 20-24 червня 1994р. - Київ, 1994. - С. 88-89.

4. Абдула Лакаль, Долиба М.М., Ємчик М.М., Кургалюк Н.М. Роль α -кетоглутврової кислоти в попередженні постастресорних змін енергетичного обміну в мітохондріях міокарду. // Вісн. Львівського у-ту. Сер. біол. Випуск 23. - 1994. - С. 74-78.

5. Лакаль Абдула, Долиба М.М., Музика Ф.В., Долиба М.М. Холіноміметична дія введеного в організм α -кетоглутарат Na і його значення в підвищенні резистентності енергетичного обміну міокар-

ду до дії стресорних факторів. // Мат. і тез. доп. XIV з'їзду
Укр. фізіо. т-ва ім. І.П.Павлова. 1-4 листопада 1994р. - Київ. -
1994. - С.110.

Роль α -кетоглутарата Na в предупреждении постстрессорных нарушениях энергетического обмена в митохондриях миокарда.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 физиология человека и животных, Институт физиологии и биохимии животных Украинской академии аграрных наук, Львов, 1994.

Ключевые слова: аминотрансфераза, адаптация, ацетилхолин, гипоксия, кетоглутарат, митохондрии, окислительное фосфорилирование, переаминирование сердце, стресс.

Резюме.

Изучено влияние введенного внутривентриального α -кетоглутарата Na (30мг/100г массы) на энергетический обмен в митохондриях миокарда крыс.

Установлено, что введение α -кетоглутарата Na, а также адаптация к гипобарической гипоксии (7000м) приводят к активации окислительного фосфорилирования в митохондриях миокарда крыс. Эта активация происходит за счёт окисления в цикле трикарбоновых кислот в качестве энергетического субстрата α -кетоглутарата, а также усиления его образования аминотрансферазным путём при одновременном торможении окисления сукцината. Впервые обнаружены противоположные изменения энергетического обмена в митохондриях миокарда высоко- и низкорезистентных к гипоксии крыс, подверженных 24-часовому иммобилизационному стрессу. У низкорезистентных к гипоксии крыс 24-часовой иммобилизационный стресс приводит к снижению окисления сукцината вследствие развития оксоацетатного ингибирования дыхания, кальцевая ёмкость митохондрии при этом снижено. У высокорезистентных крыс к гипоксии при тех же услови-

ях оксолоацетатного ингибирования дыхания не развивается, и наблюдается четкая активация фосфорилированного дыхания при окислении сукцината, кальциевая ёмкость митохондрии не изменяется.

Abdulla Mohamed Lokal

THE ROLE OF α -KETOGLUTORATE Na IN PROGNOSTICATION
OF POST-STRESS DISTURBANCES OF ENERGY METABOLISM
IN MYOCARDIAL MITOCHONDRIA.

The affekt of intraperitoneal injection of α -ketoglutarate Na (30mg/100g of mass) on energy metabolism in mitochondria of rat myocardium is under research.

It is determined that α -ketoglutarate Na and adaptation to hypobaric hypoxia (7000m) leads to activation of oxidative phoshorylation in rat myocardial mitochondria. It occures through of oxidation in tricarboxylic acid cycle as an energy substrate of α -ketoglutarate, and the stimulation of its formation by the use of aminotransferasa simultaneously with deceleration of succinate oxidation. For the first time opposed changes (variations) of energy metabolism in myocardial mitochondria have been discovered for rats high-and-resistant to hypoxia under the action of 24 hours immobilizing stress. 24 hours immobilizing stress imposed to rats low-resistant to hypoxia leads to deceleration of the stimulation of oxaloacetic inhibition of respiration. While the calcic volume of mitochondria is reduced. Under the same conditions oxaloacetic inhibition of respiration in rats high-resistant to hypoxia is not stimulated, efficient activation of phosphorylated respiration during succinate oxidation can be observed, and the calcic volume of mitochondria is not changed.

ЛНБ ім. В. Стефаника
АН України

Підписано до друку 26.10.94. Формат 60x84/16. Папір друк. N I.

Друк офсет. Умовн. друк. арк. 1,5. Умовн.-фарб. відб. 1,5.

Обл.-вид. арк. 1,7. Тираж 100. Зам. 383.

Машинно-офсетна лабораторія Львівського державного університету
ім. І. Франка. 290602 Львів, вул. Університетська 1.

AB 31.272