

ПУРИНЫ И МОНООКСИД АЗОТА

РЕГУЛЯТОРНАЯ ФУНКЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

**посвящается
50-летию Института физиологии
Национальной академии наук Беларусь**

**МИНСК
ТЕХНОПРИНТ
2003**

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ L-АРГИНИН-НО-СИСТЕМЫ НА ОКСИГЕНАЦИЮ ОРГАНИЗМА В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕЗЕ

Пархач Л.П., Дунай В.И.

НИИ неврологии, нейрохирургии, и физиотерапии, Минск,
Белорусский государственный университет, Минск

Оксид азота (NO) является универсальным регулятором многочисленных физиологических процессов. Однако его влияние на многие метаболические процессы во многом остается неясным. Нарушение NO-синтазной функции эндотелия обуславливает в значительной степени потерю контроля за сосудистым руслом. Однако для регуляции кровотока или дилатации кровеносных сосудов требуется в 1000 раз меньшие количества NO, относительно содержания NO в эритроцитах. Высвобождение нитрозотиолов в таком объеме вызвало бы гипотензию. В артериальной крови NO в реакции с оксигемоглобином образует нитрат и метгемоглобин, а в венозной - нитрозилгемоглобин ($\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$), способный при высоких $p\text{O}_2$ дезинтегрироваться с участием молекулярного кислорода до гемоглобина и NO^3- . Реально влияние NO на кислородсвязывающие свойства крови может носить лишь опосредованный характер, вследствие его малого содержания (сотые доли процента) по сравнению с концентрацией гемоглобина в организме. Известно, что ингибирование NO-синтазы приводит к снижению $p\text{O}_2$ в течение получаса с 29 до 11 мм рт. ст. [1]. С другой стороны введение L-аргинина и ингибитора NO-синтазы сопровождается увеличением $p50_{\text{станд}}$ с 33 до 37 мм рт.ст. Оксид азота, синтезируемый из аминокислоты L-аргинина и молекулярного кислорода, при активации Ca^{2+} -зависимой NO-синтазы реагирует с супероксид-анионом, образуя пероксинитрит. Высвобождение свободных радикалов способствует повреждению клеточных мембран и в дальнейшем митохондриальной дисфункции. Однако введение ингибитора NO-синтазы L-NAME при моделировании церебральной ишемии у кроликов приводило к дисбалансу, в некоторых случаях (в зависимости от дозы вводимого препарата) увеличению про- и антиоксидантных реакций ПОЛ и к снижению параметров массопереноса кислорода при реперфузии, а введение донора NO-аминокислоты L-аргинина оказывало благоприятный эффект на состояние реакций ПОЛ [2]. Следует заметить, что для синтеза NO необходим кислород, а в условиях церебральной ишемии его недостаточно для поддержания нормальных жизненных функций. Неоднозначность литературных данных указывает на сложную, вероятно в большей мере опосредованную, систему воздействия NO на метаболизм организма. Еще более сложным ожидается пролонгированный эффект ингибирования NO-синтазы, в частности, в онтогенезе.

Представлялось перспективным изучить влияние ингибирования NO-синтазы у крыс в раннем постнатальном онтогенезе на процессы тканевого массопереноса кислорода, ПОЛ и КОС крови у взрослых животных.

Первой группе животных введение ингибитора NO-синтазы – L-NAME производили подкожно в дозе 0,5 г/кг двухкратно на первом и третьем днях жизни. Второй группе (контрольной) вводили D-NAME в дозе 0,5 г/кг также двухкратно на первом и третьем днях жизни. Параметры дыхания и транспорта кислорода исследовали по методу, разработанному в экспериментальной лаборатории НИИ ННХФТ [3]. Изучали скорость тканевого дыхания

сердечной мышцы, скорость транспорта кислорода через перикардиальную сумку сердца у взрослых крыс. В крови, взятой из сонной артерии определяли следующие показатели ПОЛ: содержание первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови, вторичных ТБК-активных продуктов (ТБК-П) в сыворотке и активность антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы (ГП) в гемолизатах эритроцитов, исходя из расчета на 1 мл крови. Для оценки КОС крови исследовали актуальную кислотность крови (pH), напряжение CO_2 (pCO_2), содержание гидрокарбоната (HCO_3^-), дефицит буферных оснований (ВЕ), парциальное давление кислорода (pO_2) и сатурацию (SO_2) артериальной крови с помощью газоанализатора ABL-50 («Radiometr», Дания).

В ходе проведенных исследований выявлена тенденция к увеличению тканевого дыхания на уровне поверхности сердечной мышцы и возрастание проницаемости перикардиальной сумки сердца крыс.

Обнаружено увеличение активности ПОЛ. Содержание ТБК-П повышалось на 15%, а уровень ДК на 23%. Изменения активности ГП были незначительными. Баланс про- и антиоксидантных механизмов оценивали по соотношению ДК и активности ГП (прооксидантный индекс). В условиях ингибиования NO-синтазы в онтогенезе проявлялась тенденция к увеличению прооксидантных процессов.

Оценивали КОС венозной крови. Наблюдали снижение pH на 2%, pO_2 на 23 %, HCO_3^- на 25%, SO_2 на 12 %, АВЕ на 20 %, увеличение pCO_2 на 11%.

Таким образом, в ходе проведенных исследований выявлены изменения КОС крови, которые можно охарактеризовать как метаболический некомпенсированный ацидоз, ускорение свободно-радикальных процессов. Взаимосвязь значительного изменения жизненно важных показателей КОС и ПОЛ с ингибированием NO-синтазы у крыс в раннем постнатальном онтогенезе представляется более сложной, чем объяснение ее лишь с позиций непосредственного отсутствия регулирующего фактора нитрозотиолов в организме крыс, и требует дополнительных исследований.

Литература:

1. Зинчук В.И. Участие сродства гемоглобина к кислороду в поддержании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма. // Медицинские новости. №2. С.20-25.
2. Нечипуренко Н.И. Особенности мозговой оксигенации при моделировании локальной ишемии головного мозга в условиях модуляции NO-ergicических процессов. // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. Минск, 2002. Вып. 4. С.132-140.
3. Титовец Э.П., Пархач Л.П. Способ исследования массопереноса кислорода в биологических тканях. Патент Р.Б. №95937.