



**Slāpekļa oksīda produkcijas modifikācija: jauna
pieeja cukura diabēta komplikāciju un citu
patoloģiju ārstēšanai**

N. Sjakste

OSI

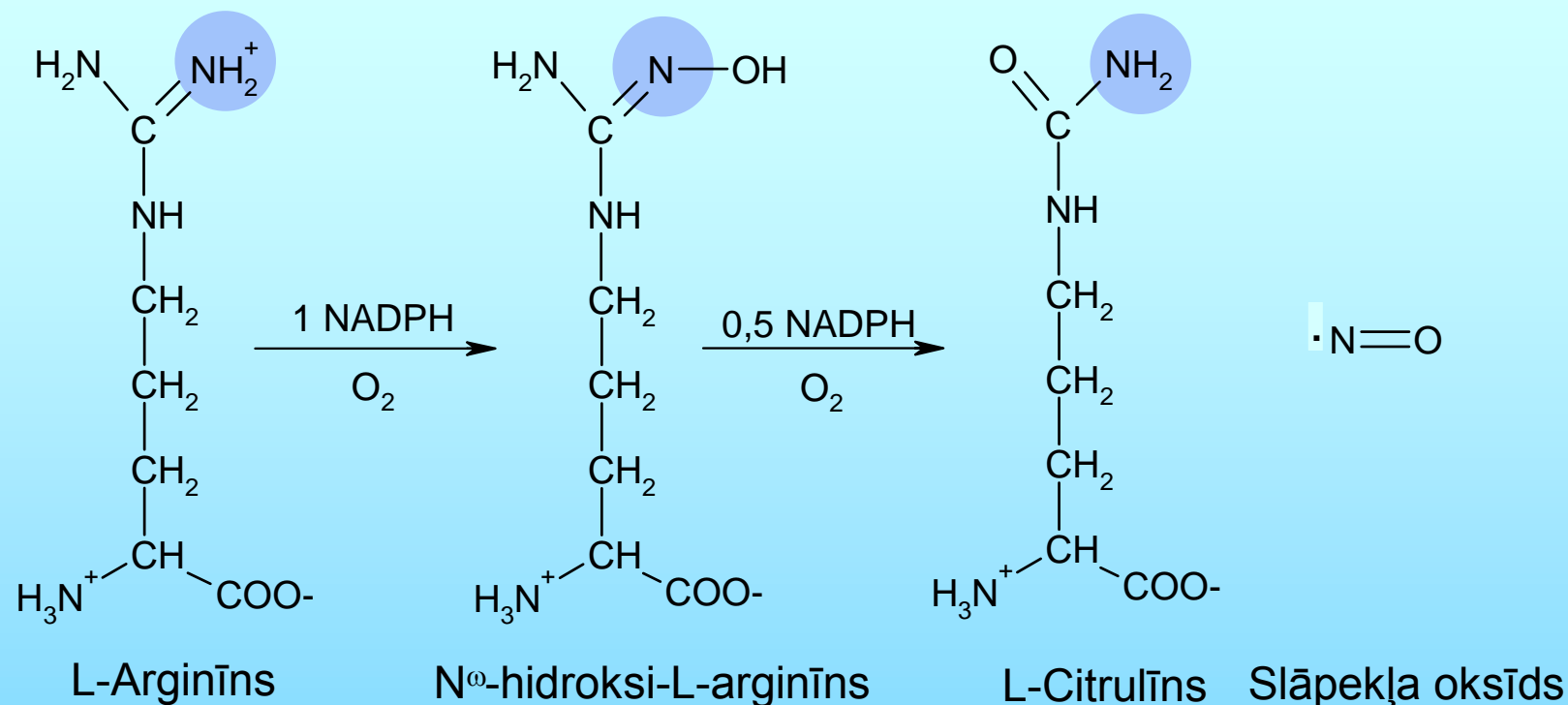


Uzdevumi

- Izpētīt indol-3-karbinola ietekmi uz NO produkciju, kā arī iNOS gēna un proteīna ekspresiju normālām žurkām un dzīvniekiem ar LPS-inducētu iekaisumu.
- Izpētīt cerebrokrasta ietekmi uz NO produkciju normālām žurkām un dzīvniekiem ar streptozotocīna diabētu



NO biosintēze



NO biosintēzi katalizē fermentu saime – **NO sintāzes (NOS)**, kā substrātu izmantojot L-arginīnu. Oksidējot vienu no terminālajiem N atomiem šīs aminoskābes guanidīna grupā, atbrīvojas NO kā brīvais radikālis.

Eksistē trīs fermenta izoformas: neuronāla (nNOS), inducējamā (iNOS) un endoteliālā (eNOS)



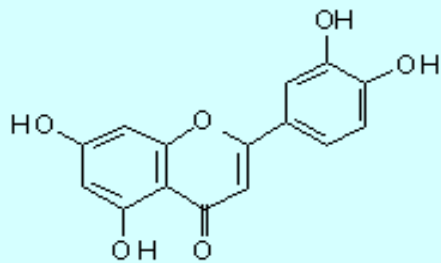
NO fizioloģiskās funkcijas

- Vazodilatators sirds asinsvadu sistēmā
- Neurotransmiteris nervu sistēmā
- Gludās muskulatūras atslābināšana
- Vairāku hormonu sintēzes un sekrēcijas regulācija
- Trombocītu aktivitātes regulācija
- Augstās koncentrācijās - piedalās šūnu imunitātes reakcijās
- Piedalās šūnu programmētajā nāvē - apoptozē

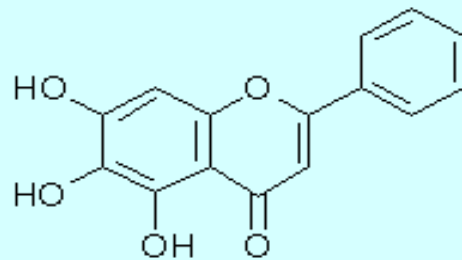


Dabīgas vielas

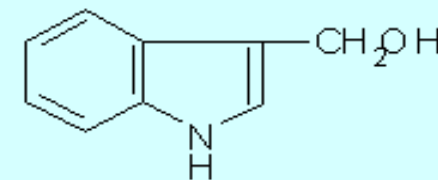
Luteolin



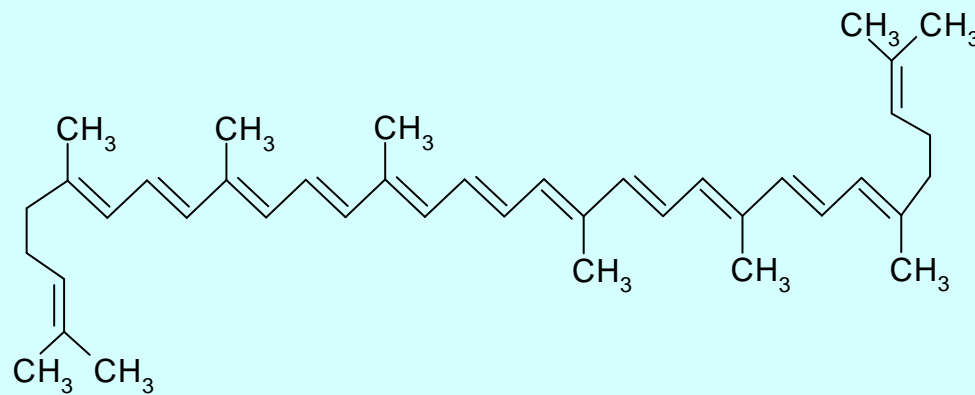
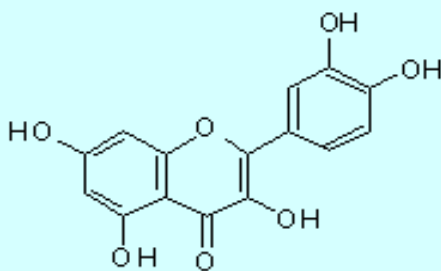
Baicalein



Indole-3-carbinol



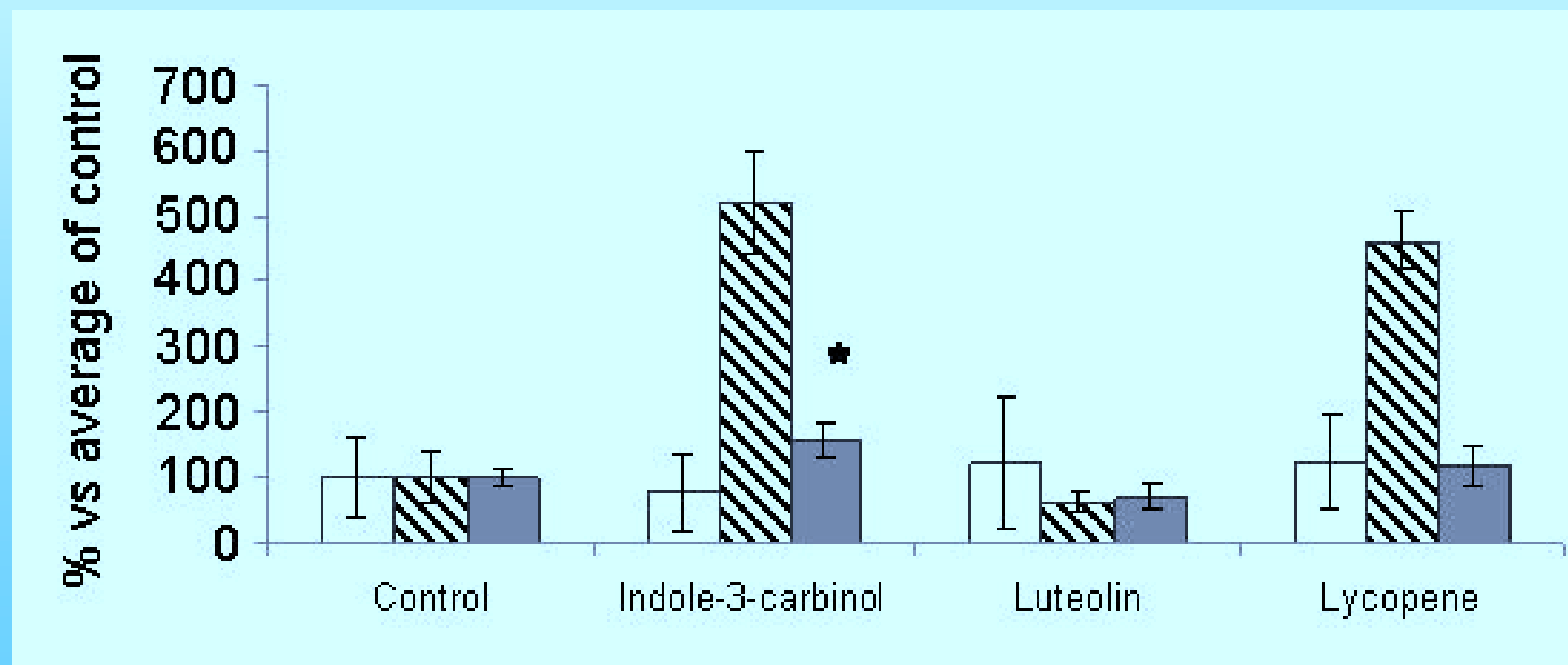
Quercetin



Lycopene

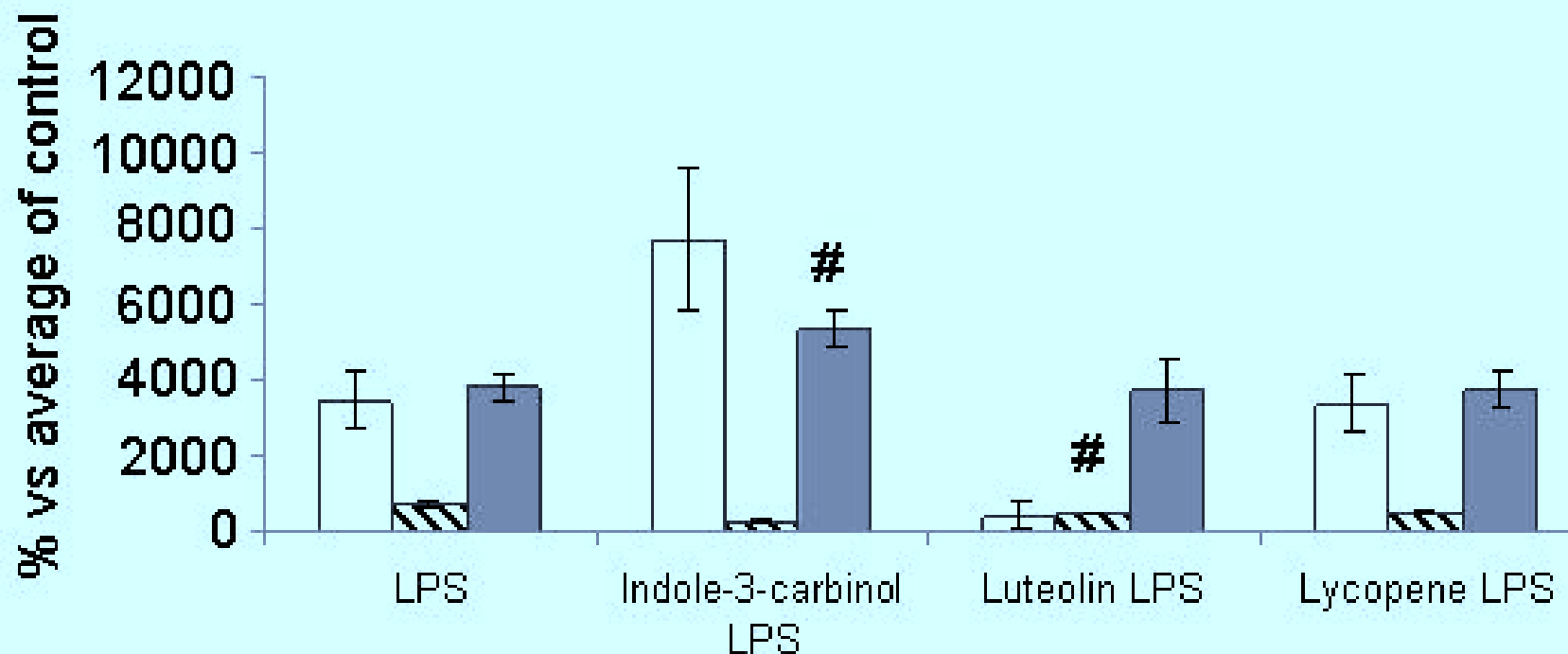


iNOS gēna ekspresija (balti), iNOS-
pozitīvu šūnu skaits cells (strīpaini) un
NO produkcija (pelēki), aknas





iNOS gēna ekspresija (balti), iNOS-
pozitīvu šūnu skaits cells (strīpaini) un
NO produkcija (pelēki), aknas

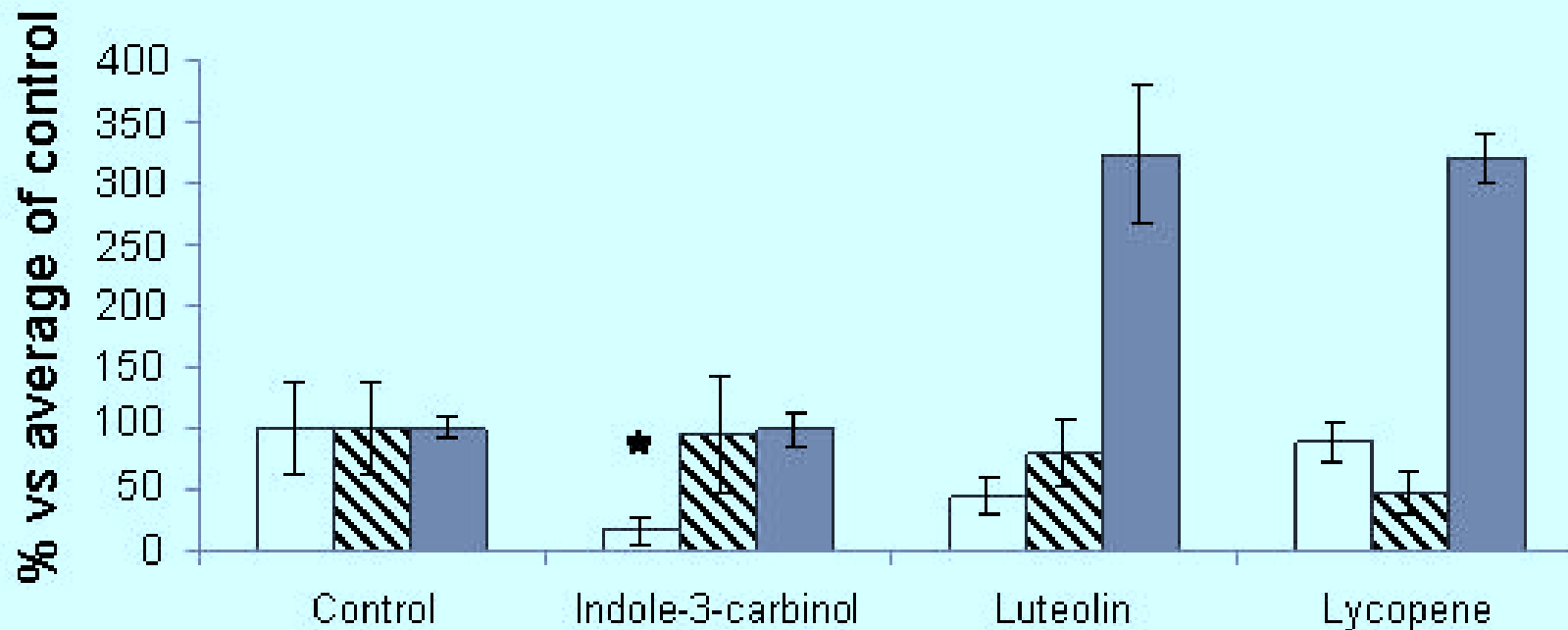




- Indol-3-karbinols paaugstina NO produkciju aknās veselām žurkām un dzīvniekiem ar LPS-inducētu sepsi.

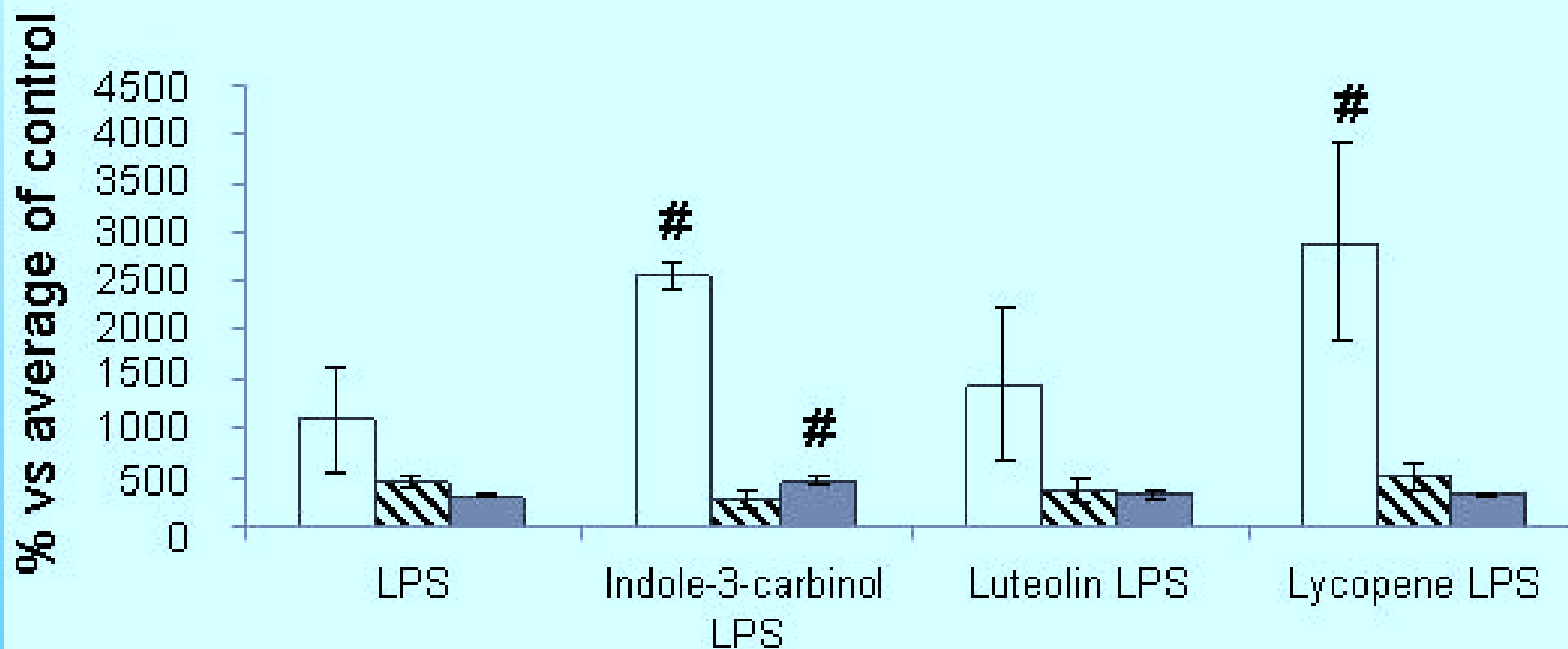


iNOS gēna ekspresija (balti), iNOS-
pozitīvu šūnu skaits cells (strīpaini) un
NO produkcija (pelēki), smadzenes





iNOS gēna ekspresija (balti), iNOS-
pozitīvu šūnu skaits cells (strīpaini) un
NO produkcija (pelēki), smadzenes

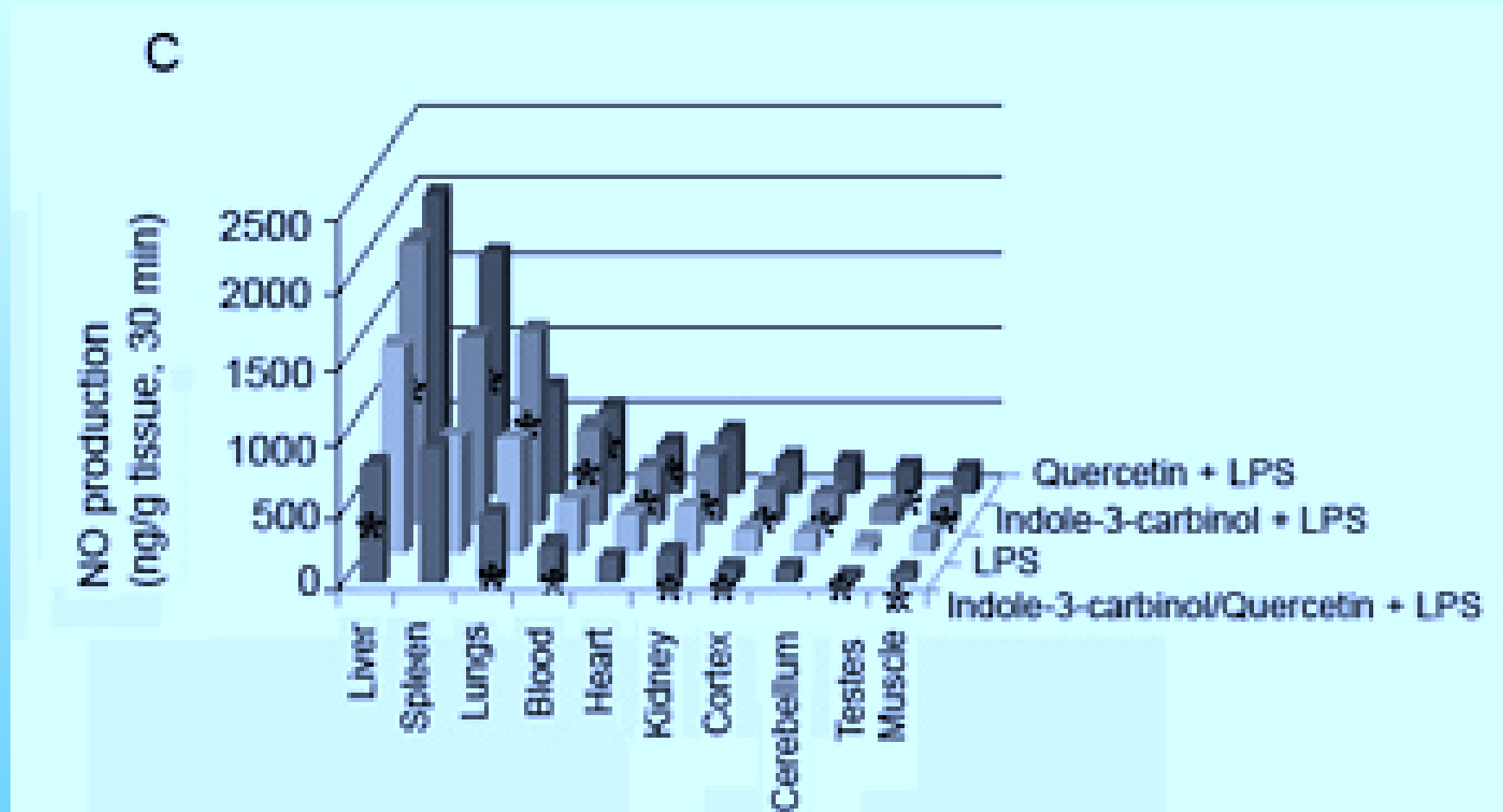




- Galvas smadzeņu garozā indol-3-karbinols samazina iNOS gēna ekspresiju intaktiem dzīvniekiem
- Dzīvniekiem ar LPS sepses modeli preparāts paaugstina iNOS gēna ekspresiju un NO produkciju



NO produkcija

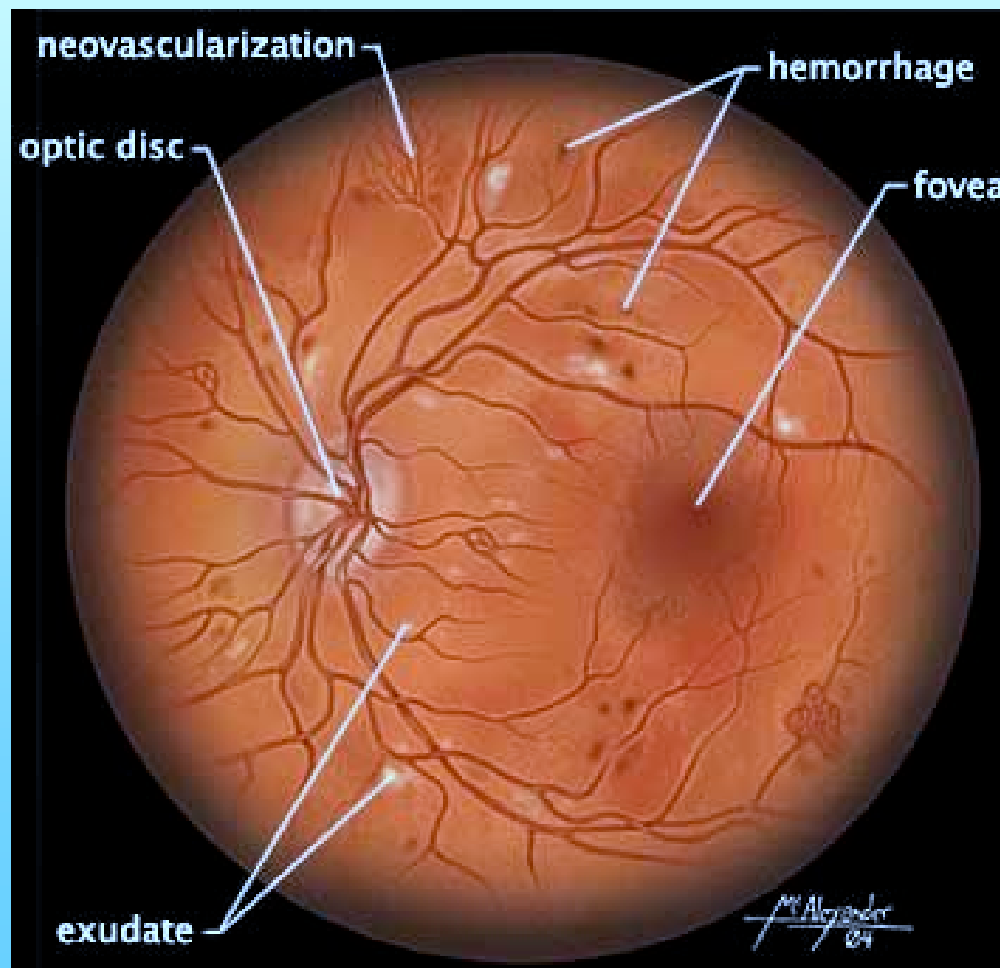
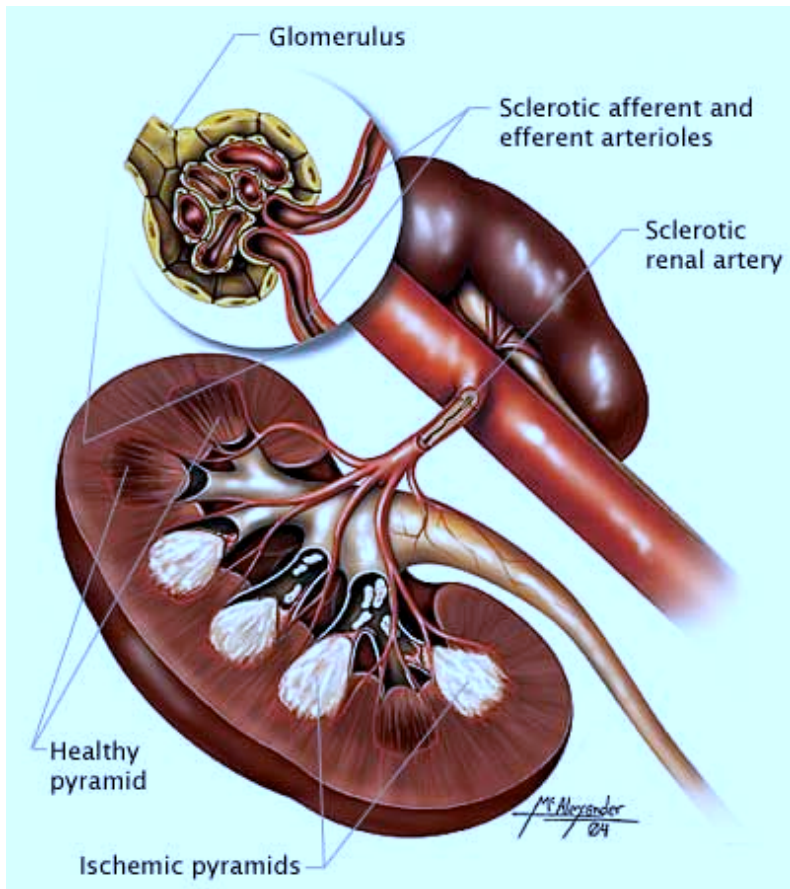




- Indol-3-karbinola un kvercetīna kombinācija samazina NO produkciju aknās žurkām ar LPS izsauktu sepsi



Cukura diabēta komplikācijas



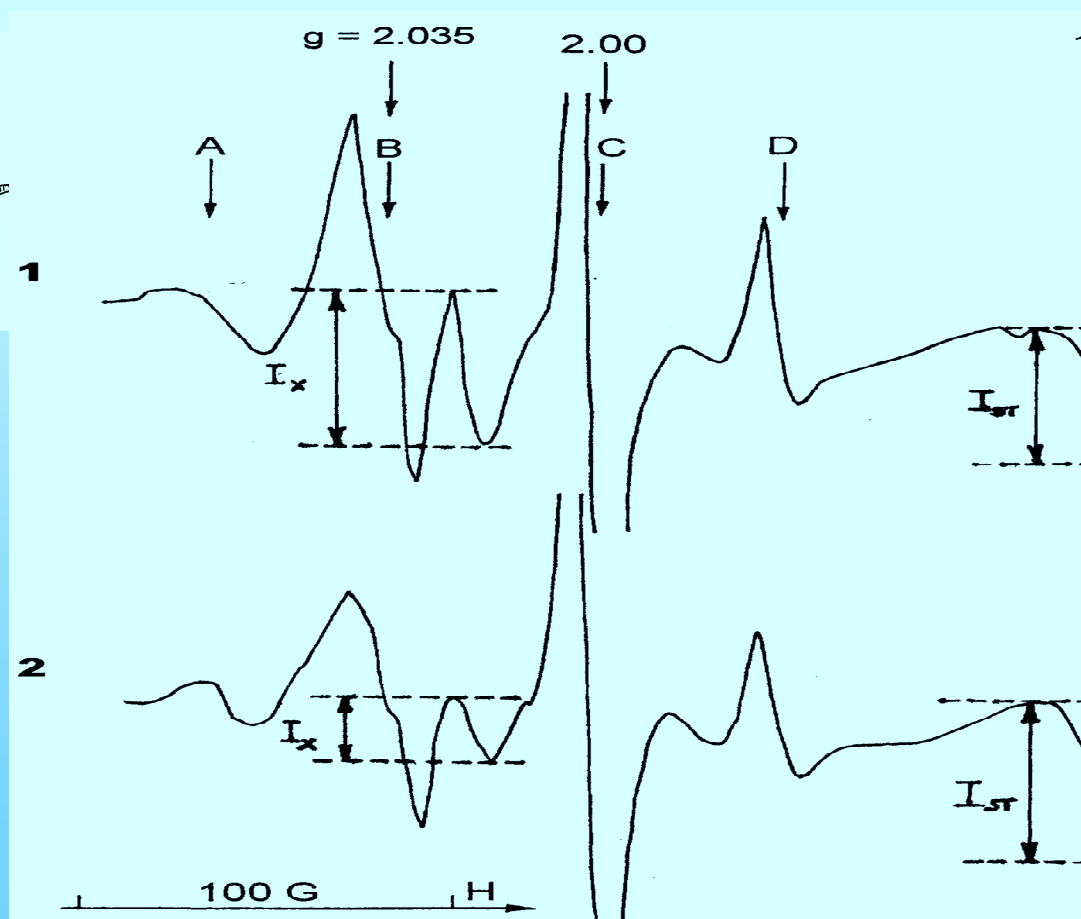
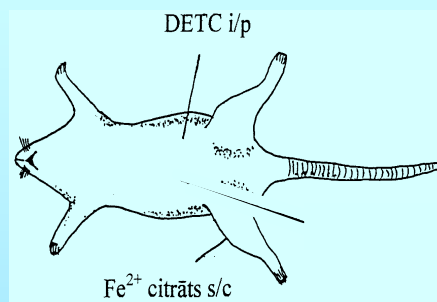


NO cukura diabēta komplikāciju patoģenēzē

- Asinsvadu patoloģiskās izmaiņas
- Diabētiskā nefropātija
- Retinopātija
- Miokardiopātija
- Hipertensija
- Apgrūtināta brūču sadzīšana
- Dzirdes traucējumi



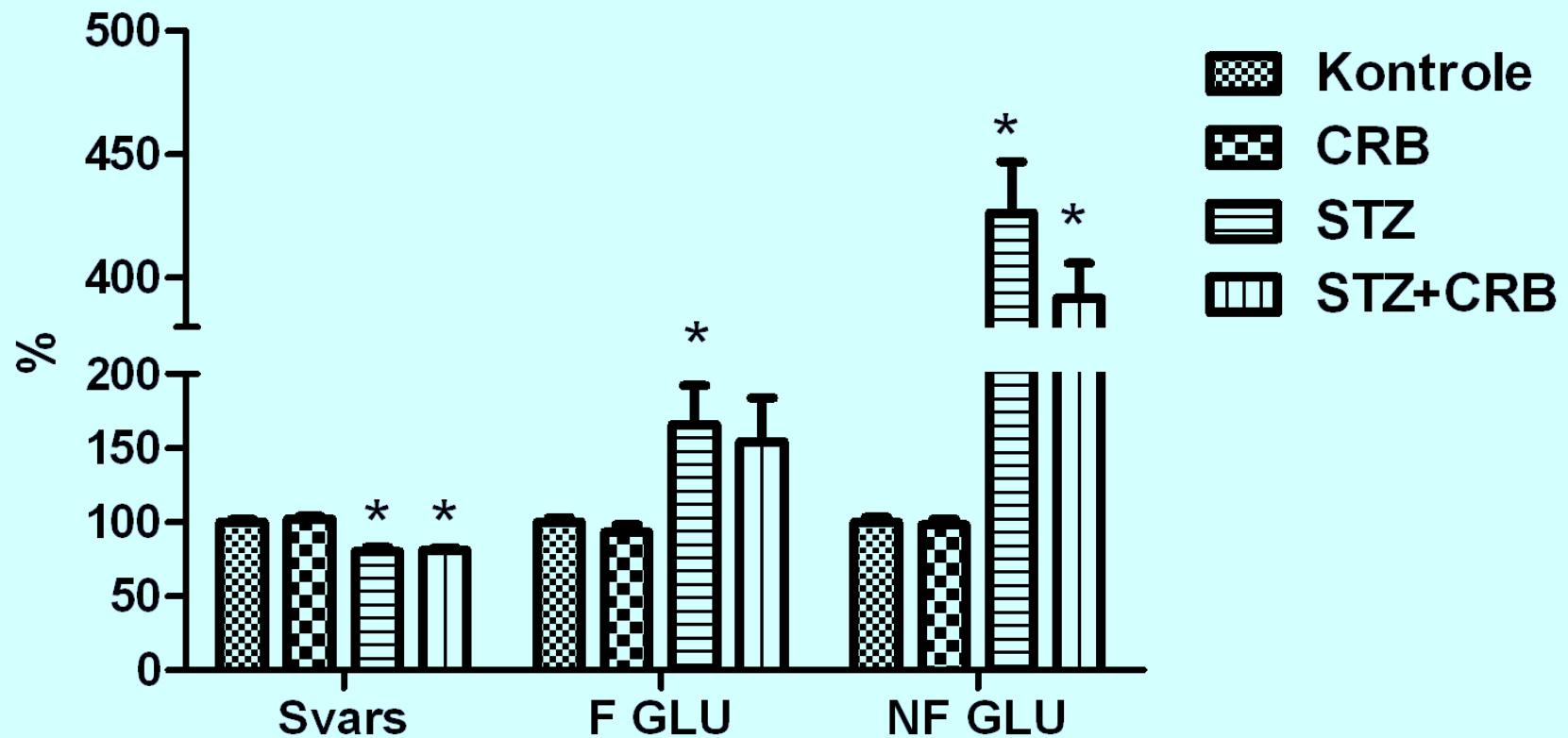
Fe-DETC-NO kompleksu EPR spektrometrija



EPR signals of brain cortex. 1- halothane anaesthesia; 2 - control
H – intensity of the magnetic field; g – g value; I_x – NO height of the third component of the EPR signal (g = 2.031);

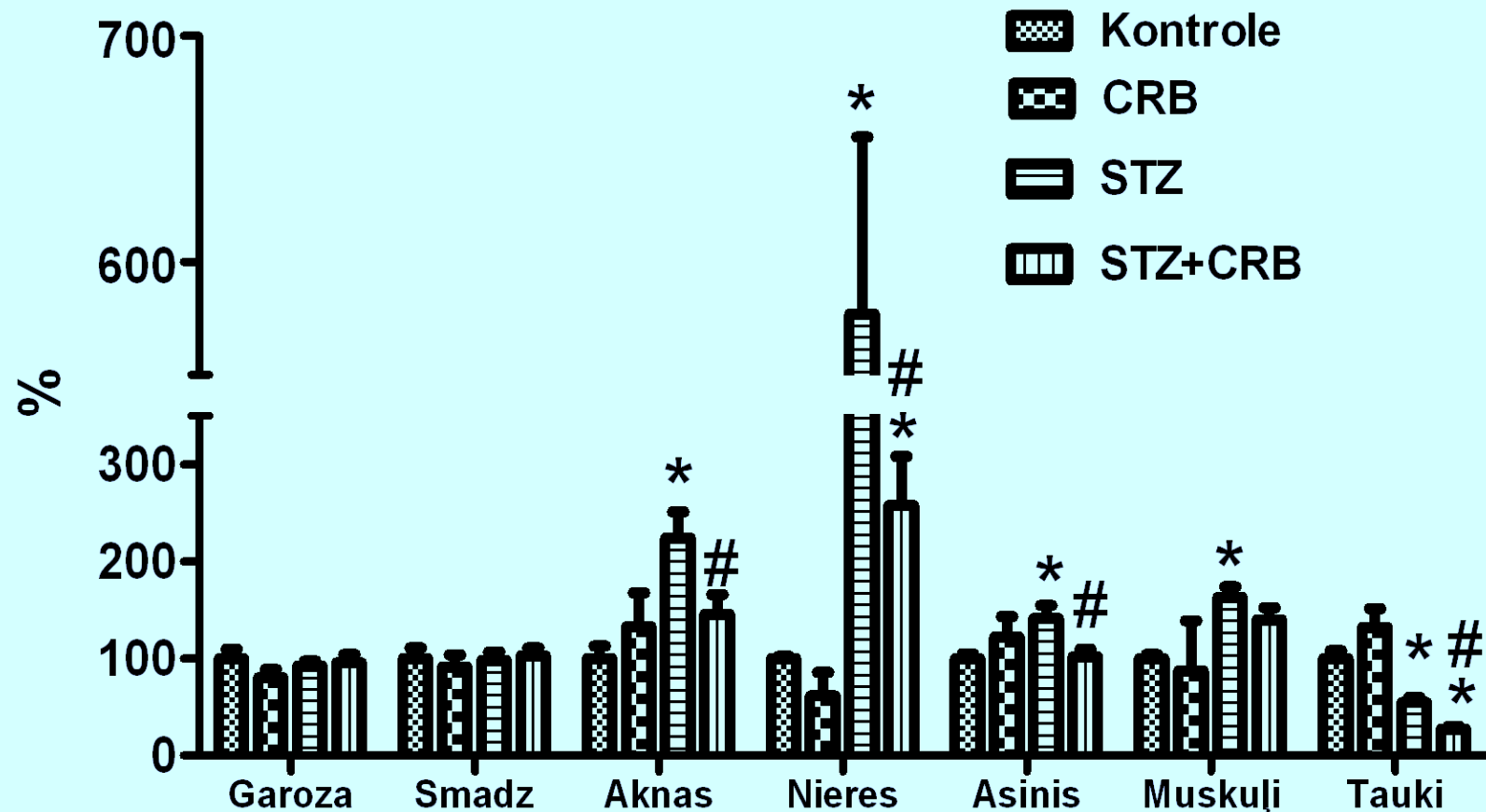


Cerebrokrasta ietekme uz glikozes līmeni diabētiskām žurkām





Cerebrokrasts normalizē NO produkciju diabētisko dzīvnieku nierēs un taukaudos





Publikācijas

- Rostoka E, Baumane L, Isajevs S, Line A, Dzintare M, Svirina D, Sharipova J, Silina K, Kalvinsh I, Sjakste N. Effects of kaempferol and myricetin on inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106(6):461-466.
- E. Rostoka, L. Baumane, S. Isajevs, A. Line, K. Silina, M. Dzintare, D. Svirina, J. Sharipova, I. Kalvinsh and N. Sjakste Effects of indole- 3 carbinol and flavonoids administered separately and in combination on nitric oxide production and iNOS expression in rats. *Chinese Medicine*, 2010, V.1, No 1, P.5-17.
- E. Rostoka, L. Baumane, S. Isajevs, A. Line, K. Silina, M. Dzintare, D. Svirina, J. Sharipova, I. Kalvinsh and N. Sjakste Effects of Lycopene, Indole-3-Carbinol, and Luteolin on Nitric Oxide Production and iNOS Expression Are Organ-Specific in Rats *Arh Hig Rada Toksikol* 2010; 61, No 1, P.275-285.



Iesniegtas publikācijas

- Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N, Grīnvalde D, Sharipova J, Kluša V, Kalvinsh I and Sjakste N Influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model Biochemistry (Moscow) Supplement series B: Biomedical Chemistry, accepted



Darba izpildītāji

LU

S. Isajevs

LUBI

T. Sjakste

O. Sugoka

OSI

E. Rostoka

M. Dzintare

L. Baumanē

J. Sokolovska

J. Šaripova