**Действия нитросоединений, мексидола и гипоксии на образование оксида азота в тканях сердца животных**

**Жумабаева Т.Т., Куроптева З.В.**

**Ошский государственный университет, г.Ош, КР, Институт биохимической физики Ран, г. Москва**

Известно, что кратковременная гипоксия, соответствующая высоте 5000 м над уровнем моря, оказывает значительный защитный эффект на развитие стрессорных нарушений у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) [1,2]. Подобное защитное действие оказывал и предшественник оксида азота – аргинин. Оксид азота, являясь активным вазодилятатором (расслабителем сосудов), способен увеличивать скорость кровотока в мозге и, возможно, участвует в механизмах перехода резервных капилляров мозга в активные формы [3,4]. Способность NO ингибировать агрегацию тромбоцитов также может препятствовать ишемии мозга [2,4,5]. Поэтому было высказано предположение, что оксид азота вносит положительную составляющую в реализацию защитного эффекта при адаптации к гипоксии у крыс линии [1].

В работе было изучено как непосредственное действие мексидола на ткани сердца экспериментальных животных, так и совместное действие его с нитроглицерином (НГ) и в гипоксичекских условиях с нитроаргинином и нитритом натрия на состояние железосерусодержащих центров (ЖСЦ) митохондрий и гемсодержащие белки в составе целостных тканей животных.

Исследованы влияние гипоксии на фоне введенных соединений – нитрита натрия, как донора оксида азота, и нитроаргинина – ингибитора синтаз оксида азота [3]. Форма сигналов спектра ЭПР ткани сердца в норме после «подъема на высоту» меняется, наблюдается широкий сигнал с g-фактором 2,02, обусловленный нитрозильными комплексами Гем-NO. Появление этого сигнала свидетельствует о том, что при гипоксии, в организме животных увеличивается содержание оксида азота (NO). Образующийся NO взаимодействует с гемоглобином, приводит образованию нитрозильных комплексов (Гем-NO) и появлению в разностном спектре сигнала ЭПР этих комплексов. Причем, форма сигнала ЭПР комплексов указывает на связывание NO с R-конформерами гемоглобина (оксигенированными молекулами).

При вычитании спектра ЭПР образцов тканей сердца контрольных животных из спектра ЭПР образцов тканей сердца животных после «подъема на высоту» с введенным предварительно нитритом натрия регистрируется сигнал ЭПР Гем-NO, но здесь присутствуют компоненты сигнала комплексов, в которых NO связывается Т-конформерами гемоглобина (дезоксигемоглобина), и который характеризуется наличием триплетной структуры при g-факторе 2,01 на фоне широкой линии. Регистрация этого сигнала указывает на недостаток кислорода в крови в этих условиях.

В спектрах ЭПР образцов тканей сердца животных после «подъема на высоту» с предварительным введением нитрита натрия в дозе 0,5 мг/100 г массы тела и «подъема на высоту» с предварительным введением нитрита натрия и нитроаргинина (2,5 мг/100 г массы тела) видно, что при введении в организм нитроаргинина при гипоксии в тканях сердца увеличивается сигнал, Гем-NO причем увеличивается доля комплексов, образуемых взаимодействием NO с Т-конформерами гемоглобина. Увеличение продукции NO в присутствии ингибитора NO-синтаз оказалось несколько неожиданным. Но такой же эффект мы наблюдали ранее в крови этих же животных в условиях гипоксии, в то время как в обычных условиях нитроаргинин снижал выход NO в крови [2,7]. Возможно, что в условиях гипоксии нитроаргинин сам может становиться источником оксида азота, как это было показано для восстановительной биотрансформации нитросоединений в организме животных [2].

Хотя значительных изменений интенсивности железосерных центров N1-б 1-го комплекса дыхательной цепи митохондрий сердца при всех исследованных воздействиях этих сигналов не наблюдалось, все же следует отметить, что для всех случаев в опыте интенсивность этих сигналов выше, чем в контрольных образцах. Это связано, вероятнее всего, с условиями гипоксии. Когда снижается содержание кислорода, в цепи электронного транспорта возникает состояние «сверхвосстановленности» ЖСЦ.

Таким образом, полученные данные показали, что гипоксия приводит к дополнительному образованию оксида азота в организме. Нитрит натрия, как донор оксида азота, также увеличивает содержание NO при гипоксии. Ингибитор NO-синтаз – нитроаргинин, в условиях гипоксии не ингибирует образование оксида азота, так как в присутствии его и нитрита натрия оксида азота образуется больше, чем при гипоксии с введенным нитритом натрия. В условиях гипоксии он сам, как обычное нитросоединение, восстанавливается и становится дополнительным источником NO в организме.

1. Кузенков В.С., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др. Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Вестник МГУ. Серия 16. Биология. 2010. № 1. С. 3-7.
2. Белая О.Л., Бондар К.Ю., Байдер Л.М., Куроптева З.В. и др. Коррекция нарушений антиоксидантного статуса крови мексидолом и кудесаном при ишемической болезни сердца с дислипидемемией.// Московская международная научно-практическая конференция «Биотехнология: Экология крупных городов», (16-17 марта) 2010. С. 469-470.
3. Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков и В.П. Реутов, Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. - 2000. - Т. 65. - № 4. - С. 485-503.
4. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. // Biochem. Pharm., 1989. V. 38. P. 1709-1715.
5. Schmidt H.H.H.W., Hofmann H., Ogilvie P.// The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology. B.; Heidelberg: Springer, 1995. P. 75-86.
6. Perutz M., Kilmartin J.V., Nagai K., Influence of globin structures on the state of heme. Ferrous Low Spin Derivatives // Biochemistry. - 1976. - V.15. - P. 378-387.
7. Молдалиев Ж.Т., Байдер Л.М., Белая О.Л. и др. Повышение продукции оксида азота в тканях животных под действием мексидола. Известия НАН КР 2010. №1, С.