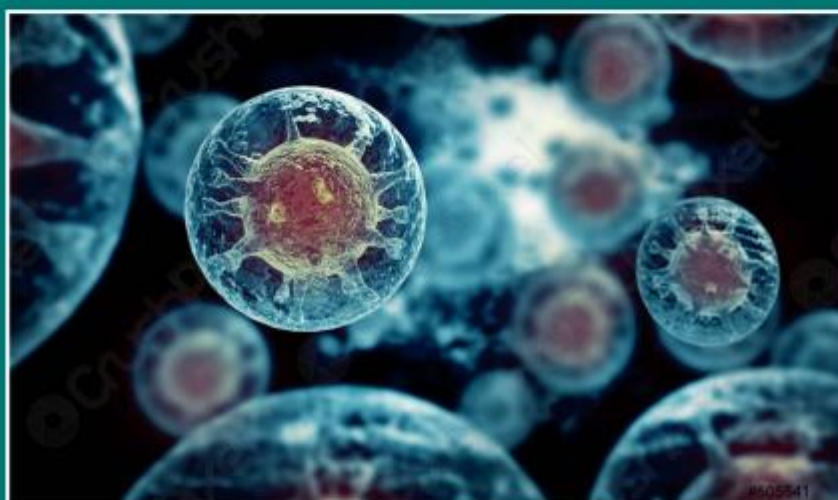


VII Съезд биофизиков России



Сборник научных трудов

Том. 2



17 - 23.04.2023 (г. Краснодар)

Биофизические закономерности изменений содержания монооксида азота и меди в мозге крыс при моделировании ишемии головного мозга

Гайнутдинов Х.Л.^{1,2*}, Андрианов В.В.^{2,1}, Яфарова Г.Г.², Базан Л.В.¹, Богодвид Т.Х.^{2,3}, Июдин В.С.¹, Филипович Т.А.⁴, Шанько Ю.Г.⁴, Токальчик Ю.П.⁴, Кульчицкий В.А.⁴

¹Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского ФИЦ КазНЦ РАН, Казань;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань;

³Поволжский университет физической культуры, спорта и туризма, Казань;

⁴Центр мозга, институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь;

kh_gainutdinov@mail.ru

Монооксид азота (NO) является одной из ключевых сигнальных молекул, которые регулируют функции организма, включая нервную систему, как в норме, так и при патологии [1]. Исследования роли NO в жизнедеятельности организмов начались вскоре после обнаружения регуляции NO нормального сосудистого тонуса, как медиатора вазодилатации [2,3,4]. С помощью синтаз уровень NO контролируется в нейронах, нейроглии и микроглии мозга в норме и при патологии путем ферментативных и неферментативных реакций. В естественных условиях функция NO согласуется и координируется с множеством иных регуляторных систем в нервной ткани. Большой интерес привлекает участие NO в механизмах развития различных патологических состояний организма [5]. Обнаружено, что при патологических процессах NO играет как протекторную роль, так и деструктивную, что определяется многими факторами [6]. При развитии патологических процессов в мозге (гипоксия и ишемия) регуляторные системы мозга (включая NO систему) увеличивают активность, что естественным образом сопровождается возрастанием потребления кислорода (что усугубляет гипоксию) и увеличением недоокисленных продуктов в ткани мозга [4,7].

Роль NO системы в этих условиях систематически изучается фактически во всех странах мира, но в этой проблеме фундаментального и прикладного характера есть много неясностей. Одной из причин такой пессимистической ситуации является техническая сложность контроля уровня NO, поскольку NO образуется в процессе быстрых химических реакций с вовлечением широкого спектра молекул и посредников, среди которых металлы, тиолы, свободные радикалы, аминокислоты, кальций, кислород. Поэтому является актуальным изучение биофизических закономерностей изменений содержания NO в мозге при ишемических процессах в головном мозге. Встает вопрос об использовании современного метода обнаружения и количественного определения содержания NO в тканях живых организмов в норме и при экспериментальном моделировании патологий. Одним из наиболее эффективных методов выявления и количественного определения NO в биологических тканях является метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [8]. Это произошло

Роль NO системы в этих условиях систематически изучается фактически во всех странах мира, но в этой проблеме фундаментального и прикладного характера есть много неясностей. Одной из причин такой пессимистической ситуации является техническая сложность контроля уровня NO, поскольку NO образуется в процессе быстрых химических реакций с вовлечением широкого спектра молекул и посредников, среди которых металлы, тиолы, свободные радикалы, аминокислоты, кальций, кислород. Поэтому является актуальным изучение биофизических закономерностей изменений содержания NO в мозге при ишемических процессах в головном мозге. Встает вопрос об использовании современного метода обнаружения и количественного определения содержания NO в тканях живых организмов в норме и при экспериментальном моделировании патологий. Одним из наиболее эффективных методов выявления и количественного определения NO в биологических тканях является метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [8]. Это произошло благодаря методике, разработанной профессором Ванниным и др., которая основана на реакции радикала (в данном случае NO) со спиновой ловушкой. В результате реакции образуется аддукт с характерным спектром ЭПР. Авторы применили комплекс Fe²⁺ с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) для захвата NO и формирования устойчивого тройного комплекса (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO в тканях животных. Эти комплексы характеризуются легко распознаваемым спектром ЭПР со значением g-фактора $g=2.035 - 2.040$ и триплетной сверхтонкой структурой [8, 9]. Метод обладает чувствительностью 0.04–0.4 nM, позволяет проводить прямые измерения, является высокочувствительным за счет применения спиновых ловушек [8]. Авторы предприняли попытку детализировать отдельные биофизические закономерности образования монооксида азота при ишемии головного мозга. Целью данной работы было исследование методом ЭПР спектроскопии с применением методики спиновых ловушек последствий экспериментального ишемического повреждения мозга на интенсивность продукции NO и содержания меди (как показателя супероксиддисмутазы) в гиппокампе крысы.

Результаты показывают достоверное снижение содержания NO в гиппокампе через 1 день после моделирования ишемии, вызванной перевязкой сонных артерий. При проведении моделирования ишемии с одновременным интраназальным введением мезенхимальных стволовых клеток (МСК) не было обнаружено достоверного отличия содержания NO относительно ишемизированных крыс. Через 2 дня содержание NO в гиппокампе ишемизированных крыс восстановилось. В гиппокампе крыс, у которых было проведено моделирование ишемии с одновременным интраназальным введением МСК, через 2 дня не было обнаружено достоверного отличия содержания NO относительно ишемизированных крыс. Содержание меди в гиппокампе крысы через 1 день после моделирования ишемии, вызванной перевязкой сонных артерий, достоверно снижалось, а через 2 дня наблюдалась тенденция к увеличению. Т.е., как и при измерениях NO прослеживалась тенденция к восстановлению уровня, характерного для интактных животных. Итак, обнаружена тенденция к усилению эффективности работы антиоксидантной системы как через 1, так и через 2 дня после ишемии.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (грант М23РНФ-067), грантом РНФ № 23-45-10004, Программой стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет – 2030).

1. Steinert et al. *Neuroscientist* 16 435-452 (2010) <https://doi.org/10.1177/1073858410366481>
2. Lakomkin et al. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry* 16(4) 413-418 (2007)
3. Андрианов и др. *Онтогенез*. Т. 39, №6. - С. 437-442 (2008)
4. Remizova et al. *Eur. J. Pharmacol.* 662(1-3) 40-46 (2011)
5. Pacher et al. *Physiol. Rev.*, 2007, v. 87, p. 315-427.
6. Calabrese et al. *Antioxidants and Redox Signaling* 11, 2717-2739 (2009).
7. Terpolilli et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 32(7): 1332–1346 (2012)
8. Vanin et al. *Methods in Enzymology*. Vol. 359, pp. 27-42 (2003)
9. Гайнутдинов и др. *Биофизика*. Т. 58, N 2. С. 276-280 (2013)
