

А.М. Шиш, А.А. Мойбенко, С.Б. Французова

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на регуляторные реакции сердца и активность NO-синтаз

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, отдел общей и молекулярной патофизиологии, г. Киев

Ключевые слова: полиненасыщенные жирные кислоты • сердце • стресс

Известно, что модификация клеточных мембран за счет увеличения в них полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) из семейства ω -3 и уменьшения ω -6 ПНЖК (в основном арахидоновой кислоты, АК) уменьшает риск развития и степень тяжести сердечно-сосудистых заболеваний. Полагают, что ω -3 ПНЖК способствуют высвобождению NO за счет активации NO-синтаз. Возможно, также протекторное воздействие ω -3 ПНЖК опосредствуется их влиянием на гладкомышечные клетки сосудов и их функции. В то же время механизмы кардиопротекторного действия ω -3 ПНЖК изучены недостаточно. Практически нет данных об их влиянии на активность NO-синтаз, изменение реактивности сердца и сосудов при модификации мембран клеток у животных с ишемией-реперфузией миокарда и стрессом.

Цель нашей работы – исследовать влияние модификации мембран клеток с помощью ω -3 ПНЖК на активность разных изоформ NO-синтаз (индуцибельной – iNOS и конститутивной – cNOS), процессы перекисного окисления липидов, адренергические реакции сердца и сосудов у крыс в условиях иммобилизационного стресса.

Для экспериментов использовали самцов крыс линии Вистар массой 280-300 г. Животные были распределены на 4 группы: 1) контрольные животные; 2) животные, которые получали препарат "Эпадол" (0,1 мл/100 г, 4 недели), который содержит 43% ω -3 ПНЖК; 3) животные с иммобилизационным стрессом (6 часов фиксации на спине в состоянии неподвижности); 4) животные с иммобилизационным стрессом, предварительно получавшие эпадол. Изолированные сердца крыс перфузировали ретроградно по методу Лангендорфа. Адренергические реакции вызывали добавлением в перфузионный раствор норадреналина (НА) в концентрации 10^{-7} - 10^{-6} моль/л. В гомогенатах ткани миокарда исследовали процессы перекисного окисления липидов, определяли активность iNOS и cNOS, а также содержание стабильных метаболитов NO нитрат- и нитрит-аниона, что позволяло оценить продукцию NO в тканях сердца крысы.

Ранее нами было показано, что ω -3 ПНЖК в условиях ишемии-реперфузии проявляют антиаритмический эффект (в 3,5 раза уменьшают количество экстрасистол) и улучшают функциональные показатели работы изолированного сердца (более быстрое восстановление полноценных сердечных сокращений и давления в левом желудочке, снижение конечно-диастолического давления и сопротивления коронарных сосудов).

В результате исследований было показано, что применение препарата "Эпадол" приводит к уменьшению содержания ω -6 ПНЖК (АК – на 19%) и увеличению

содержания ω -3 ПНЖК (в целом на 32%). Уменьшение содержания АК сопровождалось существенным снижением образования ее активных метаболитов лейкотриена C_4 и тромбоксана B_2 в ткани миокарда с модифицированными мембранами в 3 и 1,9 раза соответственно. В опытах на изолированных препаратах аорты животных, которые получали ω -3 ПНЖК, показано дозозависимое уменьшение реактивности сосудов на действие НА, тогда как в контрольной группе реакция сосудов была больше. Так, при модификации клеточных мембран отмечено уменьшение реакции сосудов при действии НА на 22,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. На наш взгляд снижение реактивности сосудов, может быть обусловлено способностью ω -3 ПНЖК увеличивать синтез NO, что приводит к релаксации гладкомышечных клеток сосудов. Поэтому мы исследовали влияние модификации мембран клеток на активность NOS и синтез NO. Нами было показано увеличение содержания метаболита оксида азота NO_3^- (на 45,5%; $p < 0,05$) в крови животных 2-й группы по сравнению с контролем. В опытах со стрессом отмечено, что в ткани миокарда увеличивается активность iNOS и уменьшается активность cNOS. В сердцах с модифицированными мембранами после стресса (4 группа) активность iNOS снижается (на 58,8%), а активность cNOS увеличивается (на 64,0%) по сравнению со стрессом. Об увеличении продукции NO в тканях сердца с модифицированными мембранами свидетельствует увеличение содержания стабильных метаболитов оксида азота NO_2^- и NO_3^- .

Результаты наших экспериментов свидетельствуют, что в условиях стресса ω -3 ПНЖК уменьшают продукцию свободных радикалов и повышают активность ферментов антиоксидантной системы. Об уменьшении продукции свободных радикалов свидетельствует общая светосумма хемилюминесценции, которая уменьшалась на 33,5% ($P < 0,05$), а также снижение уровня малонового диальдегида (на 46%) в стрессированных сердцах с модифицированными мембранами относительно контрольных стрессированных животных. Кроме того, показано, что предварительное применение ω -3 ПНЖК усиливает активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы) при стрессе, что свидетельствует об уменьшении окислительного стресса.

Таким образом, на основании полученных нами данных можно утверждать, что модификация жирнокислотного состава клеточных мембран приводит к уменьшению окислительного стресса, увеличению активности cNOS, уменьшению активности iNOS, повышению образования стабильных метаболитов NO, а также ослаблению адренергических реакций в условиях острого иммобилизационного стресса.