

## ВОЗМОЖНОСТИ ОГРАНИЧЕНИЯ НИКОТИАМИДОМ СИМПАТОВОЗБУЖДАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПРИ ВЫЗВАННОМ ГИПОКСИЕЙ ТКАНЕЙ СТРЕССЕ

*А.Г. Чумак, И.Ю. Альфер, С.А. Руткевич,  
Т.В. Каравай, Н.А. Ценкель, Г.С. Полюхович  
Минск, Белорусский государственный университет,  
Институт физиологии НАН Беларуси*

Острые гипоксические состояния тканей миокарда, кишечника, любого органа, как известно, сопровождаются функциональными нарушениями деятельности всей сердечно-сосудистой системы, что определяет высокую вероятность возникновения патологических изменений не только в органах, анатомически к ней принадлежащих, но и всего организма. Действие гипоксии и ишемии тканей на симпатическую нервную систему можно рассматривать как проявление стресса эндогенного происхождения [1]. Особое значение имеет поиск тех раздражителей или фармакологических воздействий, которые способны снижать активность симпатической нервной системы при ишемически обусловленном ее усилении, что может предотвращать сопутствующее развитие гипоксии нервной ткани из-за сосудосуживающего действия симпатических сосудодвигательных волокон. Прежде всего, такой поиск следует проводить среди средств, разрешенных к применению и выпускаемых отечественной промышленностью, что составило цель работы.

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на крысах-самцах массой 250-300 г, наркотизированных смесью из 500 мг/кг уретана и 30 мг/кг нембутала (внутрибрюшинное введение). Состояние острой ишемии ткани миокарда достигалось путем окклюзии сосуда, питающего мышцу сердца, в течение часа. Во избежание гибели животного из-за открытого пневмоторакса, возникающего при открытии доступа к сердцу, осуществлялся перевод его на искусственное дыхание при помощи аппарата искусственной вентиляции легких УИДЖ-1. Импульсацию висцеральных нервов (брыжеечных и брюшно-аортальных) регистрировали хлорсеребряными подвесными электродами. Использовали никотиновую кислоту и никотинамид отечественного производства, которые вводили интратекально [2, 3], под оболочки спинного мозга в нижние грудные сегменты.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований установлено, что окклюзия коронарной артерии, питающей мышцу сердца, вызывает заметную трансформацию центробежной нервной активности в брюшно-аортальном нерве. Подъем уровня активности симпатических эфферентных волокон, текущих из спинного мозга к органам малого таза, начинался на 6-ой минуте после инициации гипоксии миокарда. В последующем этот процесс углублялся, частота тонической импульсации в исследуемых нервных волокнах неуклонно повышалась, в среднем от  $31,1 \pm 0,3$  до  $37,7 \pm 0,8$  имп/с к концу первого часа наблюдения. Пик реакции наблюдался к концу периода ишемии.

Анализ электрокардиограммы и ритмограммы сердца показал, что вслед за перевязкой венечной артерии наступали типичные для развития инфаркта миокарда изменения электрических потенциалов сердца, включая подъем изолинии в интервале ST. Зафиксированы также желудочковые аритмии. После возобновления кровотока в сердце наблюдалось быстрое восстановление (падение) частоты тонической импульсации эфферентных волокон в составе брюшно-аортальных нервов, до первоначального уровня фона.

Таким образом, ограниченная во времени гипоксия и последующая реоксигенация ткани миокарда приводила к симпатозовбуждающему действию в эфферентных симпатических волокнах, точно также, как и при ишемии петель тонкой кишки. Эти результаты получены в другой серии опытов. По ее результатам было установлено, что окклюзия брыжеечной артерии и последующая остановка кровоснабжения петли тощей кишки на 10 минут сопровождалась увеличением частоты симпатической эфферентной импульсации до  $64,1 \pm 2,3$  имп/с при уровне спонтанной активности, равном  $39,4 \pm 2,4$  имп/с ( $n=7$ ,  $P < 0,001$ ) на срок, определяемый продолжительностью окклюзии сосуда. Реваскуляризация приводила в течение последующих 40-60 мин активность брыжеечного нерва к восстановлению до уровня фона.

Если в начале опыта под оболочки спинного мозга вводился 0,1 мл раствора никотиновой кислоты (10 мкмоль) или раствора никотинамида (10 мкмоль) частота эфферентной импульсации в брыжеечном нерве снижалась от спонтанного уровня  $39,8 \pm 1,5$  имп/с, до  $19,1 \pm 3,8$  имп/с ( $P < 0,05$ ;  $n=7$ ) к 20 минуте регистрации. Аналогичным действием обладал никотинамид. Интратекальное его введение в концентрации  $1 \times 10^{-6}$  М в нижние грудные сегменты спинного мозга сопровождалось падением частоты до  $20,95 \pm 1,8$  имп/с на 10-й минуте. К 30-й минуте регистрации импульсация полностью восстановилась до уровня фона, оцененного по частоте в  $35,2 \pm 1,5$  имп/с. Проба с окклюзией брыжеечного сосуда в этих условиях была менее эффективной, вызывая рост симпатической эфферентной импульсации только до  $30,8 \pm 2,1$  имп/с в первые минуты ишемии. Внутривенное введение никотинамида в дозе 500 мг/кг сопровождалось симптоактивирующим действием в брюшноаортальном нерве.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют в пользу мнения, в соответствии с которым введение никотиновой кислоты или никотинамида на сегментарном уровне может эффективно снижать активность симпатических эфферентных волокон на периферии. В основе этого действия может лежать увеличение уровня восстановленного НАДФН в клетках и повышение суммарного восстановительного их потенциала [4]. Являясь универсальным донором электронов, восстановленная форма НАДФН служит субстратом для функционирования НАДФН-диафоразы, кофермента и лимитирующей дегидрогеназы при синтезе монооксида азота. Тормозные эффекты интратекального введения доноров NO и субстратов NO-синтазы в наших предыдущих опытах установлены [2,3].

*Работа выполнена по гранту БРФФИ № Б12ОБ – 040 от 1 июля 2012 г.*

Список литературы

1. Acute Neuronal Injury. The Role of Excitotoxic Programmed Cell Death Mechanisms /Denson G. Fujikawa (Editor). Springer New York Dordrecht Heidelberg London. 2010.
2. Руткевич, С.А. Особенности импульсации симпатических эфферентных волокон брюшно-аортального нерва после интратекального введения субстрата и ингибитора NO-синтазы / С.А. Руткевич, С.А. Поленов, А.Г. Чумак, В.А. Кульчицкий. / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2009. – Т. 147, №3. – С.249–254.
3. Каравай Т.В., Чумак А.Г. NO-ергические процессы определяют сегментарное формирование симпатических рефлексов, вызванных ишемией кишки. // Новости медико-биологических наук (News of biomedical sciences). – Минск, 2009. – № 1-2. С. 44–48.
4. Ижбульдин Р.И., Плечев В.В., Закиров И.Р. Защитный эффект никотинамида при острой ишемии мозга// Вестник БГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2007. №1. С.150–155.

Репозиторий ВГУ