

ний висхідний передньомозковий пучок за встановленими координатами. Через тиждень після введення нейротоксину у тварин вивчали інтенсивність циркуляторних рухів у бік, контралатеральний відносно півкулі, у яку вводили нейротоксин. Моторну активність викликали системним введенням агоніста дофамінергічних рецепторів апоморфіну (0,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно, "Sigma", США). Інтенсивність таких ротаційних рухів вказувала на ступінь дегенерації нігро-неостріатної системи [8]. До експерименту відбирали щурів з інтенсивними, понад 180 обертів за 30 хв, циркуляторними рухами, що свідчить про прогресуючий нейродегенеративний процес гібелі не менше ніж 90% нейронів тієї половини мозку, яку піддали введенню нейротоксину.

Судинні препарати отримували з грудного відділу аорти після декапітації тварин і розчину грудної та черевної порожнини; готували стандартний розчин Кребса (рН і температура в межах норми). Обережно виділяли та вилучали сегмент аорти грудної порожнини і нарізали на кільця завширшки 2-2,5 мм та масою 2-3 мг з урахуванням циркулярної орієнтації їх гладеньком'язового шару. Скорочувальну активність препаратів аорти, яка була близькою до ізометричного скорочення, досліджували за допомогою установки реєстрації скоротливої активності гладком'язових тканин тензометричним методом [6].

Для активації ГМ аорти до перфузуючого розчину додавали норадреналін (10^{-5} моль/л, "Sigma", США). Стійкий рівень норадреналінзалежного скорочення («плато») приймали за 100%. Від нього проводили розрахунки зміни амплітуди ендотелійзалежних скоротливих реакцій ГМ аорти на ацетилхолін (10^{-5} моль/л, "Sigma", США). Вплив пропаргілгліцину (10^{-3} моль/л, "Sigma", США) вивчали за допомогою інкубації кільцевих препаратів аорти (30 хв), а також додавання блокатора в перфузійні розчини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показано, що додавання ацетилхоліну до буферного розчину завжди викликало типове розслаблення преактивованих норадреналіном ГМ аорти дорослих щурів. Середнє значення амплітуди становило $64,9 \pm 3,5, \%$ ($n=10$; рис. 1, 2). У щурів із геміпаркінсонізмом амплітуда ацетилхолініндукованого розслаблення ГМ аорти була втричі меншою, ніж у дорослих інтактних тварин. Середнє її значення становило $20,6 \pm 5,4, \%$ ($n=5$; див. рис. 1, 2). Водночас відомо, що реакції ГМ аорти на агоністи, незалежні від ендотелію, наприклад нітропрусид натрію, у цієї групи тварин не втрачаються і відтворюються майже без змін. Отже, порушується саме ендотелійзалежний компонент їх релаксації [9].

Додавання до буферного розчину пропаргілгліцину покращувало ендотелійзалежне розслаблення у щурів із геміпаркінсонізмом. Його амплітуда збільшувалась у 7 разів і становила $146,8 \pm 24,2$ щодо $20,6 \pm 5,4, \%$ у щурів із геміпаркінсонізмом до дії пропаргілгліцину ($n=5$; див. рис. 1, 2).

Отримані результати показали, що у щурів з хронічним дефіцитом церебрального дофаміну значно порушене ендотелійзалежне розслаблення ГМ аорти. Головною причиною цього є зменшення біодоступності основного ендогенного вазорелаксанта - NO - через

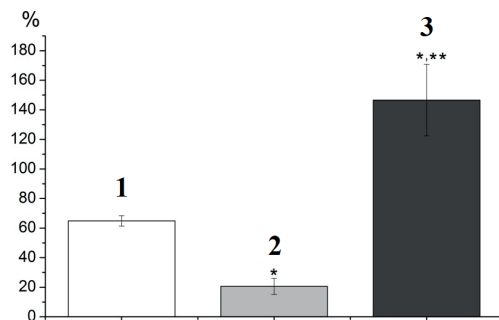


Рис.1 Вплив пропаргілгліцину на ацетилхолініндуковане розслаблення преактивованих норадреналіном гладеньких м'язів аорти у щурів із геміпаркінсонізмом: 1 – дорослі (контроль), 2 – геміпаркінсонізм, 3 – геміпаркінсонізм після введення пропаргілгліцину. * $P<0,05$ відносно контролю, ** $P<0,05$ відносно значення у щурів із геміпаркінсонізмом

послаблення синтезу і, одночасно, посилення його деградації, зокрема, при оксидативному стресі [10]. Зниження синтезу NO може бути зумовлено не спряженням (uncoupling) конститутивної NO-синтази (eNOS). Такий стан виникає в умовах оксидативного стресу, при окисненні радикалом $\cdot\text{O}_2^-$ 1) тетрагідробіоптерину – кофактора eNOS [11] і 2) глутатіону із наступним глутатіонуванням молекули eNOS [12]. Неспряжена eNOS індукує синтез $\cdot\text{O}_2^-$ замість NO [13], що, з одного боку, призводить до зниження продукції NO, а з іншого – до появи хибного (самопідсилюючого) кола утворення $\cdot\text{O}_2^-$ і прогресування оксидативного стресу.

У щурів із геміпаркінсонізмом у тканинах серцево-судинної системи збільшується утворення вільних радикалів: $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 і продукту перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду [9]. В інших дослідженнях показано, що одночасно із оксидативним стресом у цієї групи тварин порушується конститутивний синтез NO, на що вказує знижена активність eNOS і зменшений вміст нітрит-аніона [14,15].

Блокатор CSE-залежного шляху синтезу

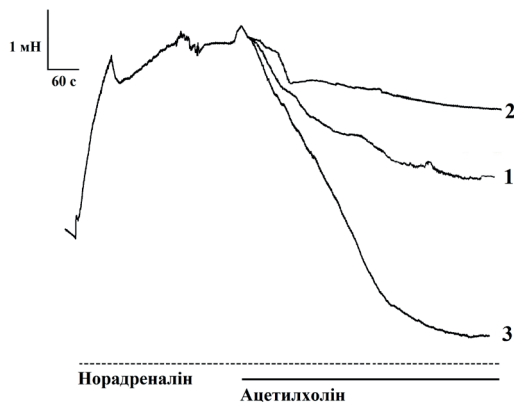


Рис.2. Вплив пропаргілгліцину на ацетилхолініндуковане розслаблення преактивованих норадреналіном гладеньких м'язів аорти щурів із геміпаркінсонізмом (нативна крива): 1 – дорослі (контроль), 2 – щури із геміпаркінсонізмом, 3 – щури із геміпаркінсонізмом після введення в перфузійний розчин пропаргілгліцину. Темна лінія під кривими – тривалість дії ацетилхоліну, переривчаста – норадреналіну, який використовується для активації гладеньких м'язів судин

H2S пропаргілгліцин суттєво покращував ендотелійзалежне розслаблення у тварин із геміпаркінсонізмом. Раніше нами була показана його здатність відновлювати ендотелійзалежне розслаблення ГМ судин на прикладі старих щурів. Це було зумовлено пригніченням оксидативного стресу. Так, введення пропаргілгліцину зменшувало утворення $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , відновленням спряженого стану eNOS, збільшувався розрахований нами індекс спряження і посиленням конститутивного синтезу NO, зростала активність eNOS і збільшувався вміст нітрит-аніона [6, 16]. Враховуючи спільні ланки в механізмі функціональних порушень серцево-судинної системи при старінні і хворобі Паркінсона ми вважаємо, що встановлена нами здатність пропаргілгліцину покращувати ендотелійзалежне розслаблення ГМ судин у щурів із геміпаркінсонізмом може бути спричинена пригніченням оксидативного стресу, відновленням спряженого стану eNOS і посиленням конститутивного синтезу NO.

ВИСНОВКИ

1. У щурів із геміпаркінсонізмом суттєво порушене ендотелійзалежне розслаблення ГМ аорти.
2. Блокатор ферменту синтезу сірководню цистатіонін- γ -ліази пропаргілгліцин покращував ендотелійзалежне розслаблення ГМ аорти у щурів із геміпаркінсонізмом.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

К.О. Драчук, Б.С. Коп'як, В.Ф. Сагач

ВЛИЯНИЕ ПРОПАРГИЛГЛИЦИНА НА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ СОСУДОВ ПРИ ГЕМИПАРКИНСОНИЗМЕ

Исследовали влияние пропаргилглицина, блокатора цистатионин- γ -лиазозависимого пути образования сероводорода на эндотелийзависимое расслабление

гладких м'язів аорти у крыс с геміпаркінсонізмом. Установлено значительное нарушение ендотеліязалежного розслаблення, середнє значення його амплітуди складало $20,6 \pm 5,4$ по порівнянню с $64,9 \pm 3,5, \%$ у взрослых здорових крыс. Додавання в перфузуючий розчин пропаргілгліцину суттєво улічило ендотеліязалежне розслаблення у животиных с геміпаркінсонізмом. Так, середнє значення його амплітуди збільшувалося с $20,6 \pm 5,4, \%$ до $146,8 \pm 24,2, \%$. В основі цього ефекта могла быти раніше установлення нами спосібність пропаргілгліцину угнетати оксидативний стресс, відновлювати стан сприяння конститутивної NO-синтази і посилювати конститутивний синтез оксиду азота, головного ендогенного вазорелаксанта.

Ключові слова: паркінсонізм; ендотеліальна дисфункція; сероводород; оксид азота.

K.O. Drachuk, B.S. Kopjak, V.F. Sagach

EFFECT OF PROPARGYLGLYCINE ON ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASCULAR RELAXATION DURING HEMI-PARKINSONISM

We studied the effect of propargylglycine, a blocker of the cystathionine- γ -lyase-dependent pathway of hydrogen sulfide synthesis, on endothelium-dependent vascular relaxation in rats with hemi-parkinsonism. It was found a violation of endothelium-dependent relaxation in this group of animals. The average value of its amplitude was $20.6 \pm 5.4, \%$ compared with $64.9 \pm 3.5, \%$ in healthy adult rats. The addition of propargylglycine to the perfusion solution significantly improved endothelium-dependent relaxation in animals with hemi-parkinsonism. Thus, the average value of its amplitude increased from $20.6 \pm 5.4, \%$ to $146.8 \pm 24.2, \%$. The basis of this effect could be the previously established ability of propargylglycine to inhibit oxidative stress, restore the coupling eNOS, and increase constitutive synthesis of NO, main endogenous vasorelaxation factor.

Key words: Parkinsonism; endothelial dysfunction; hydrogen sulfide; nitric oxide.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Talanov SO, Tkachenko MM, Baziliuk OV, Stepanenko LH, Sahach VF. Influence of enalapryl on vasomotor reactions of rats with chronic deficiency of dopamine in the mesencephalo-striatal system. *Fiziol Zh.* 2007;53(3):16-22 [Ukrainian].
2. Talanov SA, Tkachenko MN, Bazilyuk OV, Stepanenko LG, Sagach VF. Chemo- and mechano-induced reactions of vascular smooth muscles in rats with chronic insufficiency of cerebral dopamine: effect of co-enzyme

- Q₁₀. *Neurophysiology.* 2009;41(3):206-211 [Ukrainian].
3. Streeter E, Ng HH, Hart JL. Hydrogen sulfide as a vasculoprotective factor. *Med Gas Res.* 2013;3(1):1-9.
4. Kondo K, Bhushan S, King AL, Prabhu SD, Hamid T, Koenig S, et al. H₂S protects against pressure overload-induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2013;127(10):1116-27.
5. Gil V, Gallego D, Jiménez M. Effects of inhibitors of hydrogen sulphide synthesis on rat colonic motility. *Br J Pharmacol.* 164(2b):485-98.
6. Drachuk KO, Kotsjuruba AV, Bazilyuk OV, Stepanenko LG, Sagach VF. Propargylglycine restores endothelium-dependent relaxation of aortic smooth muscle in old rats. *Fiziol Zh.* 2014;60(4):3-10 [Ukrainian].
7. Drachuk KO, Dorofeyeva NA, Kotsuruba AV, Sagach VF. Propargylglycine as a possible factor of the diastolic function restoration in old rats. *Int J Phys Pathophysiol.* 2016;7(3):1-8.
8. Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol.* 1970;82:69-93.
9. Talanov SA, Kotsiuruba AV, Korkach IuP, Sahach VF. Oxidative stress in the cardiovascular system of rats with chronic deficiency of cerebral dopamine. *Fiziol Zh.* 2009;55(4):32-40 [Ukrainian].
10. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol.* 2012;28;3:132.
11. Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martíásek P. The role of tetrahydrobiopterin in superoxide generation from eNOS: enzymology and physiological implications. *Free Radic Res.* 2003;37(2):121-7.
12. Galoughi KK, Liu CC, Gentile C, Kok C, Nunez A, Garcia A, et al. Glutathionylation mediates angiotensin II-induced eNOS uncoupling, amplifying NADPH oxidase-dependent endothelial dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000731.
13. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res.* 2005;66(2):286-94.
14. Fu Q, Song R, Yang Z, Shan Q, Chen W. 6-Hydroxydopamine induces brain vascular endothelial inflammation. *IUBMB Life.* 2017; 69(11):887-895.
15. de Jager L, Amorim EDT, Lucchetti BFC, Lopes FNC, Crestani CC, Pinge-Filho P, Martins-Pinge MC. Nitric oxide alterations in cardiovascular system of rats with Parkinsonism induced by 6-OHDA and submitted to previous exercise. *Life Sci.* 2018;204:78-86.
16. Drachuk KO, Kotsjuruba A, Sagach V. Modulators of hydrogen sulfide restore endothelium-dependent relaxation of aortic smooth muscles in old rats. *Eur J Heart Fail.* 2016;17:31.

Матеріал надійшов до редакції 29.01.2019