

Модель генетического триггера и арниацин

Туманов А.В.

Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси». Адрес: бульвар ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, email: office@bioch.basnet.by

Постановка задачи. Для того, что бы разработать действенный тиреопротекторный комплекс, надо понимать механизм функционирования щитовидной железы в норме и при стрессе. Исходя из классических представлений о генетической регуляции синтеза ферментов, по аналогии с кортикоцитами [1] и лимфоцитами [2], нами разработана модель генетического триггера, где есть три метаболических пути тироцитов: дифференцировка, пролиферация и создание структурного следа адаптации. В этой модели роль модуляторов пролиферации и дифференцировки секреторных клеток выполняют соответственно инсулин/ИРФ-1 и ТТГ/адреналин, которые активируя мембранные рецепторы дифференцированных клеток синергично с ферментами гуанилатциклазой и аденилатциклазой инициируют производство внутриклеточных посредников цГМФ и цАМФ. Далее в соответствии с концепцией оперона, цАМФ – корепрессор синтеза гуанилатциклазы, соединяясь со своим репрессором, блокирует свой оператор и структурные аутосинтетические гены тироцитов, препятствуя образованию, мРНК_п и митотических белков, отвечающих за пролиферацию тироцитов. А цГМФ – корепрессор синтеза аденилатциклазы, вместе со своим репрессором, блокирует свой оператор и функциональные гены, обеспечивающие продукцию, мРНК_д и специфических функциональных белков, отвечающих за отправление специфической функции секреторных клеток, то есть за гормонообразование и секрецию трийодтиронина и тироксина. Последовательность событий приводящих к формированию «структурного следа» адаптации в эффекторных клетках можно представить следующим образом. Повышенный «выброс» гормонов стресса вызывает липотропный эффект и ПОЛ-обусловленную деполяризацию клеточных мембран, что приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, вхождению внеклеточного Ca²⁺ в клетку и повышению концентрации этого катиона в цитоплазме. Соединяясь со своим внутриклеточным рецептором кальмодулином (КМ), Ca²⁺ активирует КМ-зависимую протеинкиназу, которая «запускает» внутриклеточные процессы, приводящие к мобилизации функции клетки. Одновременно Ca²⁺ участвует в активации генетического аппарата клетки. Он активирует оперон дифференцировки, т.е. усиливает гипертрофию тироцитов.

Следовательно, предложенная нами модель генетического триггера, который может работать как рубильник-переключатель реципрокных оперонов «перебрасывающий» жизнедеятельность тиреоидных клеток из одного стационарного состояния в другое – из фазы секреции в фазу пролиферации и наоборот, создает принципиальную возможность для разработки лекарственных средств целенаправленно контролирующего вектор движения генетического маятника через воздействие на управляющие им сигналы (ТТГ, адреналин/инсулин, ИРФ-1) с целью получения антистрессорного органопротекторного эффекта.

Материалы и методы. Для выяснения роли стресс-лимитирующих систем в оптимизации анаболической фазы перманентного стресса, ежедневно в течение 1-3 мес после субтотальной резекции ЩЖ вводили оперированным крысам внутривенно с помощью металлического зонда ниацин (никотиновую кислоту – 50 мг/кг) и аргинин (аргинин-гидрохлорид – 350 мг/кг) – релизеры биосинтеза гормона роста, который играет важную роль в формировании «структурного следа адаптации» лимитирующего послеоперационную реабилитацию ЩЖ. Для моделирования факторов, повреждающих миокард при стрессе применяли двукратное (экспозиция 24 ч) подкожное введение

кардиотоксических доз (10 мг/кг) изадрина (изопротеренола), как наиболее активного синтетического катехоламина длительного действия, вызывающего развитие инфарктоподобных некрозов миокарда [3].

Результаты. Роль генетического триггера в оптимизации анаболической фазы и создании «структурного следа адаптации», лимитирующего стрессрезистентность, можно легко оценить, моделируя *in vivo* перманентный дозированный стресс, лимитирующий повреждающее действие последующего мощного раздражения. Обычно для тренинга используют физические методы (барокамерную гипоксию, раздражение электрическим током, звуком, светом, вибрацией, температурой и т.п.), поэтому было интересно изучить тиреопротекторные свойства у фармакологических препаратов, способных не только возбуждать эндогенную продукцию гормонов стресса, но и активировать стресслимитирующие системы, обеспечивающие с помощью соматотропного гормона гипофиза (СТГ) формирование «структурного следа адаптации» в фолликулярном эпителии, ускоряющего постоперационную реабилитацию щитовидной железы после частичной струмэктомии.

Влияние стресса на развертывание адаптационного процесса удобно исследовать после геми- или субтотальной струмэктомии, когда у крыс удаляется половина или три четверти ЩЖ и к оставшемуся фрагменту предъявляются повышенные требования по части компенсации послеоперационного гипотиреоза за счет активации гормоносинтеза в тиреоидном остатке и усиления регенерации утраченного в результате оперативного вмешательства морфологического субстрата.

Проведенные исследования показали, что комбинация 350 мг/кг аргинина и 50 мг/кг ниацина оказывает сильное тиреопротекторное действие, т.е. вызывает у крыс гипертрофию (увеличивает высоту тироцитов, а так же площадь диаметр и периметр ядер) и гиперплазию (повышает % двуядерных клеток) тиреоидного остатка после субтотальной резекции, наращивая их функциональный потенциал («структурный след» адаптации). В регенерате перманентный стресс усиливает пролиферацию тироцитов и их последующую дифференцировку в активно функционирующие секреторные элементы, обеспечивая ускоренную постоперационную реабилитацию щитовидной железы крыс.

Учитывая органопротекторные свойства аргинина и ниацина было интересно использовать их для коррекции патологии сопряженной с потерей жизненно важных специализированных клеток, например для постинфарктной реабилитации сердечной мышцы, что может существенно расширить диапазон клинического применения комплекса. Одним из основных факторов, повреждающих миокард при стрессе, является выброс избыточных количеств катехоламинов и их токсическое действие на кардиомиоциты. Совместное применение аргинина и ниацина оказывает синергический кардиопротекторный эффект и одновременно повышает безопасность аргининовой профилактики и лечения инфарктов миокарда: ниацин усиливает антинекротический эффект аргинина за счет нивелирования прооксидантной и провоспалительной составляющих его действия. Созданы предпосылки для создания комплекса аргинина с ниацином (капсулы – 0,5 г, содержащие 350 мг L-аргинина гидрохлорида, 50 мг ниацина и вспомогательные вещества), под действием которого площадь некрозов миокарда при изадриновом стрессе сокращается вдвое, что документирует его высокую кардиопротекторную эффективность. Проведены доклинические испытания нового стресс-корректора, результатом которых явилось решение Национального центра интеллектуальной собственности на выдачу патента на изобретение «Средство для профилактики стрессорных повреждений миокарда», зарегистрированного в Государственном реестре изобретений под № 18662, приоритет от 28.11.2011 г.

Заключение. Материалы исследования могут служить основой для организации выпуска опытно-промышленных партий отечественного комплексного препарата «арниацин» (аргинин + ниацин) в таблетированной или капсулированной форме для последующих клинических испытаний.

Потенциал модели генетического триггера в настоящее время может быть реализован в клинике через применение перманентного стресса (периодической барокамерной гипоксии) для лечения вторичного (приобретенного) гипотиреоза.

При раздельном применении, аргинин и ниацин в фармакопейных дозировках могут использоваться в медицинской практике для оптимизации коррекции послеоперационного гипотиреоза у больных с частичной струмэктомией по поводу эндемического зоба и другой тиреопатологии, а также у больных со стрессорными заболеваниями миокарда для минимизации нарушений жизнедеятельности сердца при стрессе.

Литература

1. Виноградов, В.В. Стресс: Морфобиология коры надпочечников / В.В. Виноградов. – Минск, 1998. – 319 с.

2. Виноградов, С.В. Тиамин и гормональные механизмы регуляции пролиферации лимфоцитов при стрессе / С.В. Виноградов, В.В. Виноградов // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. біял. навук. – 2002. – № 2. – С. 29–35.

3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства (пособие для врачей) / М.Д. Машковский.– М., 1993. – 543 с.

MODEL OF GENETIC TRIGGER AND ARNIACIN

Tumanov A.V.

Republican Research Unitary Enterprise “Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus” Address: Bulvar Leninskogo Komsomola 50, 23003, Grodno, Belarus. Email: office@bioch.basnet.by

A model of a genetic trigger was suggested which formed the basis for development of a complex of the amino acid arginine, essential under stress, and the releaser of the somatotropic hormone niacin having thyro- and cardioprotective action. Preclinical trials of this complex were carried out, with the results being the decision of the National Center of Intellectual Property to issue a patent for the invention which is proposed for industry.