

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ ВПЛИВУ
ФТОРОВМІСНОГО АНАЛОГА ДІАЗОКСИДУ НА МОДЕЛІ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

¹Тарасова К.В., ²Лінник О.О., ²Носар В.І., ¹Карвацький І.М.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

Відомо, що головними метаболічними датчиками в кардіоміоцитах (КМЦ) є АТФ–залежні калієві (K_{ATP}) канали – сарколемальні (сарк. K_{ATP}) та мітохондріальні (міто K_{ATP}). Активатори міто K_{ATP} -каналів викликають неоднозначні метаболічні ефекти, що можуть обумовлювати властивості цих сполук як потенційних кардіопротекторів. Ми припустили, що використання доксорубіцинової моделі у культурі КМЦ сумісно із застосуванням фторовмісного аналога діазоксиду як потенційного активатора K_{ATP} -каналів дозволить більш глибоко вивчити функціональні та метаболічні характеристики міокарду при розвитку оксидативного стресу.

Мета. Вивчити механізми впливу потенційного кардіопротектора (фторовмісного аналога діазоксиду) на функціональні показники роботи міокарду й окисного фосфорилування при оксидативному стресі.

Матеріал і методи. КМЦ виділяли з шлуночків серця 1-2-добових щурів, в культуру додавали 0,5 мкМ доксорубіцину гідрохлориду, доксорубіцин разом з 40 мкМ фторовмісного аналогу діазоксиду. Реєстрували скорочення ізольованих КМЦ за допомогою системи IonOptix. Вивчали показники дихання та окисного фосфорилування в мітохондріях.

Результати та обговорення. Встановлено, що використання аналогу діазоксиду на тлі дії доксорубіцину підвищує амплітуду скорочень КМЦ з $4,07 \pm 0,51$ до $5,5 \pm 0,8\%$ та нормалізує порушену доксорубіцином ритмічність спонтанних скорочень. Показано, що доксорубіцин викликає зниження дихального контролю, коефіцієнту фосфорилування та входу іонів калію в матрикс

мітохондрій, а фторовмісний аналог діазоксиду на тлі дії доксорубіцину збільшує ці показники. Так, при окисненні сукцинату швидкість споживання кисню в активному стані (V_3) зросла на 29 % відносно доксорубіцину, спряження дихання з фосфорилуванням (V_3/V_4^{ATP}) збільшилось на 22 % на тлі зростання ефективності споживання кисню (АДФ/О) на 17 % ($P < 0,05$). Вхідження іонів калію в мітохондріальний матрикс збільшилось на 26 % ($P < 0,05$). За умов окиснення глутамату також спостерігали зростання показників: V_3 — на 22 %, дихального контролю — на 17 %, коефіцієнта АДФ/О — на 15 %, вхідження іонів калію — на 19 % відносно доксорубіцину ($P < 0,05$). Наведені дані свідчать про те, що за умов дії фторовмісного аналога діазоксиду на фоні доксорубіцину при окисненні обох субстратів активується вхідження іонів калію та обмежується порушення енергетичного обміну в мітохондріях серця. При застосуванні блокатора АТФ-залежних калієвих каналів на тлі дії доксорубіцину та аналогу діазоксиду достовірних змін показників відносно таких при дії лише доксорубіцину не відбувалося.

Висновки та перспективи. Використання фторовмісного аналогу діазоксиду підвищує амплітуду та відновлює ритмічність спонтанних скорочень кардіоміоцитів в умовах оксидативного стресу, нормалізує показники енергозабезпечення мітохондрій міокарда, і така їх властивість реалізується, зокрема, через активацію АТФ-залежних калієвих каналів.

Виходячи з отриманих нами даних про те, що за умов введення доксорубіцину відбувається зниження активності міто K_{ATP} -каналів, перспективними є дослідження з метою визначення, чи можуть саме ці канали, як основні метаболічні датчики КМЦ, виступати спільною мішенню впливу різних речовин, обумовлюючи тим прояв їх кардіопротекторних властивостей в умовах доксорубіцинової моделі оксидативного стресу. Виявлення спільних механізмів впливу потенційних кардіопротекторів необхідне для більш оптимального їх застосування для корекції серцевої діяльності.