

УЧАСТИЕ МОНООКСИДА АЗОТА В КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТАХ МЕЛАТОНИНА

Казакевич В.Б., Полюхович Г.С., Ермалицкая О.С.,

Глушко О.А.

Белорусский государственный университет, Минск

Введение. В литературе последних лет встречается немало экспериментальных и клинических исследований, посвященных роли мелатонина в регуляции различных физиологических функций, где мелатонин рассматривается как адаптивный гормон. Вместе с тем, ощущается дефицит сведений об участии мелатонина как гормона, антиоксиданта и перехватчика свободных радикалов в NO-опосредуемых реакциях сосудов на периферии и на уровне ЦНС. Возможность взаимодействия С-терминального домена MT1-рецепторов мелатонина с PDZ доменом нейронной NO-синтазы (NOS) была предсказана еще в 1997 году Stricker et al. [9] и затем подтверждена в прямых протеомических экспериментах [7].

Ишемия миокарда, которая сменяется последующей реперфузией, сопровождается выраженными нарушениями сердечного ритма. Показано благотворное влияние доноров монооксида азота и метаболитического предшественника NO L-аргинина на постишемическое восстановление ритма сердца, в то время как эффекты ингибиторов конститутивных NOS L-NNA и L-NAME достаточно противоречивы [5, 1]. Есть работы, где продемонстрированы кардиопротекторные эффекты мелатонина при моделировании ишемически-реперфузионного поражения миокарда [6], которые связывают с его антиоксидантными свойствами и способностью перехватывать NO [2].

Цель настоящей работы состоит в установление участия монооксида азота в процессах мелатониновой регуляции функционирования ишемизированного миокарда.

Материалы исследования. Экспериментальное моделирование коронароокклюзионной ишемии/реперфузии миокарда левого желудочка по Selye et al. [8] проводили на наркотизированных уретаном (1 г/кг, внутривенно) и переведенных на искусственное дыхание 20 белых лабораторных крысах. Ишемию миокарда создавали лигированием левой

коронарной артерии на 2 мм ниже ее основания в течение 12 минут, а реперфузию – в течение 10 минут. Мелатонин (10 мг/кг) растворяли в 0,2 мл диметилсульфоксида, а затем смешивали с таким же объемом физиологического раствора и вводили за 20, 50 минут до начала ишемии (внутрибрюшинно) или за 1 минуту до начала реперфузии (внутривенно). Ингибитор NOS L-NNA растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозе 10 мг/кг (внутрибрюшинно).

Результаты и их обсуждение. У крыс контрольной серии желудочковые аритмии появлялись на 7-й мин. ишемии и поддерживались до 12 мин., при этом первоначально возникшая экстрасистолия провоцировала развитие более опасных аритмий – тахикардии и трепетания желудочков. На первой минуте реперфузии отмечалось наибольшее разнообразие форм желудочковых аритмий, вплоть до самых тяжелых – от тахикардии и трепетания до эпизодов фибрилляции. Затем электрическая активность миокарда постепенно нормализовалась, а с 6-й минуты восстанавливался синусовый ритм.

Если мелатонин вводили внутривенно за 1 минуту до восстановления кровотока, встречаемость и динамика развития реперфузионных желудочковых нарушений ритма не отличались от контрольных показателей.

На фоне введения мелатонина за 20 минут до коронароокклюзии встречаемость ишемических желудочковых аритмий снижалась, а в период реперфузионного восстановления практически отсутствовали аритмии любой степени тяжести, за исключением единичных желудочковых экстрасистол.

При введении крысам мелатонина за 50 минут до коронароокклюзии, тяжелые ишемические аритмии развивались достоверно реже, чем у контрольных животных, а при реперфузии отмечались только желудочковая экстрасистолия и тахикардия в течение первых 2-х минут.

У крыс, которым вводился мелатонин за 50 минут до коронароокклюзии в условиях заингибированного синтеза монооксида азота, желудочковая экстрасистолия, переходящая в бигеминию, появлялась, как и в контроле, на 7-8-й минутах ишемии, часто на фоне синусовой брадикардии. Наиболее

тяжелые желудочковые нарушения ритма – трепетание и фибрилляция – развивались только в первые 3 мин. реоксигенации. В целом динамика развития ишемических и реперфузионных желудочковых аритмий и их выраженность были сходны с таковыми у контрольных крыс без введений препаратов. Любопытно, что ингибитор NOS L-NNA сам по себе обладал кардиопротекторными свойствами, что было показано ранее на данной модели [1]. Это можно объяснить дозозависимыми эффектами эндогенного NO в сердечной ткани: высокий уровень его продукции, неизбежно возникающий при недостаточном кровоснабжении и последующей реоксигенации, чреват появлением высокотоксичного пероксинитрита [10], и может быть предотвращен с помощью L-NNA, в то же время некоторый базовый уровень продукции NO необходим для поддержания вазодилатации и восстановления кровоснабжения кардиомиоцитов. При совместном применении L-NNA с мелатонином защитные свойства обоих препаратов исчезали.

Таким образом, характер кардиопротекторных эффектов мелатонина изменялся в зависимости от времени его действия. Его введение за 20 минут до коронароокклюзии приводило к значительному ограничению реперфузионных желудочковых аритмий, что может указывать на важную роль мелатонина как антиоксидантного и перехватчика активных форм кислорода, и азота в ишемизированной ткани. Поскольку период полураспада мелатонина составляет 30-40 мин. [4], его защитное действие в более отдаленный период (купирование ишемических желудочковых аритмий) может быть обусловлено его сигнальными свойствами – например, способностью индуцировать антиоксидантные ферменты [3]. Как перехватчик пероксинитрита, он уже, практически, не действовал. Предварительное ингибирование NOS не позволяло реализоваться защитному действию мелатонина в данной экспериментальной модели. Это свидетельствует об участии эндогенного монооксида азота в регуляторных влияниях мелатонина при ишемии и реперфузии миокарда.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ Б11К-107 от 15 апреля 2011 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полюхович Г.С., Ягелович Ю.Г. Влияние доноров и ингибиторов синтеза NO на эффективность ранней локальной ишемической адаптации миокарда // В кн. «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций». – Минск. – 2007. – С. 195-198.
2. Acuña-Castroviejo D., Escames G. et al. Melatonin and nitric oxide: two required antagonists for mitochondrial homeostasis // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – P. 159-168.
3. Dziegiel P., Murawska-Ciałowicz E. et al. Melatonin stimulates the activity of protective antioxidative enzyme in myocardial cells of rats // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 183-187
4. Fourtillan J.B., Brisson A.M, et al. Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D (7) melatonin // *Biopharm. Drug Dispos.* - 2000. - Vol. 21. - P. 15-22.
5. Gonon A., Erbas D., Bröijersén A. et al. Nitric oxide mediates protective effect of endothelin receptor antagonism during myocardial ischemia and reperfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H1767-1774.
6. Lee Y.M., Chen H.R. et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo // *J. Pineal Res.* – 2002. – Vol. 33. – P. 72–80.
7. Maurice P., Daulat A.M., Broussard C. et al. A generic approach for the purification of signaling complexes that specifically interact with the carboxyl-terminal domain of G protein-coupled receptors // *Mol. Cell Proteomics*. – 2008. – Vol. 7 – P. 1556-1569.
8. Selye H., Bajusz E., Grasso F.A. Simple techniques for surgical occlusion of coronary vessels in the rat // *Angiology*. – 1960. –Vol. 11. – P. 398-408.
9. Stricker N.L., Christopherson K.S., Yi B.A. et al. PDZ domain of neuronal nitric oxide synthase recognizes novel C-terminal peptide sequences // *Nat. Biotechnol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 336-342.
10. Wang X.L., Liu H.R. et al. Role of iNOS-derived reactive nitrogen species and resultant nitrative stress in leukocytes-induced cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia/reperfusion // *Apoptosis*. – 2007 – Vol. 12. – P. 1209-1217.

ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА И ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

*¹Канунникова Н.П., ¹Башун Н.З., ²Лукиенко Е.П.,
¹Семенович Д.С., ²Мойсеенок А.Г.*

¹Гродненский государственный университет им.Я.Купалы,

²Институт биохимии биологически активных соединений НАНБ, Гродно

Проблема лечения нейродегенеративных заболеваний приобретает все большую остроту в современном обществе, потому что число подобных заболеваний с каждым годом увеличивается. Перспективным направлением разработки способов нейропротекции является поиск комбинаций лекарственных средств и метаболических факторов, близких к