

льных, с изменением мембранного потенциала и развития митохондриальной дисфункции сперматозоидов. В зависимости от состояния антиоксидантных систем, степени зрелости клетки, интенсивности и продолжительности действия стрессового фактора последствия развития окислительного стресса для отдельных сперматозоидов различны: от снижения подвижности до их гибели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal, A. Oxidative stress and antioxidants in male infertility: a difficult balance / A. Agarwal, S.A. Prabakaran, // Iranian Journal of Reproductive Medicine. – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 1-8.
2. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells / Joao Ramalho-Santos [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 553–572.
3. O'Connell, M. A comparison of mitochondrial and nuclear DNA status in testicular sperm from fertile men and those with obstructive azoospermia / M.O'Connell, N.McClure, S.E.M.Lewis // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 1571-1577.
4. Wallace, D.C. The pathophysiology of mitochondrial disease as modeled in the mouse / D.C. Wallace, WeiWei Fan // Genes and Development. – 2009. – Vol. 23, № 15. – P. 1714–1736.
5. Doshi, S.B. Role of reactive nitrogen species in male infertility / S.B. Doshi, K. Khullar, R.K. Sharma, A. Agarwal // Reproductive Biology and Endocrinology 2012. – Vol 10. – P. 109-120.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ПУРИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА У ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ TGαQ*44

Козловский В.И.¹, Зинчук В.В.¹, Хлопицкий С.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;

² Ягеллонский университет, Краков

Введение. Аденозин и другие пурины (АМФ, АДФ и АТФ) играют важную роль в механизмах регуляции коронарного кровотока. С другой стороны, аденозин участвует в механизмах защиты от окислительного стресса [4].

Целью настоящего исследования явилось изучить эффекты аденозина, АДФ и АТФ в коронарном русле в условиях хронич-

ческого окислительного стресса у трансгенных мышей линии Tgaq*44.

Методы исследования. Трансгенные мыши линии Tgaq*44 с повышенной экспрессией гена, ответственного за α -субъединицу трансмембранного сигнального белка Gq, получены в Гарвардской медицинской школе (Бостон, США) на основе мышей линии FVB [3]. Уже в возрасте 2 месяцев у этих животных повышено содержание супероксид-аниона в сердце, а в возрасте 14 месяцев у них развивается дилатационная кардиомиопатия и дисфункция коронарного эндотелия [2].

Исследование проводилось на модели изолированного сердца, перфузированного по методу Лангендорфа [1]. В течение эксперимента измерялся коронарный поток (КП) – объём жидкости, протекавший через сердце в единицу времени. Аденозин, АДФ и АТФ вводились болюсно в объёме 10 мкл. Для оценки роли аденозиновых рецепторов в механизме эффектов пуринов использовался антагонист аденозиновых рецепторов 8-сульфотетрагидрофенилтеофиллин (8-СФТ, $5 \cdot 10^{-5}$ М), который добавлялся в перфузионный раствор. Кроме того, с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией измерялось выделение аденозина в эфлюэнте из изолированного сердца после введения исследованных соединений. Эксперименты были проведены на мышах трёх возрастных групп: 2, 8 и 14 месяцев, в качестве контроля использовались животные линии FVB соответствующих возрастов.

Результаты и их обсуждение. Аденозин, АДФ и АТФ увеличивали КП у трансгенных и у контрольных мышей. Эффекты пуринов не различались у контрольных и трансгенных мышей 2-месячного возраста. В то же время у мышей линии Tgaq*44 8 и 14 месяцев уменьшение коронарорасширяющего эффекта АДФ под влиянием 8-СФТ было больше в сравнении с контрольными мышами данных возрастов (таблицы 1 и 2). Прирост КП, вызванный аденозином, у 14-месячных мышей линии Tgaq*44 был в 1,3 раза выше, чем у контрольных мышей того же возраста. Наряду с этим выделение аденозина после введения АДФ у трансгенных мышей примерно в 2 раза выше в сравнении с контролем: 145,4 (115,3; 169,1) и 76,4 (68,5; 93,3) пкМ/мин, соответственно.

Таблица 1 – Влияние 8-СФТ ($5 \cdot 10^{-5}$ М) на прирост КП, вызванный аденозином, АДФ и АТФ (все в дозе 10^{-9} М) в изолированном сердце мышцей линий Tgaq*44 и FVB в возрасте 8 месяцев – $M \pm S$ или Me (25%;75%)

Соединение	контрольные мыши FVB (n=10)			трансгенные мыши Tgaq*44 (n=16)		
	прирост КП (мл/мин)		% снижения 8-СФТ	прирост КП (мл/мин)		% снижения 8-СФТ
	без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ		без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ	
аденозин	2,33 $\pm$ 0,41	0,43 $\pm$ 0,13	82,8 (80,2;85,4)	2,24 $\pm$ 0,61	0,46 $\pm$ 0,22	80,8 (75,5;87,4)
АДФ	1,76 (1,64;1,86)	0,87 (0,72;0,97)	51,8 $\pm$ 10,7	1,96 (1,77;2,11)	0,62 (0,50;0,84)*	66,6 $\pm$ 10,7*
АТФ	2,19 $\pm$ 0,33	1,34 $\pm$ 0,31	37,9 $\pm$ 14,7	2,01 $\pm$ 0,50	1,15 $\pm$ 0,31	41,6 $\pm$ 13,73

Примечание: здесь и далее * – статистически достоверное различие при сравнении мышечных линий Tgaq*44 и FVB по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Таблица 2 – Влияние 8-СФТ ($5 \cdot 10^{-5}$ М) на прирост КП, вызванный аденозином, АДФ и АТФ (все в дозе 10^{-9} М) в изолированном сердце мышечных линий Tgaq*44 и FVB в возрасте 14 месяцев – $M \pm S$ или Me (25%; 75%)

Соединение	контрольные мыши FVB (n=9)			трансгенные мыши Tgaq*44 (n=17)		
	прирост КП (мл/мин)		% снижения 8-СФТ	прирост КП (мл/мин)		% снижения 8-СФТ
	без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ		без 8-СФТ	в присутствии 8-СФТ	
аденозин	1,86 (1,69;1,94)	0,35 (0,30;0,48)	82,2 (75,0;86,0)	2,38 (2,06;2,45)*	0,33 (0,23;0,39)	85,5 (79,6;90,4)
АДФ	1,64 (1,55;1,93)	0,78 (0,68;1,21)	48,5 $\pm$ 10,4	1,88 (1,46;2,06)	0,61 (0,50;0,82)*	61,3 $\pm$ 12,8*
АТФ	1,85 $\pm$ 0,32	1,24 $\pm$ 0,41	34,3 $\pm$ 14,7	2,09 $\pm$ 0,37	1,20 $\pm$ 0,37	43,6 $\pm$ 12,7

Результаты проведенных экспериментов показали, что в сердце мышечной линии Tgaq*44 в сравнении с сердцами контрольных мышечных линий FVB отмечается более существенный вклад аденозина в коронарорасширяющий эффект АДФ, что обусловлено усилением образования аденозина из АДФ. Указанные изменения предшествуют развитию дилатационной кардиомиопатии и дисфункции коронарного эндотелия. Очевидно, активация продукции аденозина из адениновых нуклеотидов в коронарных сосудах – компенсаторный механизм, направленный на уменьшение последствий окислительного стресса. В то же время у 14-месячных мышечных линий Tgaq*44 увеличивается коронарорасширяющий эффект аденозина, что может быть обусловлено иррегуляцией аденозиновых рецепторов и также может рассмат-

риваться как механизм обеспечения перфузии миокарда в условиях дисфункции коронарного эндотелия.

Выводы:

1. В изолированном сердце трансгенных мышей линии Tgαq*44 8 и 14 месяцев отмечен более существенный, чем у контрольных животных линии FVB, вклад аденозиновых рецепторов в коронарную вазодилатацию, вызванную АДФ, что обусловлено повышенной генерацией аденозина из АДФ.

2. Коронарорасширяющий эффект аденозина более выражен у мышей линии Tgαq*44 14 месяцев в сравнении с контрольными животными соответствующего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chlopicki S, Kozlovski V.I., Lorkowska B. et al. Compensation of endothelium-dependent responses in coronary circulation of eNOS-deficient mice // J Cardiovasc Pharmacol. – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 115–123.

2. Drelicharz L., Kozlovski V., Skorka T. et al. NO and PGI(2) in coronary endothelial dysfunction in transgenic mice with dilated cardiomyopathy // Basic. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, № 5. – P. 417–430.

3. Mende, U., Semsarian C., D.C. Martins D.C. et al. Dilated cardiomyopathy in two transgenic mouse lines expressing activated G protein alpha(q): lack of correlation between phospholipase C activation and the phenotype // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33. P. 1477–1491.

4. Ramkumar V. Nie Z., Rybak L.P., Maggiewar S.B. Adenosine, antioxidant enzymes and cytoprotection // Trends Pharmacol Sci. – 1995. – Vol. 16. – P. 283–285.

ИЗОБРЕТАТЕЛЬСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОТРУДНИКОВ ГРОДНЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА

Королёв П.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

В 1982 г. в ЦНИЛ Гродненского мединститута была создана лаборатория по исследованию кислородтранспортной функции крови под руководством проф. Борисюка М.В. Впоследствии на базе указанной лаборатории была создана научная школа «Системные механизмы транспорта кислорода», руководителем ко-