

ФУНКЦІОНУВАННЯ МІТОХОНДРІЙ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА КОБАЛЬТОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ: РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ

©Г. М. Ткаченко, Н. М. Кургалюк

Pomeranian University, Słupsk, Poland

Перспективними шляхами підвищення адаптивних можливостей організму за дії різноманітних чинників довкілля стало використання екзогенного L-аргініну і/або стимуляція ендogenous шляхів активації обміну оксиду азоту. Мета нашої роботи полягала в оцінці NO-залежних механізмів функціонування системи мітохондріального енергозабезпечення у міокарді щурів із різною вихідною резистентністю до гіпоксії за умов експериментальної кобальт-індукованої кардіоміопатії. Останню моделювали одноразовим введенням щурам розчину хлориду кобальту (30 мг/кг, 2 год). З метою з'ясування ролі системи оксиду азоту використали його екзогенний попередник – амінокислоту L-аргінін (600 мг/кг) або блокатор синтази оксиду азоту, N^m-нітро-L-аргінін (L-NNA, 35 мг/кг), які вводили за 30 хв до формування моделі кобальт-індукованої кардіоміопатії.

Дослідження були виконані на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 0,20–0,22 кг, яких попередньо поділили на групи: ВР – високорезистентні до гіпоксії та НР – низькорезистентні до гіпоксії за методом В. Я. Березовського (1975). Процеси мітохондріального дихання та окиснювального фосфорилування вивчали полярографічним методом. Як субстрати окиснення використовували 0,35 мМ сукцинат (СК) і 1 мМ α -кетоглутарат (КГЛ), 3 мМ глутамат, 3 мМ піруват, 2,5 мМ малат та інгібітори – мітохондріального ферментного комплексу I (МФК I) і сукцинатдегідрогенази (10 мкМ ротенон і 2 мМ малонат, відповідно). Дихання стимулювали додаванням 200 мкМ АДФ. За отриманими полярограмами розраховували: швидкість фосфорилуючого (в метаболічному стані 3 за Чансом, V_3) та контрольованого (в метаболічному стані 4, V_4) дихання МХ, дихальний контроль за Чансом (V_3/V_4), коефіцієнт ефективності фосфорилування (АДФ/О) та швидкість фосфорилування (V_ϕ).

Негативна післядія оксидативного стресу, спричиненого хлоридом кобальту, полягає у пошкодженні процесів енергозабезпечення міокарда, виявляє посилення ефектів окиснення СК з одночасним зниженням ролі КГЛ у загальному метаболічному енергозабезпеченні органел. Для тварин із ВР така дія полягала у зниженні ефектів оксидативного стресу і прямому інгібуванні окиснення СК при збереженні величини фосфорилуючого дихання за участю КГЛ. Парентеральне введення щурам перед формуванням моделі кардіоміопатії L-аргініну засвідчило протекторну роль цього препарату у зниженні негативних наслідків оксидативних пошкоджень мембран МХ, що визначалося зростанням швидкості та ефективності фосфорилування за окиснення NAD-залежних субстратів. Дослідження ролі NAD- і FAD-залежних субстратів дихального ланцюга за впливу L-аргініну показало, що основні ефекти інгібувального впливу NO пов'язані із початковими (субстратними), а не його термінальними ділянками, оскільки усуваються їхніми інгібіторами. Для мітохондрій міокарда не виявлено значного підтоку ендogenous NAD-залежних субстратів, оцінюваних нами в ефектах окиснення сукцинату із ротеноном. Малонатчутлива компонента ефектів окиснення α -кетоглутарату за цих умов була неоднозначною: зростання величини швидкості фосфорилуючого дихання та спряженості супроводжувалося зниженням ефективності цього процесу. Останнє свідчить про зростання впливу NO на термінальну ділянку дихального ланцюга мітохондрій.

Аналіз ефектів блокатора N^m-нітро-L-аргініну показав, що останній у більшості випадків нівелював ефекти L-аргініну, проте мав свої особливості дії. Зокрема, для тварин із ВР не змінювалася величина АДФ/О, проте зростала швидкість фосфорилування, а для НР тварин, навпаки, зни-

жувалися як ефективність, так і швидкість цього процесу у разі окиснення СК. Окиснення КГЛ супроводжувалося інгібуванням процесу окисного фосфорилування, і помітніше виражалося в групі тварин із НР. Зниження величини фосфорилуючого дихання відбувалося при розспряженні процесів дихання і фосфорилування і найнижчому серед досліджених показників рівні ефективності окиснювального фосфорилування.

Тактика корекції порушень функціонування мітохондрій полягає в активації альтернативних NADH-оксидазному шляху метаболічних підтоків, які забезпечують надходження електронів на цитохромну ділянку. Це сприятиме відновленню її електронтранспортної функції, яке за кобальт-індукованого оксидативного стресу забезпечує аланін-та аспаратамінотрансферазний механізми. Зниження енергозабезпечення через аеробну компо-

ненту, викликане введенням попередника біосинтезу NO, нерівнозначне для тварин із різною вихідною резистентністю і повністю не нівелювалося при введенні блокатора його біосинтезу.

Отже, за умов кобальт-індукованого оксидативного стресу ефективнішим є посилення ролі системи оксиду азоту для обмеження порушень мітохондріального енергозабезпечення для організмів із низьким рівнем фізіологічної реактивності, а для високорезистентних тварин коригування цих процесів здійснюється при обмеженні ефектів оксиду азоту і введенні інгібітора NO-синтази. Функціональне підтримання ролі NAD-залежного окиснення у мітохондріях міокарда шляхом посилення ролі амінотрансферазних реакцій може здійснювати коригуючий вплив на енергозабезпечення шляхом підвищення індивідуальної резистентності до стресових впливів.