

О.О. Мойбенко, М.Я. Юзьків, Л.В. Тумановська, А.В. Коцюруба

Гостра ішемія – реперфузія міокарда: роль системи оксиду азоту

В исследованиях на наркотизированных собаках с использованием метода ретроградной катетеризации одной из ветвей левой коронарной артерии было показано, что ингибирование продукции NO приводит к резкому усилению нарушений коронарного кровообращения и показателей гемодинамики (минутный объем крови, общее периферическое сопротивление) при локальной ишемии – реперфузии миокарда по сравнению с контролем. Нами впервые показано, что ингибирование NOS активизирует процессы аутофагической деструкции кардиомиоцитов в ишемизированной зоне, что в значительной степени может уменьшать площадь функционально активного миокарда. В то же время введение L-аргинина корректировало нарушения кардио- и гемодинамики, что существенно улучшало течение ишемии – реперфузии и уменьшало ультраструктурные изменения в миокарде, а также предупреждало развитие аутофагии.

ВСТУП

Встановлено, що речовини, які вивільняються або метаболізуються кардіальними ендотеліоцитами можуть суттєво впливати на функцію серця. До цих речовин зокрема відносяться ендотелін-1, простаноїди, натрійуретичний пептид, ангіотензин II, кініни, вільні радикали кисню, оксид азоту (NO). Так звані “ендотеліальні” медіатори можуть утворюватись і кардіоміоцитами, а також іншими типами клітин у серці [12].

Роль NO у функціонуванні серця за умов норми та патології, зокрема при розвитку інфаркту міокарда, складна, особливо з урахуванням паракриної взаємодії ендотеліоцитів і кардіоміоцитів і потребує подальшого вивчення.

Аналіз літературних даних свідчить про неоднозначність поглядів на роль системи NO в патогенезі гострого інфаркту міокарда та реперфузійного синдрому. Одним із підходів для вирішення цього питання є дослідження розвитку ішемічно-реперфузійного

синдрому на фоні попередньої блокади продукції NO через інгібування його синтази (NOS). Результати численних досліджень з використанням блокаторів NOS також суперечливі. Деякі автори показали негативний вплив блокади NOS [11, 16], тоді як інші вказують на її кардіопротекторний характер [13, 14, 17]. Слід зауважити, що більшість досліджень у цьому напрямку виконано в дослідах на ізольованому перфузованому серці дрібних тварин, що певною мірою обмежує цінність отриманих даних.

Метою нашої роботи було дослідження впливу модифікації активності системи NO за допомогою неселективного інгібітора NOS – L-NNA та L-аргінину на зміни функціональних і морфологічних показників при ішемії – реперфузії міокарда у собак в дослідах *in vivo* за умов, максимально наближених до природних – зі збереженням спонтанного дихання та цілісності грудної порожнини.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на безпородних собаках-самцях масою 16–23 кг під хлоралозоуретановим наркозом (0,07 і 0,7 г/кг відповідно, внутрішньовенно).

У роботі використовували метод ретроградної катетеризації однієї з головних гілок лівої коронарної артерії (огиноючої або низхідної), який дозволяє за допомогою керованого зонда емболізувати одну з гілок коронарної артерії другого порядку і викликати локальну ішемію міокарда [1, 3].

Препарували стегнові артерії та вени, сонні артерії та яремні вени. Тваринам вводили гепарин (500 Од/кг), після чого у праву яремну вену вставляли катетер для інфузії препаратів. Катетери вводили у черевний відділ аорти для забору зразків артеріальної крові та вимірювання середнього артеріального тиску і в порожнину лівого шлуночка для вимірювання тиску в ньому. Спеціально виготовлений нікелевий катетер, в просвіті якого знаходилася тefлонова жилка з потовщенням на кінці (штучний ембол), через праву сонну артерію вводили в устя коронарної судини та заклинювали одну з головних гілок лівої коронарної артерії. Це дало змогу перфузувати коронарну артерію за допомогою насоса з постійним викидом, реєструвати перфузійний тиск – опір коронарних судин і моделювати ішемію та реперфузію. Скоротливу функцію лівого шлуночка оцінювали за змінами першої похідної внутрішньошлуночкового тиску – dp/dt_{\max} та автоматично реєстрованого індексу скоротливості – $dp/dt_{\max}/DP$. Електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували в I і III відведеннях, а за нею розраховували частоту серцевих скорочень. Запис усіх показників здійснювали протягом експерименту за допомогою восьмиканального мінгографа “Elementa” (“Siemens”, Швеція). Хвилинний об’єм крові визначали методом термодилуції. За отриманими значеннями хвилинного об’єму

крові та середнього артеріального тиску розраховували загальний периферичний опір.

Після стабілізації всіх показників та запису вихідних значень штучний ембол діаметром 1,5–1,7 мм проводили дистально в гілку коронарної артерії. Про заклинювання судини свідчила поява ЕКГ-ознак ішемії. Реперфузії досягали підтягуванням штучного ембола.

Тривалість гострої ішемії становила 90 хв, реперфузії – 180 хв. Перша група тварин (контрольна) отримувала фізіологічний розчин, друга – L- ω -нітроаргінін (“Sigma”, США) – неселективний блокатор NOS у дозі 50 мг/кг внутрішньовенно за 20 хв до початку ішемії та через 2 год від початку досліду, третя – L-аргінін у дозі 1000 мг внутрішньовенно болюсно, з подальшим внутрішньокоронарним введенням у дозі 1 мг·кг⁻¹·хв⁻¹.

У кінці експерименту при поглибленні наркозу проводили торакотомію, в місці знаходження ембола в момент заклинювання накладали лігатуру і серце вилучали з грудної порожнини. Площу некротично пошкодженого міокарда та площу “ризикую” визначали планіметрично методом забарвлення нітросинім тетразолієм [2, 3].

Для електронно-мікроскопічних досліджень використовували рутинний метод заливки тканин в епоксидні смоли з фіксацією зразків в 2,5%-му глютаральдегіді на какодилатному буфері та постфіксацією 1%-ю осмієвою кислотою. Ультратонкі зрізи контрастували в ураніацетаті та цитраті свинцю. Для дослідження цілісності сарколеми застосовували метод з використанням електронно-мікроскопічного трейсера – колоїдного лантану за методом Revel, Karnovski в модифікації Шарова [4]. Фіксація міокарда відбувалася з лантаном протягом 12 год при постійному перемішуванні. Остаточна фіксуєча суміш складалася з 3%-го La(OH)₃ і 2,5%-го забуференого какодилатом натрію глютараль-

дегіду. Дофіксацію проводили в забуференій 1%-й осмієвій кислоті, після чого шматочки швидко зневоднювали і заключали в епоксидні смоли. Оброблений матеріал вивчали на електронному мікроскопі Jem – 100CX (Японія).

Результати експериментів обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента за допомогою системного забезпечення Origin 6.0. Статистично вірогідними вважалися результати, для яких $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У наших дослідях модифікація активності системи NO за допомогою введення неспецифічного блокатора L-NNA та попередника біосинтезу NO – L-аргініну при ішемії та реперфузії міокарда призводила до суттєвих змін показників функції серцево-судинної системи (таблиця). Найбільш істотними були зміни показників хвилинного об'єму крові, загального периферичного опору, коронарного судинного опору (див. таблицю, рис. 1). Так, у контрольних дослідках на 10-й хвилині ішемії хвилинний об'єм

крові знижувався на 8,9 % і в кінці реперфузії на 33,5 %, а в дослідках з інгібуванням NOS уже на 10-й хвилині ішемії цей показник був нижчим від вихідних значень на 26 % і в кінці реперфузії знижувався на 53 % ($P < 0,05$). У контрольній групі та групі тварин, які отримували L-аргінін не було вірогідної різниці змін хвилинного об'єму крові.

Введення L-NNA мало виражений вплив на судинний тонус; на всіх етапах дослідку після інгібування NOS загальний периферичний опір відносно вихідних значень був значно вищим, ніж у контрольних експериментах (99 та 41,5 % відповідно в кінці реперфузійного періоду; $P < 0,05$).

Ще більше ускладнювало роботу серця суттєве підвищення коронарного судинного опору після інгібування NOS упродовж усього дослідку і, особливо, в кінці експерименту (на 43,8 %; $P < 0,05$). Це могло бути зумовлено як гальмуванням вазодилаторних реакцій коронарних судин, пов'язаних з блокуванням ендотеліозалежного розслаблювального фактора, так і нейрогенним активуванням симпатичних регуляторів коронарного судинного тону.

Водночас є дані, що введення інгібіторів NOS без супутньої ішемії не призводить до істотних змін коронарного кровотоку у собак [9]. Таким чином, NO-залежні механізми вазодилатації набувають виняткового значення за умов ішемії міокарда. Погіршення коронарного кровотоку після інгібування продукції NO супроводжувалось і зниженням dP/dt_{max} як на етапі ішемії, так і під час реперфузії, що свідчить про погіршення скоротливої функції серця.

Активація продукції NO за допомогою введення L-аргініну призводить до вірогідного зниження загального перифе-

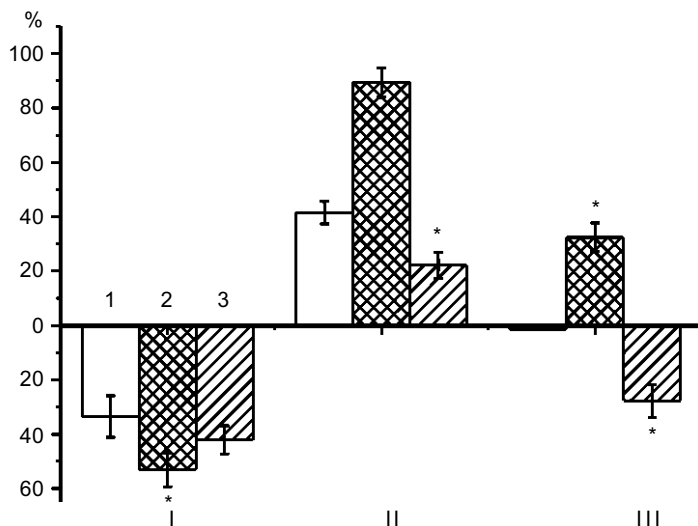


Рис. 1. Зміни хвилинного об'єму крові (I), загального периферичного опору (II) та коронарного перфузійного тиску (III) за умов гострої ішемії – реперфузії міокарда (180 хв реперфузії): 1 – контроль, 2 – введення L-NNA, 3 – введення L-аргініну

ричного опору. Уже через 10 хв ішемії він знижувався на 17,7 % ($P < 0,05$) відносно вихідного рівня, тоді як у контрольній групі – збільшувався на 11,25 %. Протягом ішемії опір судинного русла в III групі тварин вірогідно не відрізнявся від вихідного рівня, а у контрольній групі зберігалось підвищення загального периферичного опору.

У дослідах із застосуванням L-аргініну з початком ішемії знижувався і коронарний судинний опір, що в свою чергу призводило до поліпшення перфузії неішемізованого міокарда. Так, було відмічено, що тривала внутрішньокоронарна інфузія L-аргініну призводила до покращення графіки ЕКГ під час реперфузії, а саме до зменшення змі-

Зміна показників кардіогемодинаміки за умов експериментальної гострої ішемії – реперфузії міокарда на фоні введення L-NNA та L-аргініну

Схема досліджу	Вихідний стан	Час від початку ішемії		Час від початку реперфузії	
		10 хв	90 хв	10 хв	180 хв
Коронарний перфузійний тиск, мм рт.ст.					
Контроль	171,3±7,3	150,2±6,2*	141,7±8,1*	195,6±6,4*	168,9±5,5
Введення					
L-NNA	161,6±12,6	188,9±4,4	193,1±5,4*	85,7±12,8	213,9±13,1*
L-аргініну	143,1±5,2	148,2±6,1	137,9±8,5	133,1±8,1	103,3±10,9*
Системний артеріальний тиск, мм рт.ст.					
Контроль	117,36±6,5	110,2±5,8	117,4±6,7	131,2±8,2	115,6±8,8
Введення					
L-NNA	124,6±10,8	121,4±9,0	122,8±12,6	109,9±11,5	109,0±14,9
L-аргініну	113,1±4,6	99,2±6,7	93,4±4,9	83,1±2,5*	78,9±13,4*
Тиск у порожнині лівого шлуночка, мм рт.ст.					
Контроль	143,7±9,2	128,4±7,9	138,8±10,4	159,2±15,0	130,3±4,1
Введення					
L-NNA	157,5±5,4	148,7±11,2	145,8±13,3	152,9±9,3	140,8±13,9
L-аргініну	142,1±11,2	132,9±10,9	117,5±7,3	109,1±7,4	116,7±2,7*
Перша похідна тиску в лівому шлуночку, мм рт.ст./с					
Контроль	2569±404	2513±452	2365±423	2480±294	2191±487
Введення					
L-NNA	2648±193	2094±150	1848±308	2156±308	1602±62*
L-аргінін	2720±312	2376±274	2244±366	1849±349	2464±940
Хвилинний об'єм крові, л/хв					
Контроль	1,69±0,29	1,47±0,19	1,09±0,06*	1,41±0,11	1,13±0,10*
Введення					
L-NNA	1,47±0,15	1,09±0,06	1,06±0,12	0,86±0,12*	0,67±0,15*
L-аргінін	1,76±0,16	1,67±0,05	1,2±0,12*	1,18±0,14*	1,02±0,07*
Загальний периферичний опір, $H \cdot c^{-1} \cdot cm^{-2}$					
Контроль	6261±519	6677±526	8077±899	10763±1191*	8858±1473
Введення					
L-NNA	7243±671	9290±915	10260±1255*	11815±3038*	14956±23728*
L-аргінін	5108±553	4202±490	5272±529	5088±564	6244±363
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹					
Контроль	154,0±8,5	155,0±8,2	149,0±7,4	161,0±5,1	200,0±15,9
Введення					
L-NNA	149,2±6,8	120,3±6,0	105,1±9,6*	122,2±5,9	121,8±10,9
L-аргінін	150,3±10,4	144,1±10,4	135,2±6,3	129,2±2,4	142,54±4,5

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ вірогідність відмінностей показників відносно вихідного стану.

щення інтервалу ST від ізолінії в кінці реперфузії порівняно з її початком і до зменшення величини зубця T, а також очевидного збільшення індексу скоротності міокарда.

Як показали наші досліді, введення L-NNA провокує інтенсивні порушення ритму (рис.2). Як правило, це були політопні екстрасистоли, переважно шлуночкові, часто з явищами порушень провідності по пучку Гіса, спостерігалася бі- та тригемінія. На всіх етапах дослідження кількість екстрасистол після інгібування продукції NO значно перевищувала цей показник у контрольних дослідках (без інгібування NOS). З початком реперфузії різниця була особливо виражена, в той час як у тварин, яким вводили L-аргінін (III група) практично повністю були відсутні порушення ритму. В період ішемії екстрасистоли були поодинокими, їх кількість незначно збільшилася в період реперфузії. На третій годині реперфузії екстрасистоли практично були відсутні.

Таким чином, виходячи з наших результатів слід підкреслити, що інгібування

продукції NO призводить до різкого посилення порушень коронарного кровообігу, показників діяльності серця та гемодинаміки при локальній ішемії – реперфузії міокарда. Як на етапі ішемії, так і реперфузії міокарда після блокади NOS спостерігалася більш інтенсивне зменшення серцевого викиду, вираженіше підвищення загального периферичного опору, коронарного судинного опору та інтенсивні порушення ритму діяльності серця. Тоді як введення L-аргініну суттєво поліпшувало перебіг ішемії – реперфузії, що полягало в зниженні коронарного судинного опору та зменшенні загального периферичного опору, а також у попередженні виникнення екстрасистолії.

Незважаючи на різноспрямовані зміни кардіогемодинаміки, а саме погіршення їх на фоні інгібування NOS і поліпшення – після введення L-аргініну, нами виявлено зменшення зони інфаркту в двох групах тварин. Так, відношення площі зони некрозу до площі зони “ризик” зменшувалося на 41,82 і 60,71% , а відношення площі зони некрозу до площі лівого шлуночка на 30,67

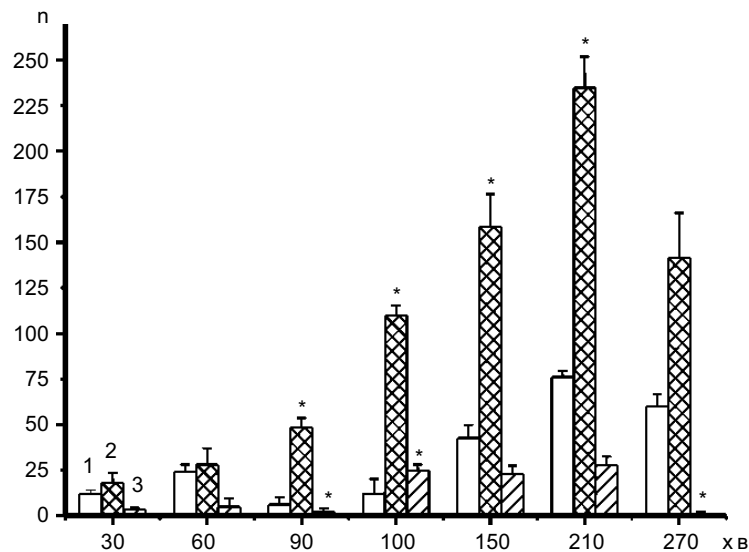


Рис. 2. Порушення серцевого ритму в трьох експериментальних групах тварин за умов гострої ішемії – реперфузії міокарда: 1 – контроль, 2 – введення L-NNA, 3 – введення L-аргініну. За віссю абсцис – кількість екстрасистол за 10 хв, за віссю ординат – тривалість ішемії – реперфузії.

* P<0,05 відносно контролю

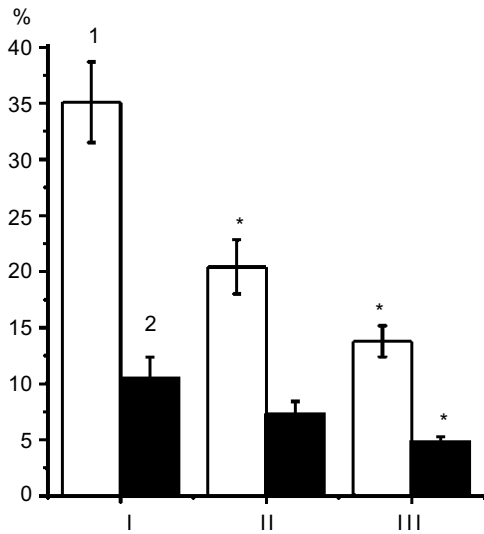


Рис. 3. Зміни розмірів некротично ураженого міокарда за умов гострої ішемії – реперфузії: I – контроль (ішемія – реперфузія), II – ішемія – реперфузія та введення L-NNA, III – ішемія – реперфузія та введення L-аргініну; 1 – відношення площі зони некрозу до площі зони “ризик”, 2 – відношення площі зони некрозу до площі лівого шлуночка. * P<0,05 вірогідність різниці показників після дії L-NNA і L-аргініну відносно контролю

і 54,0% в II і III групах відповідно (P<0,05), порівняно з тими ж показниками у контрольній групі (рис. 3). Таке парадоксальне

зменшення розмірів некротичного пошкодження у групі тварин, що отримували L-NNA потребувало пояснень і подальших досліджень. Аналогічні зміни (зменшення) площі ішемічного ураження серця після блокади NOS описано в літературі [5, 13, 14]. Одні автори пояснюють це зниженням під впливом блокади NOS продукції вільних радикалів кисню, зокрема супероксидного радикала та, відповідно, зменшенням їх ушкоджувальної дії на міокард [15, 17], а інші [14] – підвищенням продукції аденозину після блокади NOS при ішемії – реперфузії серця.

До того самого ефекту могла призвести і пригнічувальна дія L-NNA на продукцію лейкотриєнів і тромбоксану – речовин з коронарострикційною та проагрегантною дією, що було показано в наших дослідках (рис. 4). Але всі ці механізми з нашої точки зору недостатні для пояснення досить великої розбіжності між функціональними та морфологічними змінами при ішемії – реперфузії серця за умов блокади синтазу оксиду азоту. Як показали ультраструктурні дослідження, невідповідність змін функціональних і морфологічних

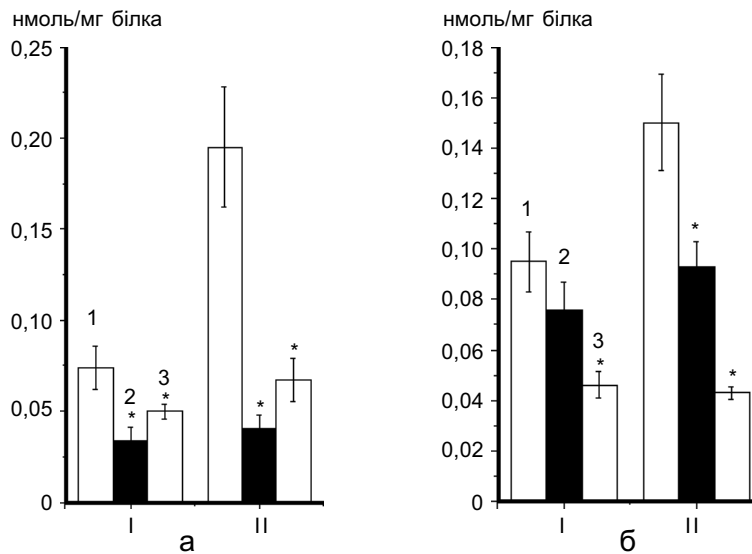


Рис. 4. Вміст лейкотриєну C₄ (а) та тромбоксану B₂ (б) у прилеглий (I) і некротичній (II) зонах міокарда після експериментальної гострої ішемії – реперфузії: 1 – контроль (ішемія – реперфузія), 2 – ішемія – реперфузія та введення L-NNA, 3 – ішемія – реперфузія та введення L-аргініну.

* P<0,05 вірогідність різниці показників після дії L-NNA і L-аргініну відносно контролю

показників може бути деякою мірою удаваною та пов'язаною з характером ураження серця при ішемії – реперфузії міокарда у тварин з блокадою NOS. Так, електронно-мікроскопічно в дослідях з використанням неселективного блокатора NOS у зоні ішемії кардіоміоцити містили, як і у дослідях без блокади, характерні для ішемії – реперфузії ультраструктурні зміни: контрактири та лізис міофіламентів, перинуклеарний і субсарколемальний набряк, набряк і вакуолізацію саркоплазматичного ретикулула, також спостерігалася деструкція мітохондрій з повною втратою міжмітохондріальних контактів. Лантан, який проникає в клітину тільки при порушеннях цілісності сарколеми, був наявним у більшості клітин ішемізованої зони (рис. 5,а).

Проте нами вперше виявлено, що в дослідях з блокадою NOS, разом з типовими для ішемії – реперфузії ультраструктурними змінами в міокарді виявлялося багато кардіоміоцитів, які містили нехарактерні для неї включення, а саме значні за розмірами вакуолі заповнені залишками клітинних органел (див.рис. 5,б,в,г). Виходячи з локалізації та внутрішнього вмісту можна зробити висновок, що це аутофагічні вакуолі, які формуються внаслідок сегрегації обмеженої ділянки цитоплазми з подальшим перетворенням їх вмісту за участю лізосомальних ферментів. Процес сегрегації та злиття з первинною лізосоною, який відбувається безпосередньо біля фрагментованого ядра кардіоміоцита, представлений на рис. 5,в. Аутофагосома наповнена чітко окресленими окремими органелами. На рис. 5,г у цитоплазмі клітини можна спостерігати скупчення великої кількості кінцевих тілець у постлізосомі, які видаляються з кардіоміоцитів за допомогою екзоцитозу, при цьому мембрана постлізосом зливається з плазматичною мембраною, а матеріал, який знаходився в них, виходить у міжклітинний простір. Слід відмітити, що кардіоміоцити з вираженою аутофагією не містять

лантан. Це говорить про збереження цілісності сарколеми. Крім того, як видно з представлених рисунків, при виражених порушеннях практично всіх структур клітини, значна кількість мітохондрій зберігає свою архітектоніку.

Результати наших ультраструктурних досліджень узгоджуються з літературними даними [6, 7, 10], які свідчать про те, що процеси аутофагії навіть на пізніх стадіях деструкції клітин, коли всі внутрішньоклітинні компоненти втрачають свою структуру, відбуваються за умов збереження цілісності сарколеми та структури частини мітохондрій і, як показав Bursch [8], супроводжуються стабільною активністю мітохондріальних дегідрогеназ (у культурі MCF-7 клітин) і синтезом АТФ, необхідного для аутофагічної деградації. З цього випливає, що методи, основані на виявленні сумарної активності дегідрогеназ солями тетразолію, які зазвичай використовуються для визначення некротичних змін у серці, (маркером зони інфаркту в міокарді є відсутність ферментів у некротичній ділянці внаслідок порушення цілісності сарколеми та деструкції органел кардіоміоцитів) за умов гострої ішемії – реперфузії міокарда на фоні інгібування NOS, можуть не відображати реальну втрату площі функціонально активного міокарда, оскільки вони не дозволяють візуалізувати аутофагічні зміни в серці. Це, з нашої точки зору, призводить до удаваного зменшення площі міокарда ураженого ішемією, в той час як аутофагічна деструкція кардіоміоцитів може зробити свій внесок у загальну картину порушень діяльності серця в дослідях з ішемією –реперфузією серця за умов попередньої блокади NOS.

Електронно-мікроскопічні дослідження міокарда після ішемічно-реперфузійного пошкодження на фоні внутрішньовенного введення L-аргініну показали значний протекторний ефект попередника синтезу NO (див.рис. 5,ж). В ішемізованій зоні міокарда значно зменшувалася кількість

кардіоміоцитів з дефектами сарколеми, які містили лантан, змінювався і характер його локалізації в клітині. Якщо при інгібуванні NOS для лантану було характерним дифузне розповсюдження значних кількостей маркера по клітині, що може свідчити про істотну втрату цілісності клітинної мембрани, то в дослідах з використанням L-аргініну в окремих клітинах лантан локалізувався на зовнішніх мембранах мітохондрій у вигляді поодиноких гранул. Відповідно зменшувалося число клітин з вираженими контрактурами. Основними проявами пошкодження в міокарді був набряк мітохондрій без значних деструктивних змін з просвітленням або частковою вакуолізацією матриксу та в деяких кардіоміоцитах втрата властивої для мітохондрій взаємної орієнтації (характерного ланцюгового розміщення), розслаблення та частковий вогнищевий лізис міофіламентів. Введення L-аргініну попереджувало й активацію аутофагії, яка спостерігалася при блокаді NO.

Істотні відмінності відмічались і при дослідженні структури мікроциркуляторного русла міокарда в експериментальних групах тварин. В ендотеліальних клітинах капілярів за умов ішемічно-реперфузійного пошкодження на фоні введення L-NNA виявлялися деструкція внутрішньоклітинних компонентів і значний набряк та окремі мітохондрії з просвітленим матриксом і фрагментованими кристами. Слід відмітити підвищення адгезивних властивостей ендотелію, просвіт капілярів часто був заповнений форменими елементами крові (див.рис 5,д).

Введення L-аргініну сприяло збереженню структури й активності капілярів, їх контакту з м'язовими клітинами, що зумовлювало кращі умови для трофіки. У цитоплазмі ендотеліоцитів виявлялися цитогранули та значні мікровезикулярні скупчення як у ділянці люмінальної поверхні, так і базальної мембрани, більшість

мітохондрій зберігали свою структуру. В просвіті судин не спостерігалось скупчення формених елементів крові, що свідчить про попередження підвищення адгезивних властивостей ендотелію капілярів у цій групі тварин (див.рис. 5,е).

ВИСНОВКИ

1. Пригнічення продукції NO призводить до різкого посилення порушень коронарного кровообігу, діяльності серця та гемодинаміки при локальній ішемії – реперфузії міокарда. Після блокади NOS спостерігалось більш інтенсивне зменшення серцевого викиду, вираженіше підвищення загального периферичного опору та коронарного судинного опору та більш інтенсивні порушення ритму діяльності серця, порівняно з контрольними дослідами. Водночас введення L-аргініну, коригувало ці порушення, що суттєво поліпшувало перебіг ішемії – реперфузії: відмічено зниження коронарного судинного опору та зменшення загального периферичного опору, попередження виникнення екстрасистолії.

2. Погіршення показників кардіогемодинаміки в дослідах з блокадою NOS супроводжується значними ультраструктурними змінами в міокарді. Нами вперше показано, що гальмування NOS за допомогою L-NNA за умов ішемії – реперфузії активізує процеси аутофагічної деструкції кардіоміоцитів у ішемізованій зоні, що значною мірою може додатково до некрозу зменшувати площу функціонально активного міокарда. Введення L-аргініну попереджує розвиток як виражених ішемічних змін кардіоміоцитів та ендотеліоцитів капілярів, так і аутофагічних явищ.

**A.A. Moibenko, M.Y. Yuzkiv, L.V. Tumanovska,
A.V. Kotsuruba**

ACUTE MYOCARDIAL ISCHAEMIA-REPERFUSION: THE ROLE OF NITRIC OXIDE SYSTEM

In experiments on the closed-chest dogs it was shown that NOS inhibition resulted in the significant alterations of

hemodynamic indices (coronary and peripheral vascular resistance, cardiac output and heart rate) under local myocardial ischemia/reperfusion in comparison with control experiments. At the first time it was shown that NOS inhibition activated the autophagic destruction of cardiomyocytes in the ischemic myocardium and could reduce an area of functionally active myocardium. L-arginine administration attenuated cardio- and hemodynamic disturbances, that substantially improved the course of ischemia/reperfusion, diminished the ultrastructural changes in myocardium and prevented development of autophagic programmed cell death.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Азаров В.І., Грабовський Л.О. Нова модель ішемії – реперфузії міокарда у тварин зі збереженням природного дихання та кровообігу у грудній порожнині // Фізіол. журн. – 1996. – 42, №3–4. – С.78–85.
2. Колчин Ю.Н., Попович Л.Ф., Грабовський Л.А. та ін. Влияние блокатора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические повреждения миокарда при ишемии и реперфузии сердца // Кардиология. – 1990. – №3. – С.72–75.
3. Мойбенко О.О., Юзьків М.Я., Коцюруба А.В. та ін. Зміни системи оксиду азоту при гострій ішемії та реперфузії міокарда // Фізіол. журн. – 2000. – 46, №6. – С.3–11.
4. Шаров В.Г. Возможные механизмы гибели кардиомиоцитов // Арх. патологии. – 1985. – 47, №3. – С.3–13.
5. Aitchison K., Coker S., Cyclooxygenase inhibition converts the effect of nitric oxide synthase inhibition from infarct size reduction to expansion in isolated rabbit hearts // J. Mol. Cell Cardiol. – 1999. – 31(6). – P 1315–1324.
6. Blommaert E., Luiken J., Meijer A. Autophagic proteolysis: control and specificity // Histochem J. – 1997. – 29. – P. 365–385.
7. Bursch W. Ellinger A., Gerner Ch. et al. Programmed cell death (PCD): apoptosis, autophagic PCD or others? // Ann.N.Y.Acad Sci. – 2000. – 926. – P. 1–12.
8. Bursch W. The autophagosomal-lysosomal compartment in programmed cell death // Cell Death and Differ. – 2001. – 8. – P.569–581.
9. Kitakaze M., Node K., Minamino T. et al. Role of nitric oxide in regulation of coronary blood flow during myocardial ischemia in dogs // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1996. – 27, № 7. – P. 1804–1812.
10. Kostin S., Pool L., Elsasser A. et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts // Circulat. Res. – 2003. – 92. – P.715–724.
11. Liu P, Xu B, Forman L. et al. L-NAME enhances microcirculatory congestion and cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion in rats // Shock. – 2002. – 17, № 3. – P 185–192.
12. Nishida M., Springhom J., Kelly R., Smith T. Cell-cell signaling between adult rat ventricular myocytes and cardiac microvascular endothelial cells in heterotypic primary culture // J. Clin. Invest. – 1993. – 9. – P 1934–1941.
13. Wang D., Yang X., Liu Y. et al. Reduction of myocardial infarct size by inhibition of inducible nitric oxide synthase // Amer. J. Hypertens. – 1999. – 12. – P 174–182.
14. Woolfson R., Patel V., Neild G., Yellon D. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism // Circulation. – 1995. – 91. – P 1545–1551.
15. Yang B., Mehta P., Mehta J. Nitric Oxide Synthase Inhibition and Role of P-selectin in Leukocyte Adhesion to Vascular Tissues // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 1997. – 2, №2. – P 107–114.
16. Youn T., Kim H., Kang H. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis increases apoptotic cardiomyocyte death and myocardial angiotensin-converting enzyme gene expression in ischemia/reperfusion-injured myocardium of rats // Heart Vessels. – 2001. – 16, №1. – P 12–19.
17. Zhang Y., Bissing J., Xu L. et al. Nitric oxide synthase inhibitors decrease coronary sinus-free radical concentration and ameliorate myocardial stunning in an ischemia-reperfusion model // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – 38, №2. – P. 546–54.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 23.02.2004