

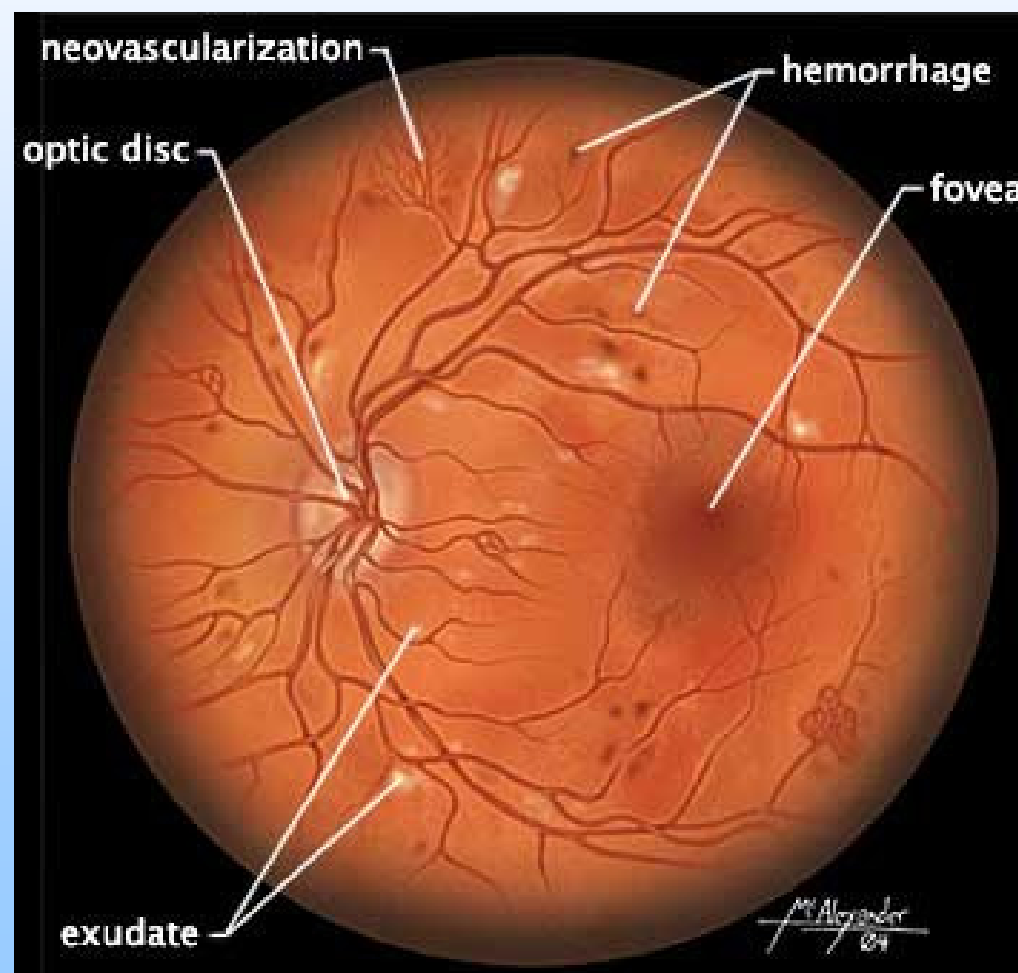
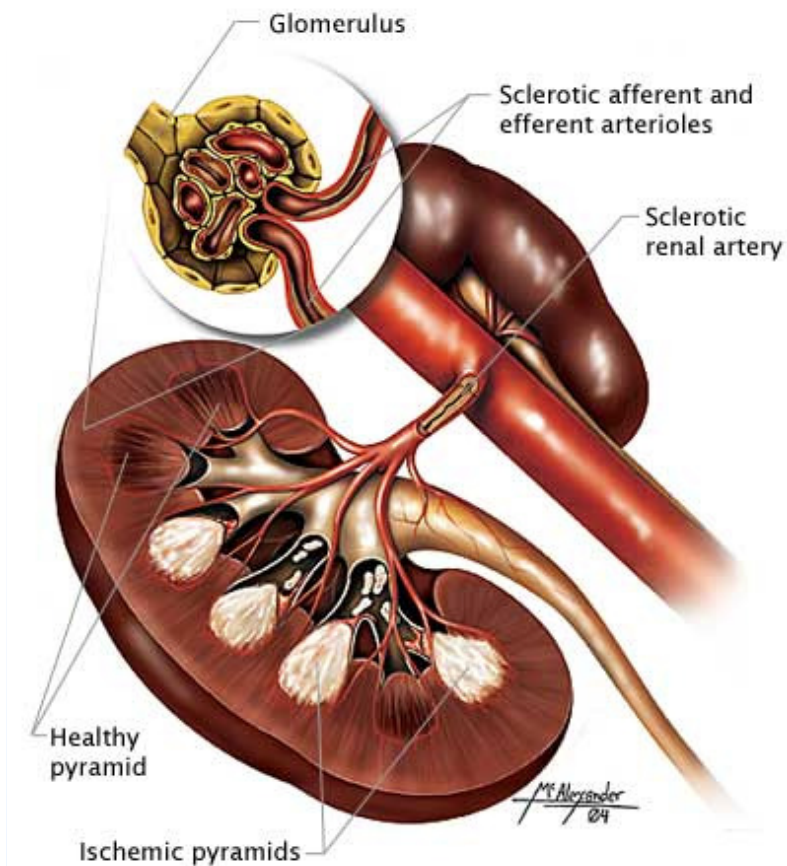


Diabētiskās NO pārprodukcijas
attīstības mehānismi un to koriģēšanas
iespējas

Nikolajs Sjakste

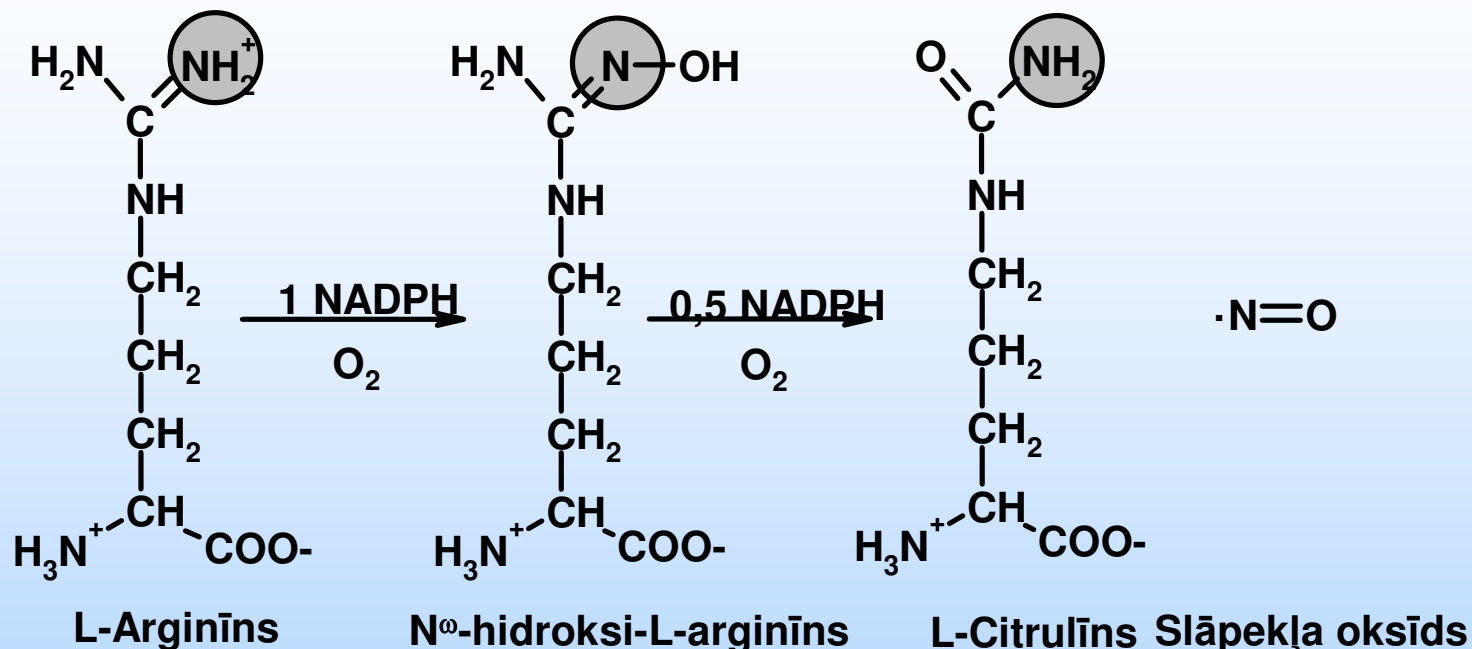


Cukura diabēta komplikācijas





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: neironāla (nNOS), inducējamā (iNOS) un endoteliālā (eNOS)



NO fizioloģiskās funkcijas

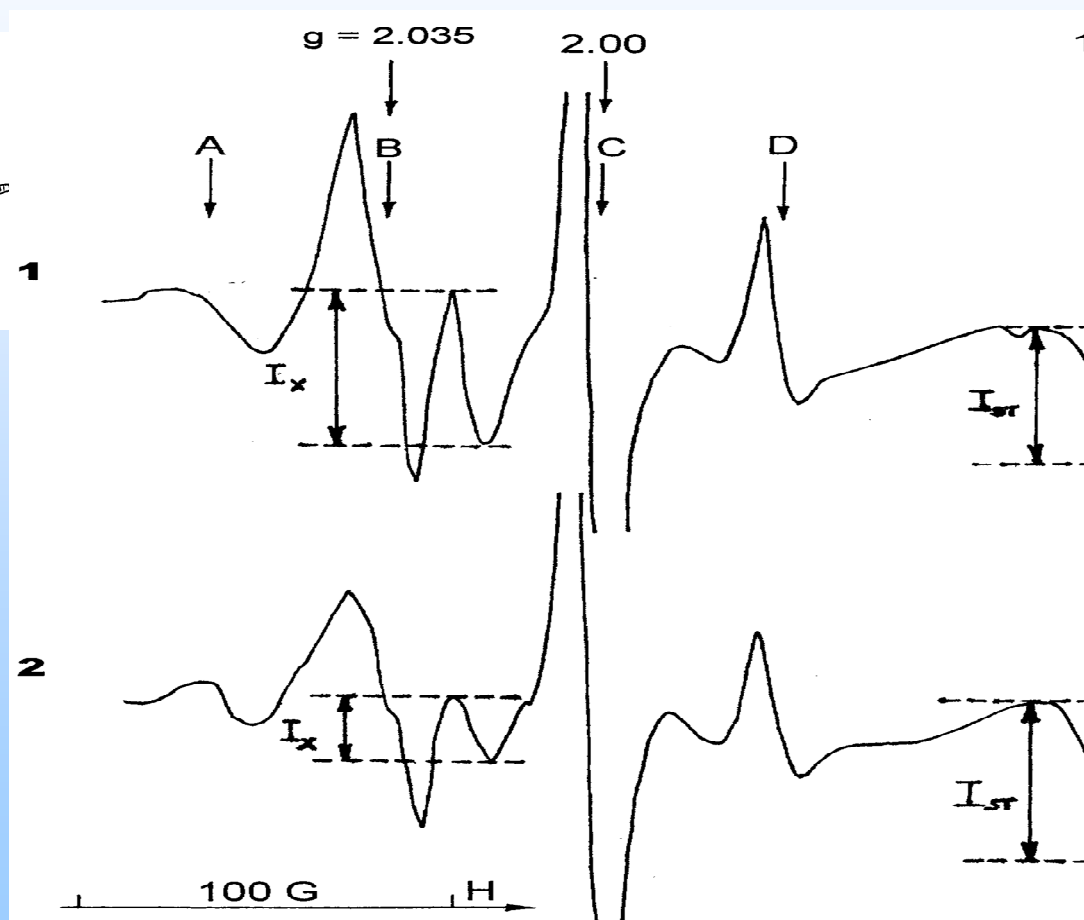
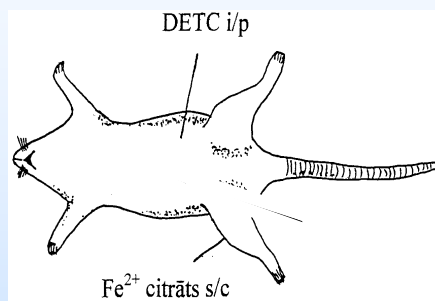
- Vazodilatators sirds asinsvadu sistēmā
- Neurotransmiteris nervu sistēmā
- Gludās muskulatūras atslābināšana
- Vairāku hormonu sintēzes un sekrēcijas regulācija
- Trombocītu aktivitātes regulācija
- Augstās koncentrācijās - piedalās šūnu imunitātes reakcijās
- Piedalās šūnu programmētajā nāvē - apoptozē



NO cukura diabēta patoģenēzē

- NO ir Langerhansa saliņu šūnu bojāejas 1. tipa diabēta slimniekiem galvenais efektors
- 2. tipa diabēta slimniekiem NO ir iesaistīts dažādu komplikāciju patoģenēzē

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);

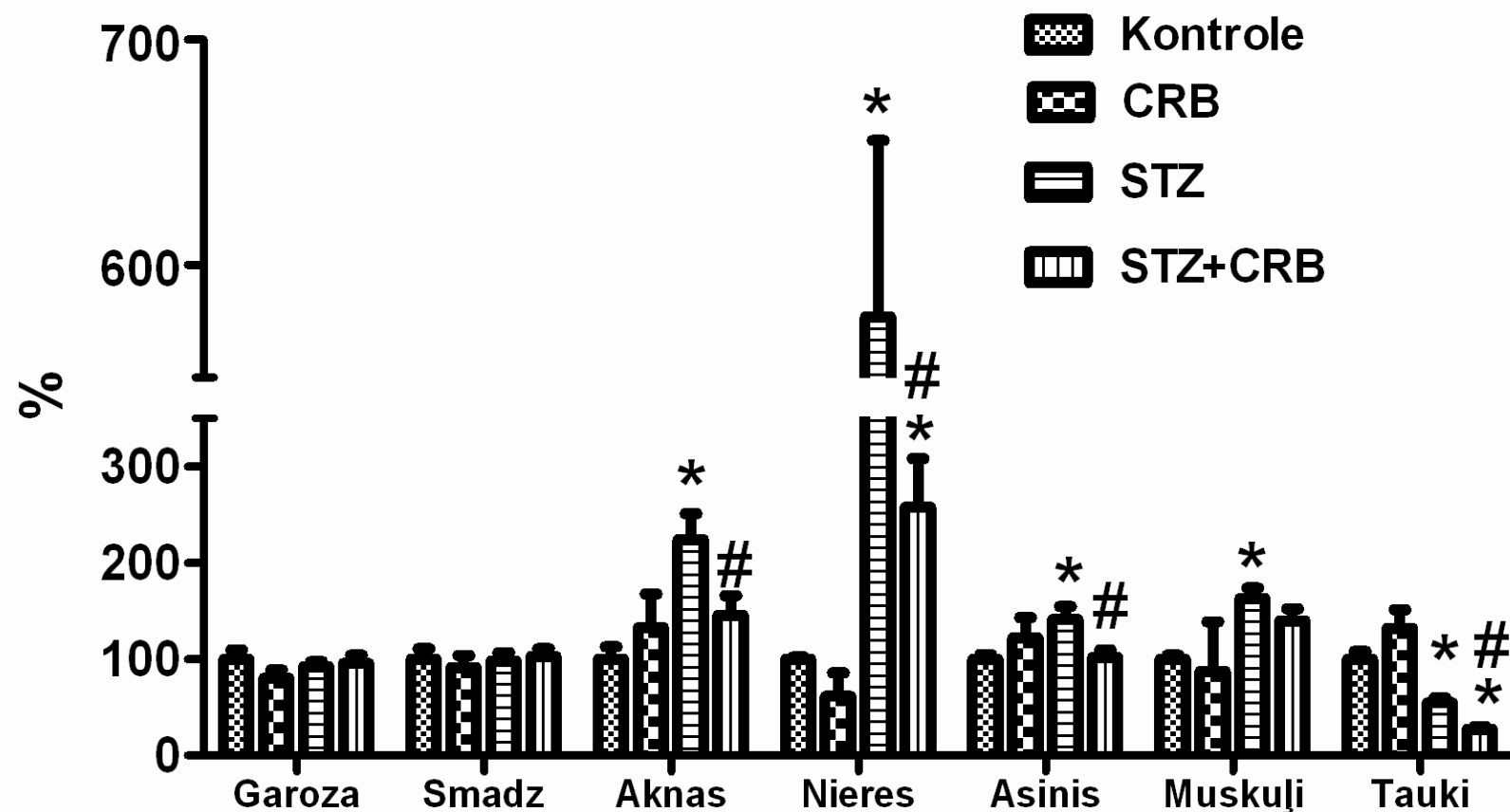


Hipotēze I

- DHP spēj modificēt NO produkciju diabētisko dzīvnieku organismā.



1. rezultāts: cerebrokrasts normalizē NO produkciju diabētisko dzīvnieku nierēs un taukaudos



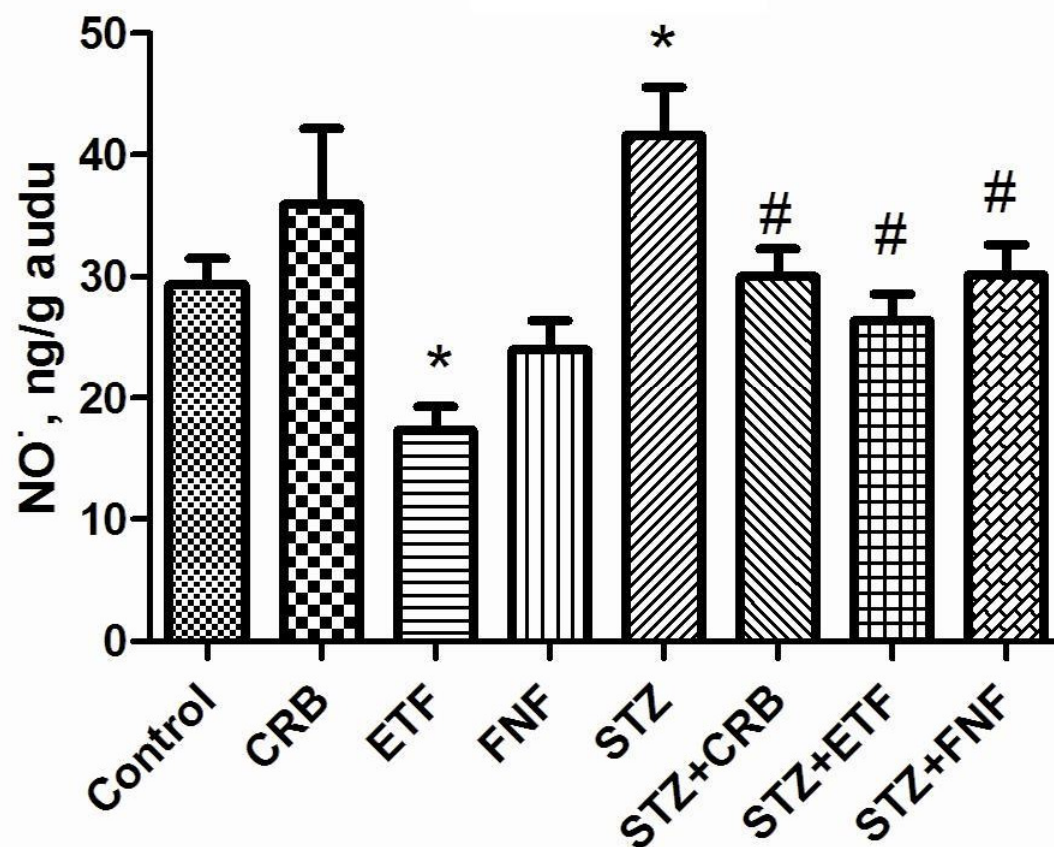


2. gada uzdevumi

- Pārbaudīt etaftorona un fenoftorona un spēju modificēt NO produkciju žurkām ar streptozotocīna diabētu

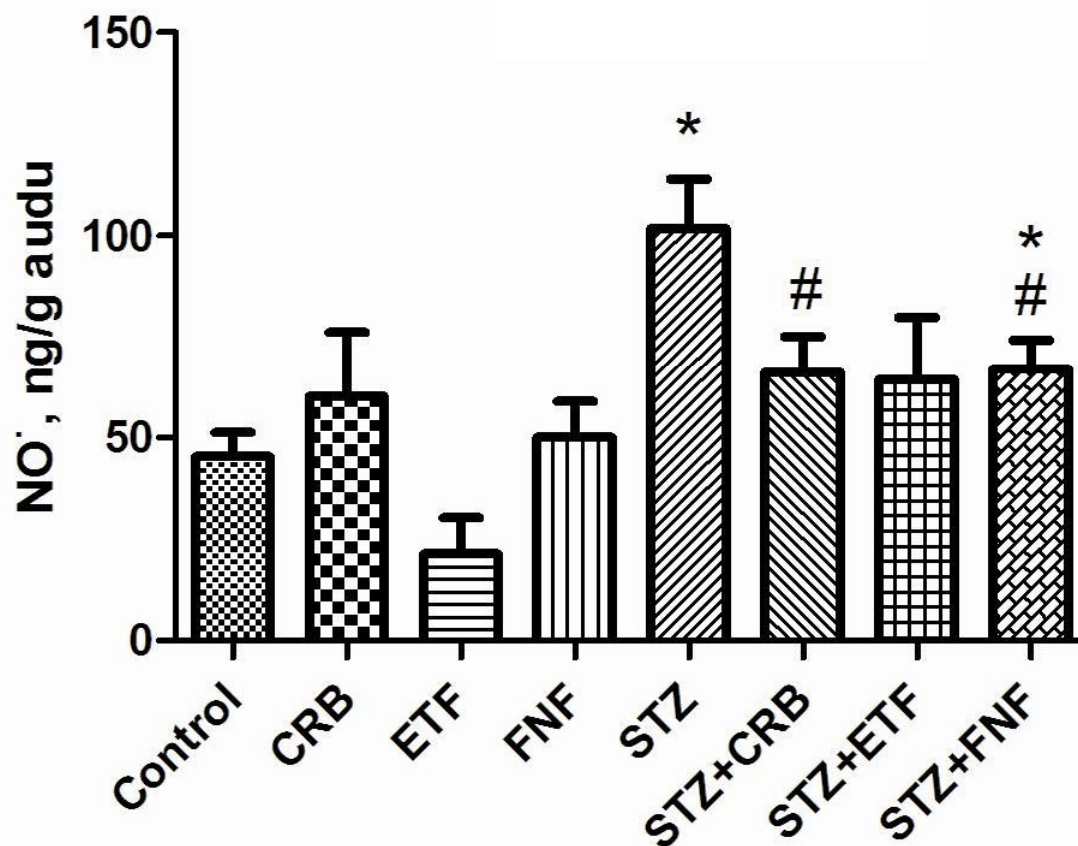


Asinis



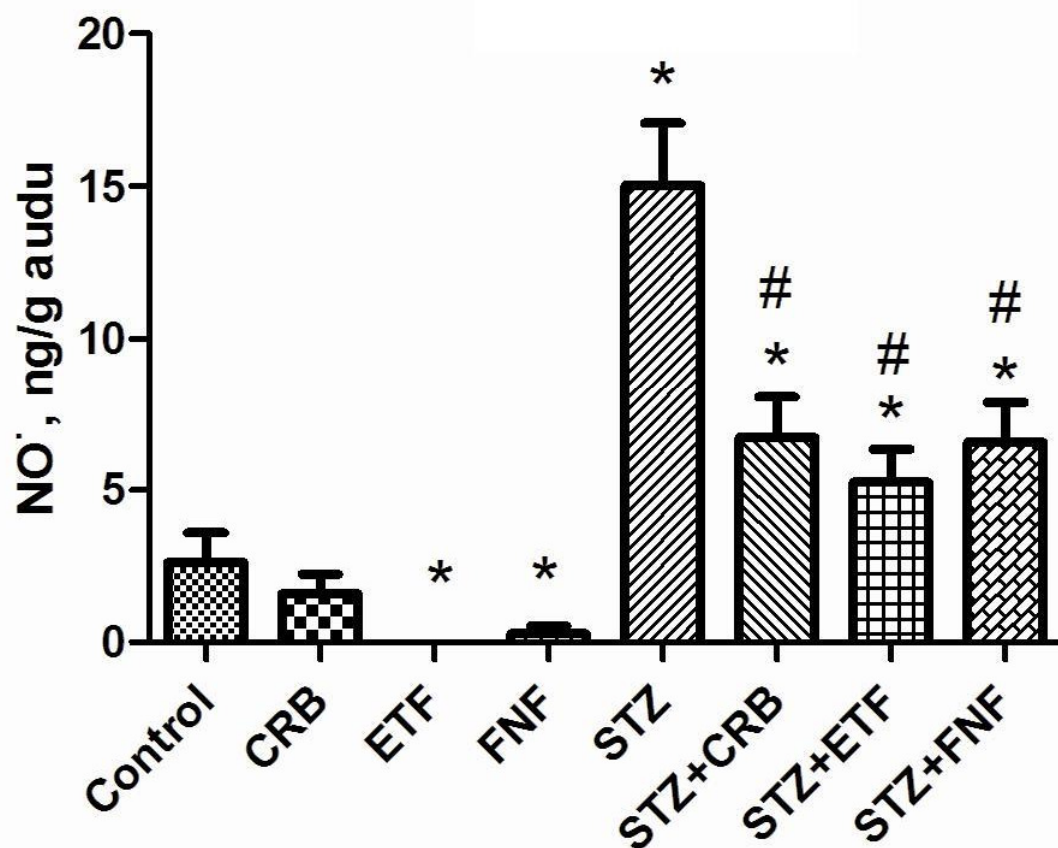


Aknas



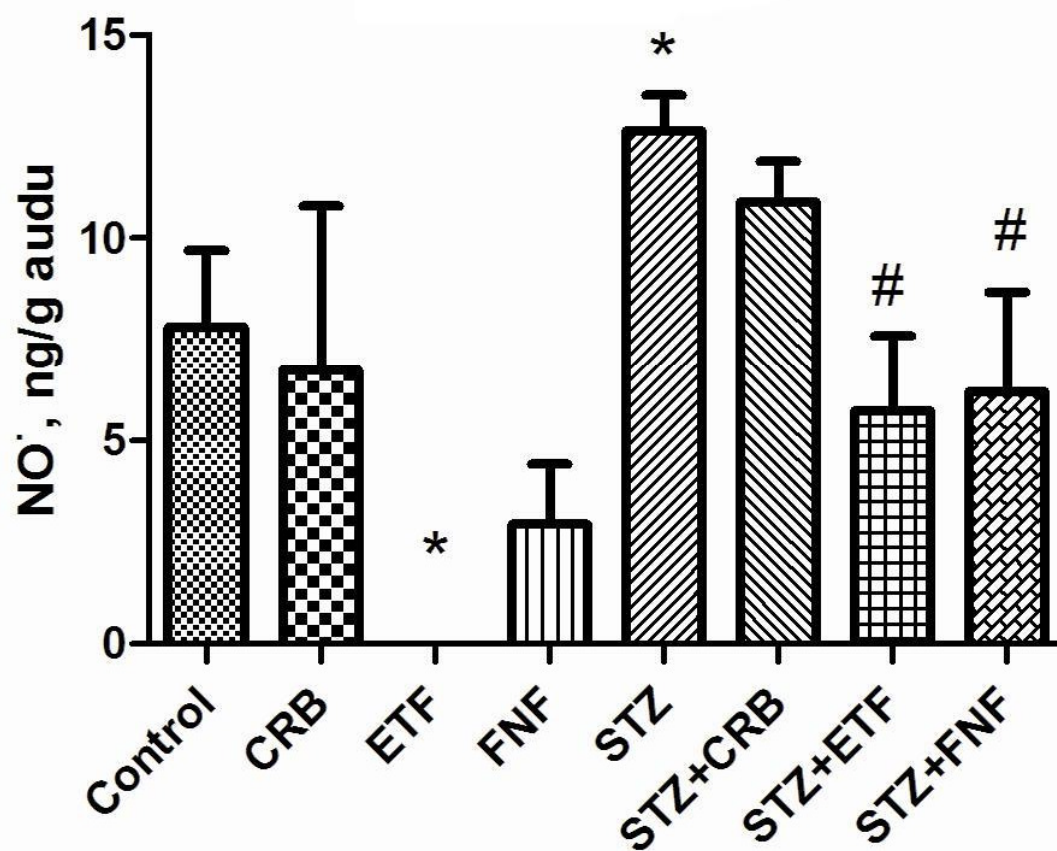


Nieres



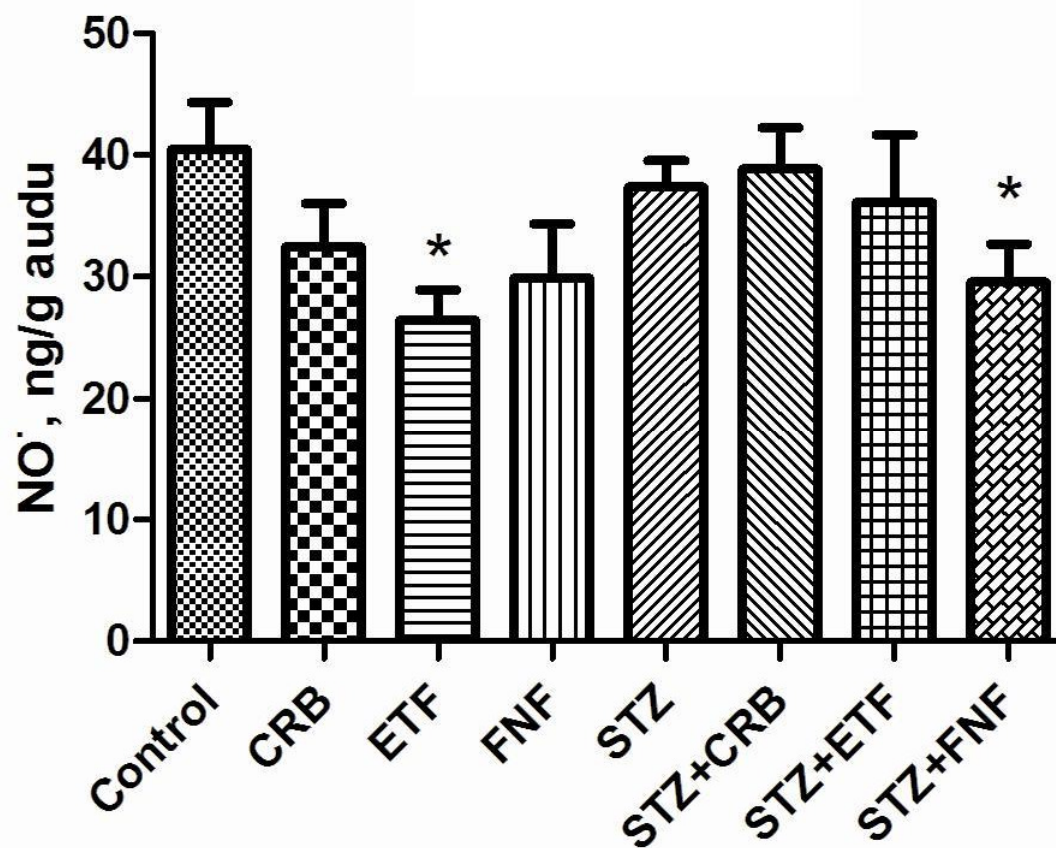


Muskuļaudi



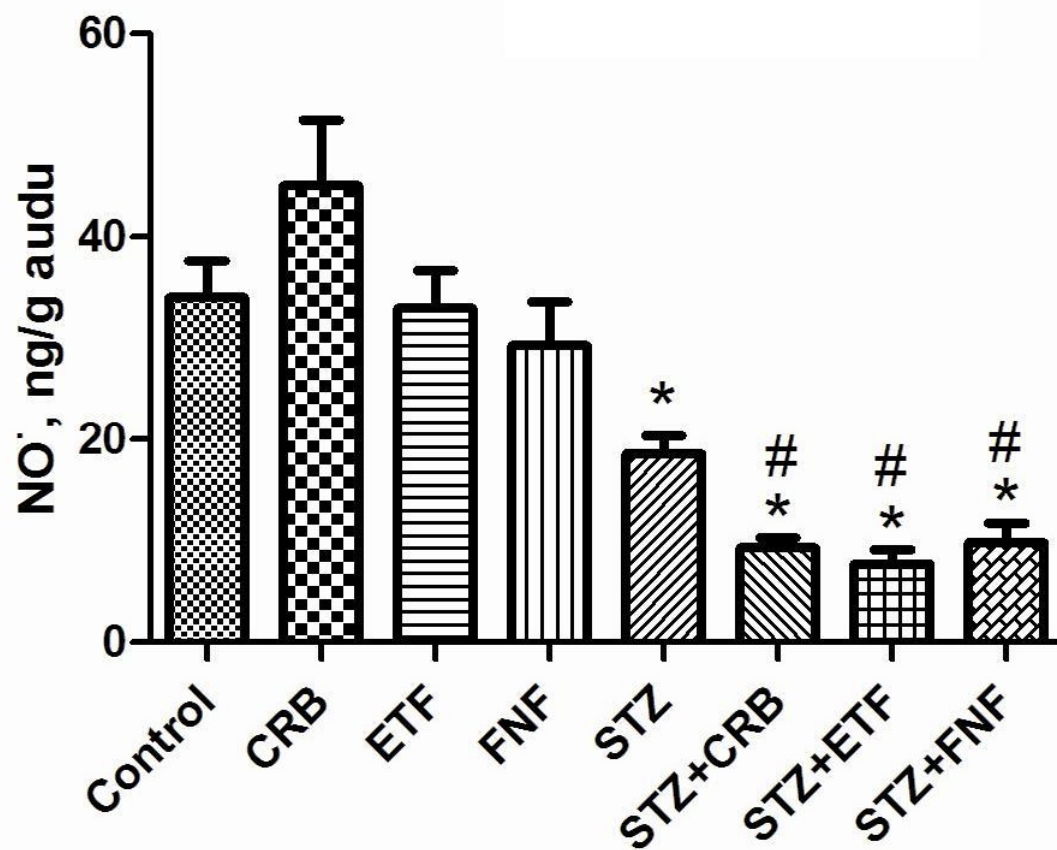


Smadzenes





Taukaudi





2. gada rezultāti

- Etaftorons un fenoftorons spēj samazināt diabētisko NO pārprodukciju
- Visvairāk efekts ir izteikts nierēs



3. gada uzdevumi

- NO pārprodukcijas mehānismu izpēte cukura diabēta modelī izmantojot inhibitoru analīzi.
- Jaunsintezēto dihidropiridīnu ietekmes uz NO produkciju diabētiskām žurkām izpēte.

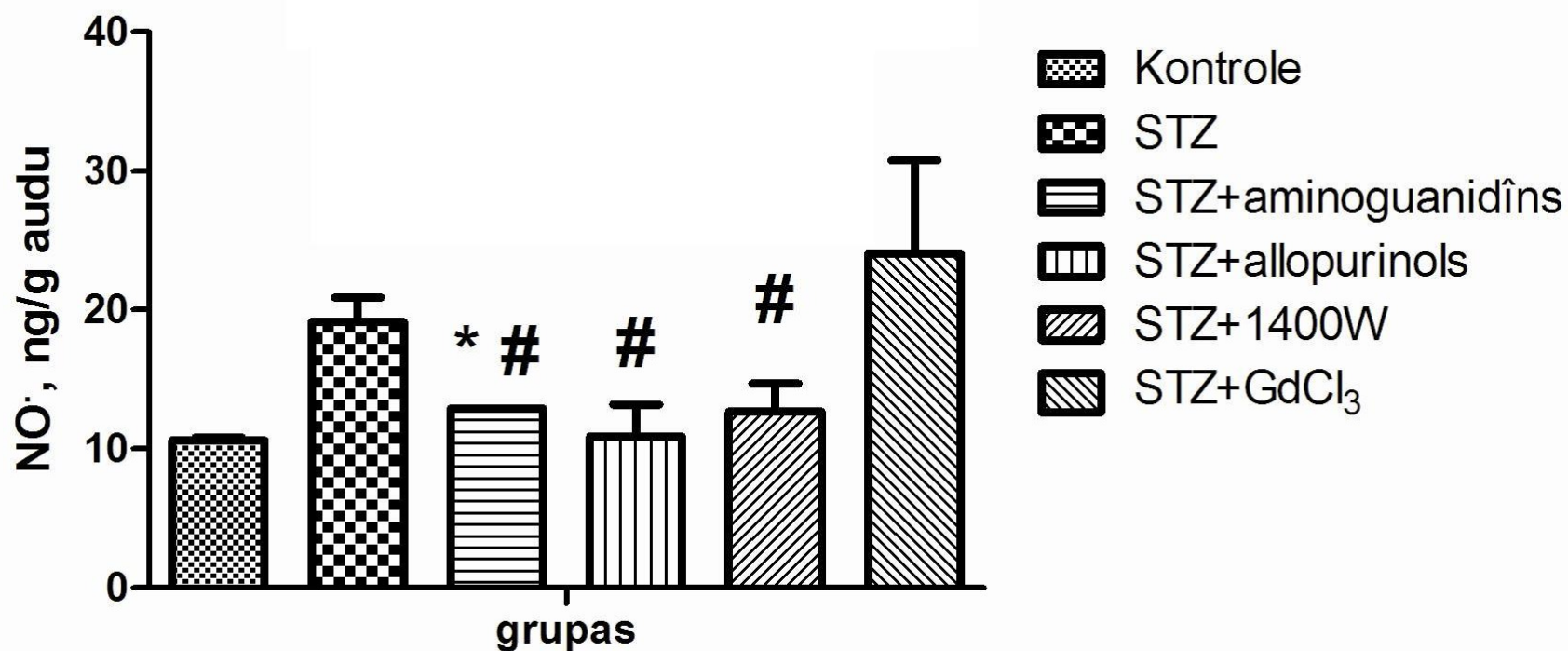


Kas ir inhibitoru analīze?

- Aminoguanidīns – visu NO sintāžu inhibitors
- 1400 W – iNOS specifiskais inhibitors
- Allopurinols – ksantīnoksidāzes inhibitors
- GdCl₃ – fagocītu supresors

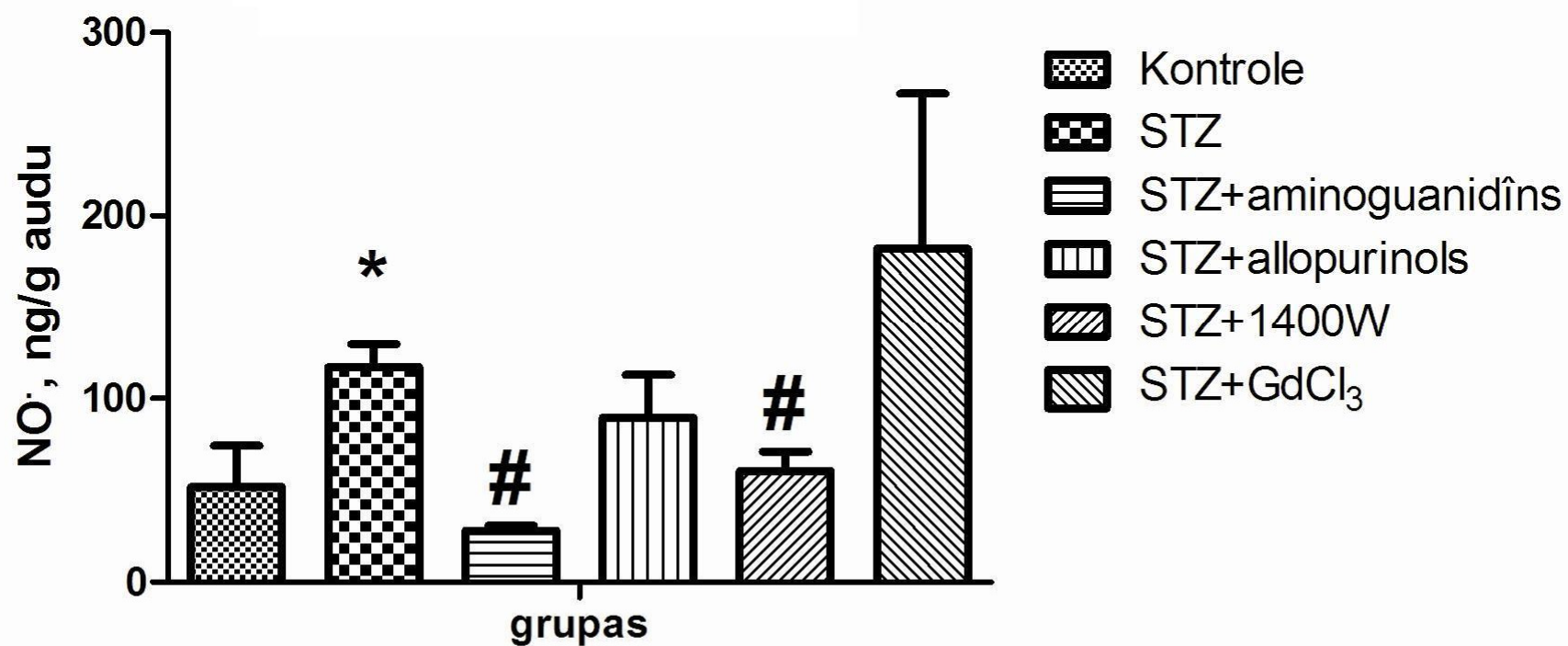


NO koncentrācija muskuļos



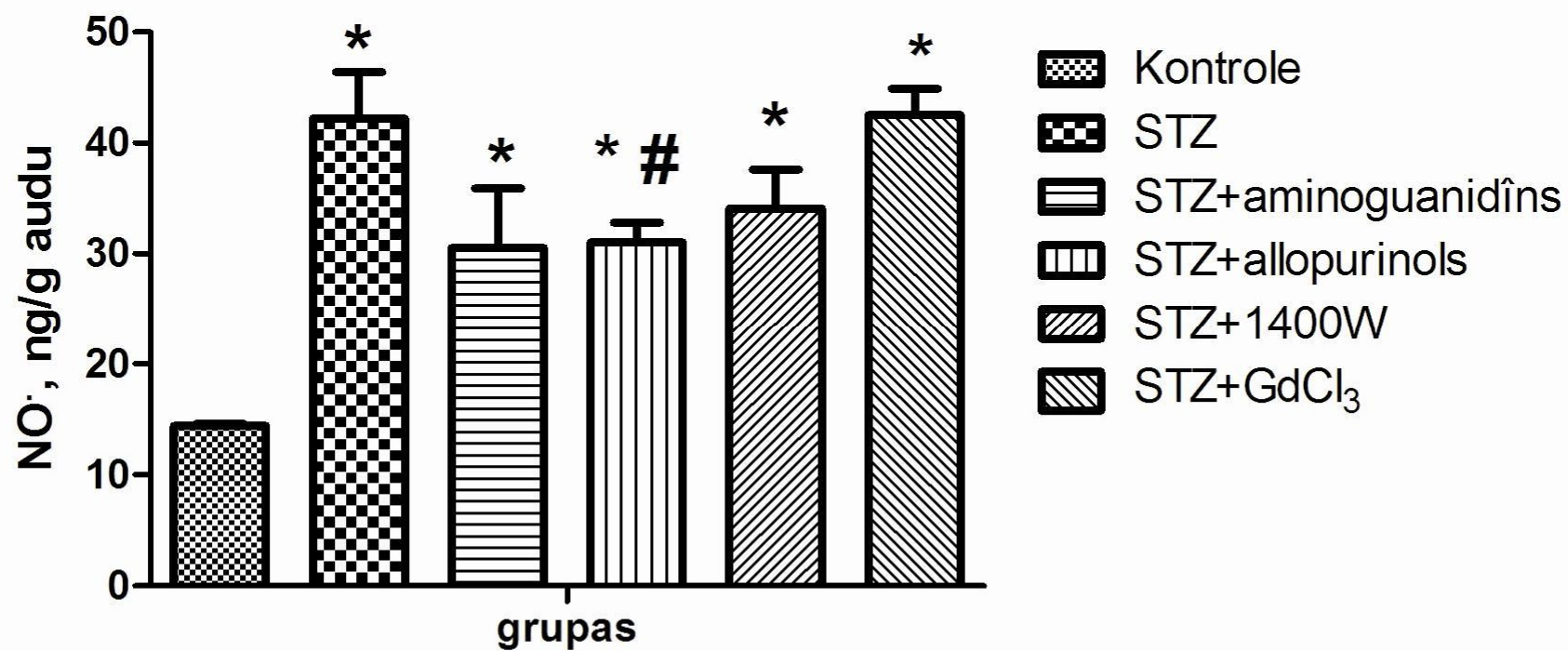


NO koncentrācija aknās



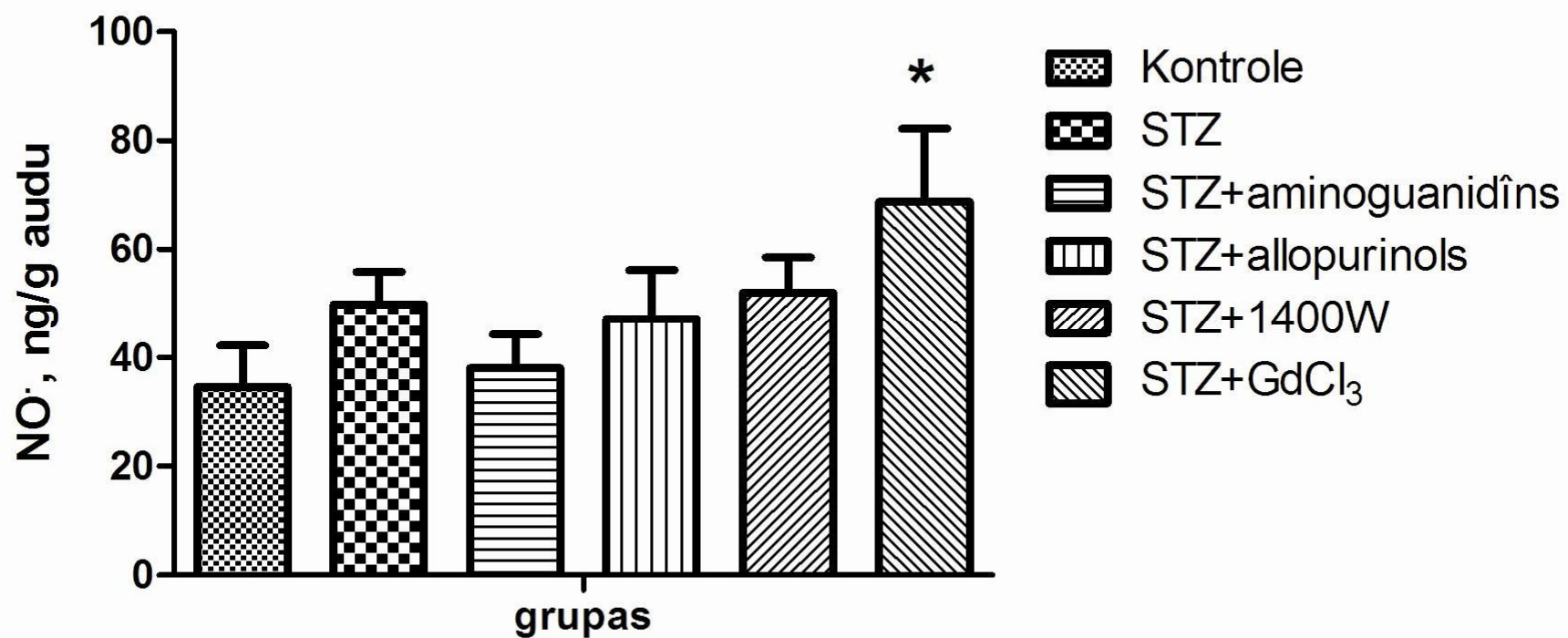


NO koncentrācija aortā



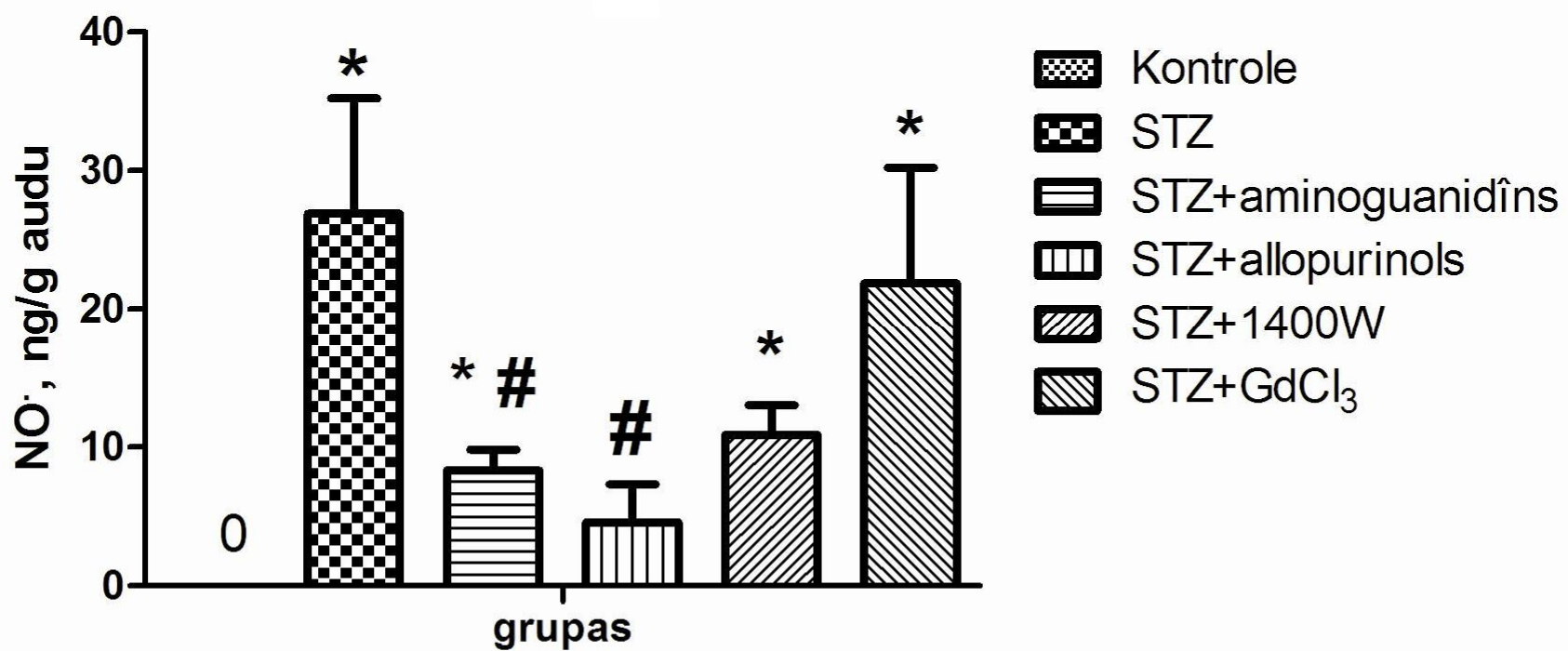


NO koncentrācija asinīs



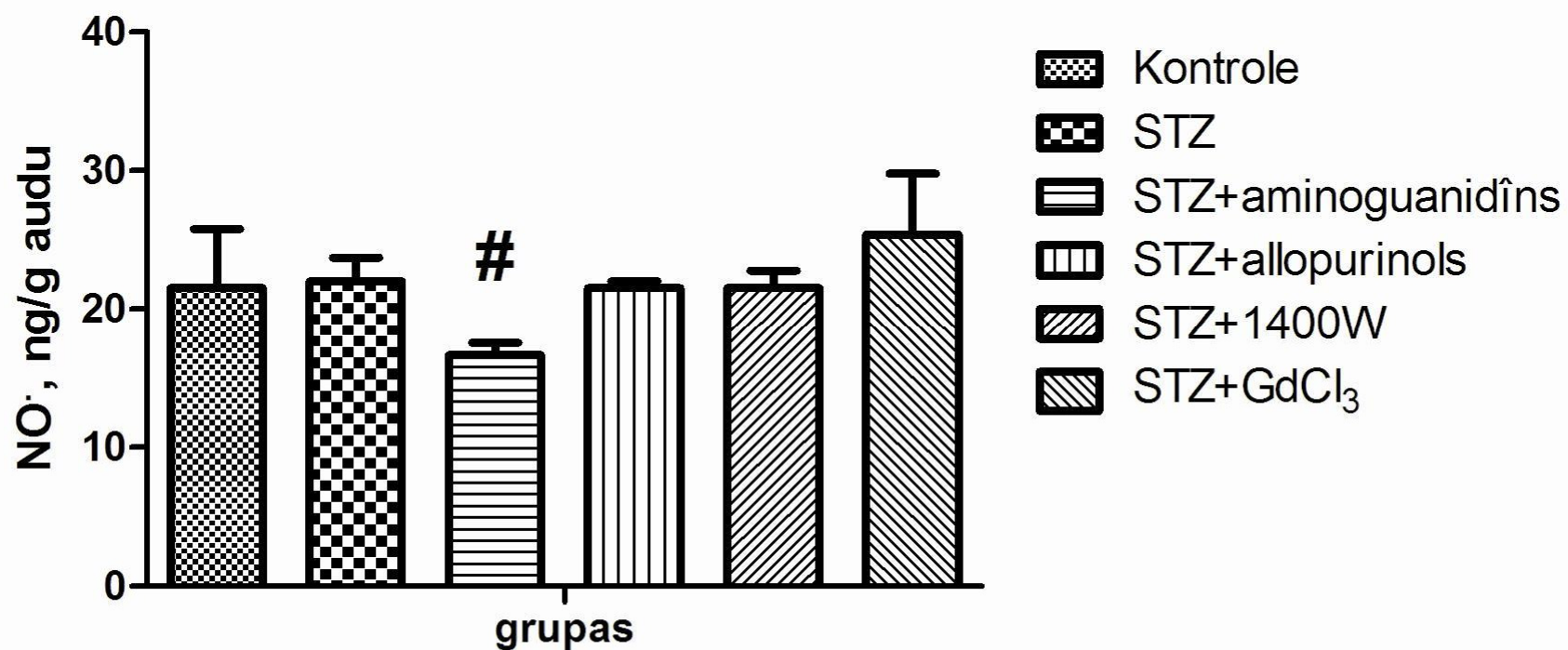


NO koncentrācija nierēs



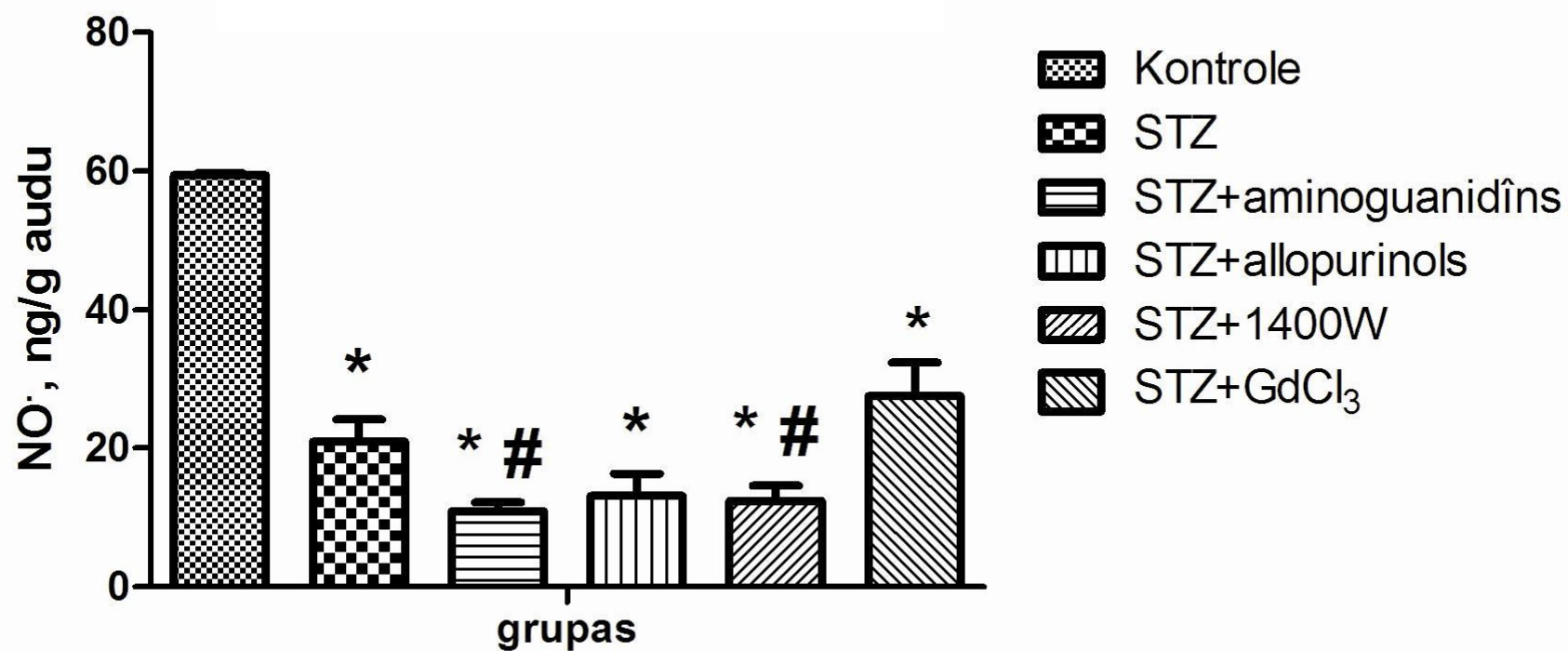


NO koncentrācija smadzenītēs



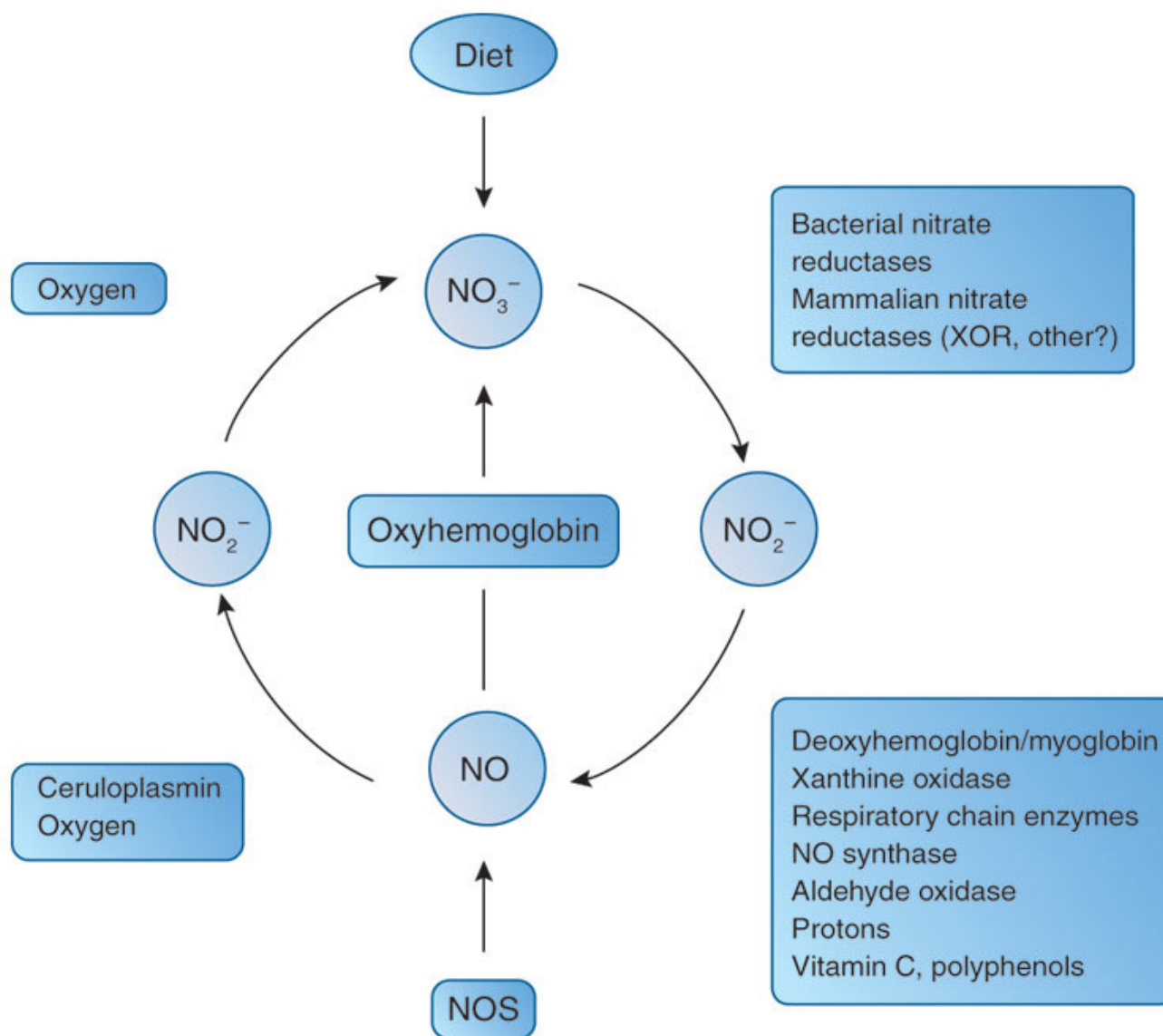


NO koncentrācija taukaudos





- Allopurinols samazina NO produkciju nierēs
- Kāds sakars ir ksantīnoksidāzei un NO





Plāni līdz gada beigām

- Noteikt iNOS, eNOS, XO ekspresijas izmaiņas STZ diabēta modelī
- Noteikt DHP ietekmi uz iNOS, eNOS, XO ekspresijas izmaiņas STZ diabēta modelī
- Pārbaudīt NO₃ ievadīšanas ietekmi uz NO produkciju STZ diabēta modelī un DHP ietekmē
- Izpētīt tiešo mijiedrabības kinētiku starp DHP un NO

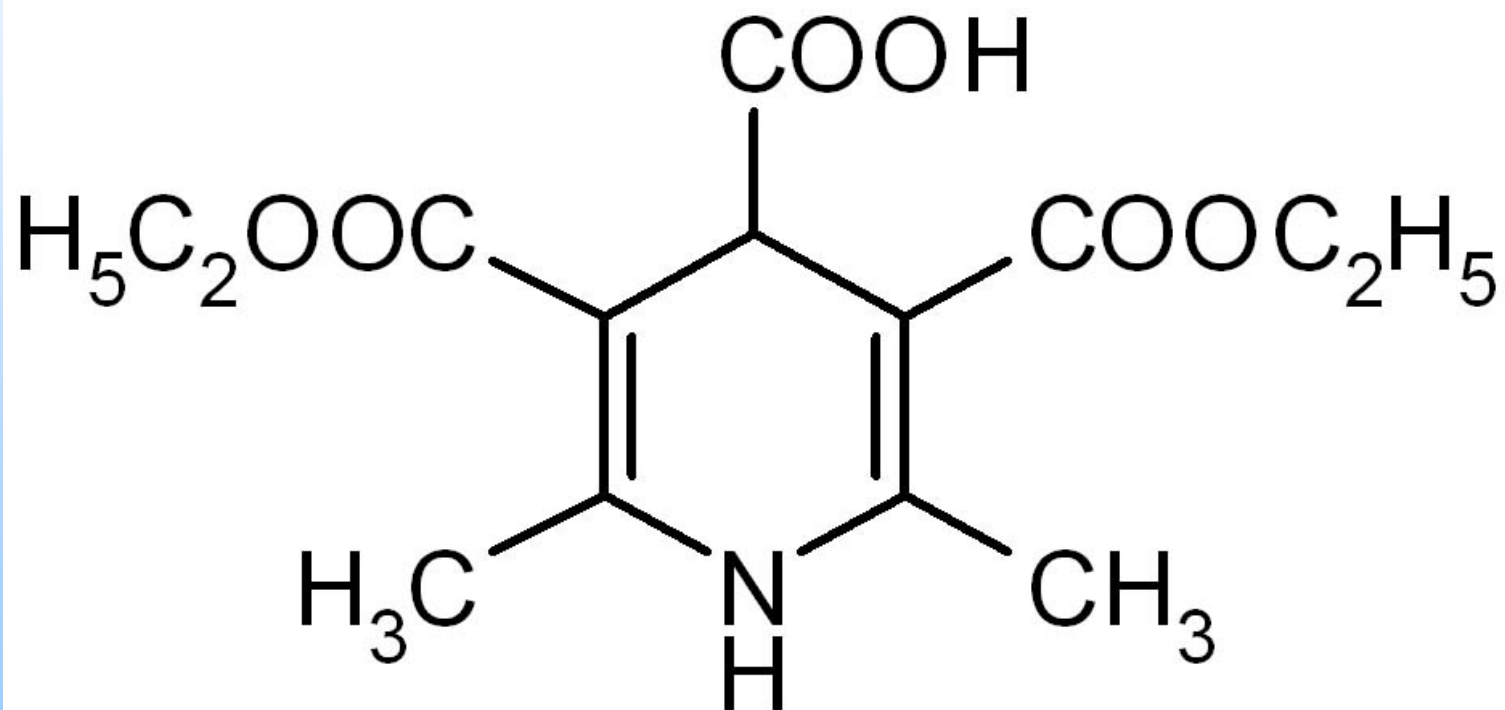


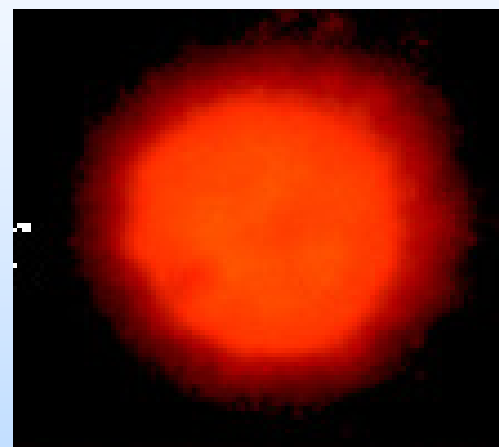
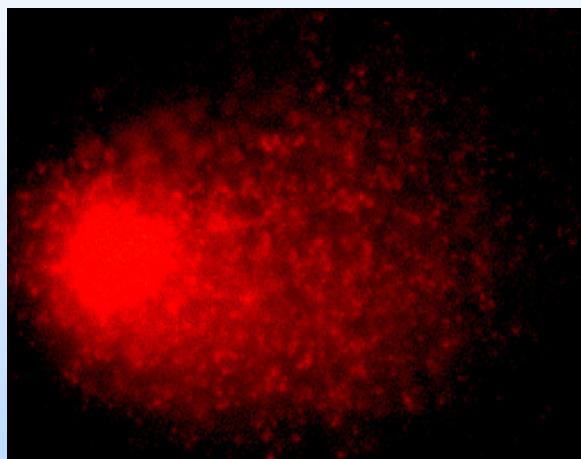
Pārpildīsim plānu!

- Hipotēze ārpus plāna:
- CD komplikācijas izsauc arī oksidatīvie DNS bojājumi
- DNS reparācijas veicināšana kavēs diabēta komplikāciju attīstību
- Ir DHP, kas spēj veicināt DNS reparāciju



AV-153

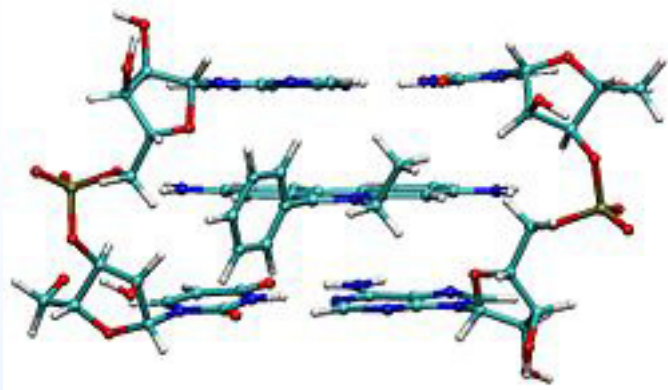




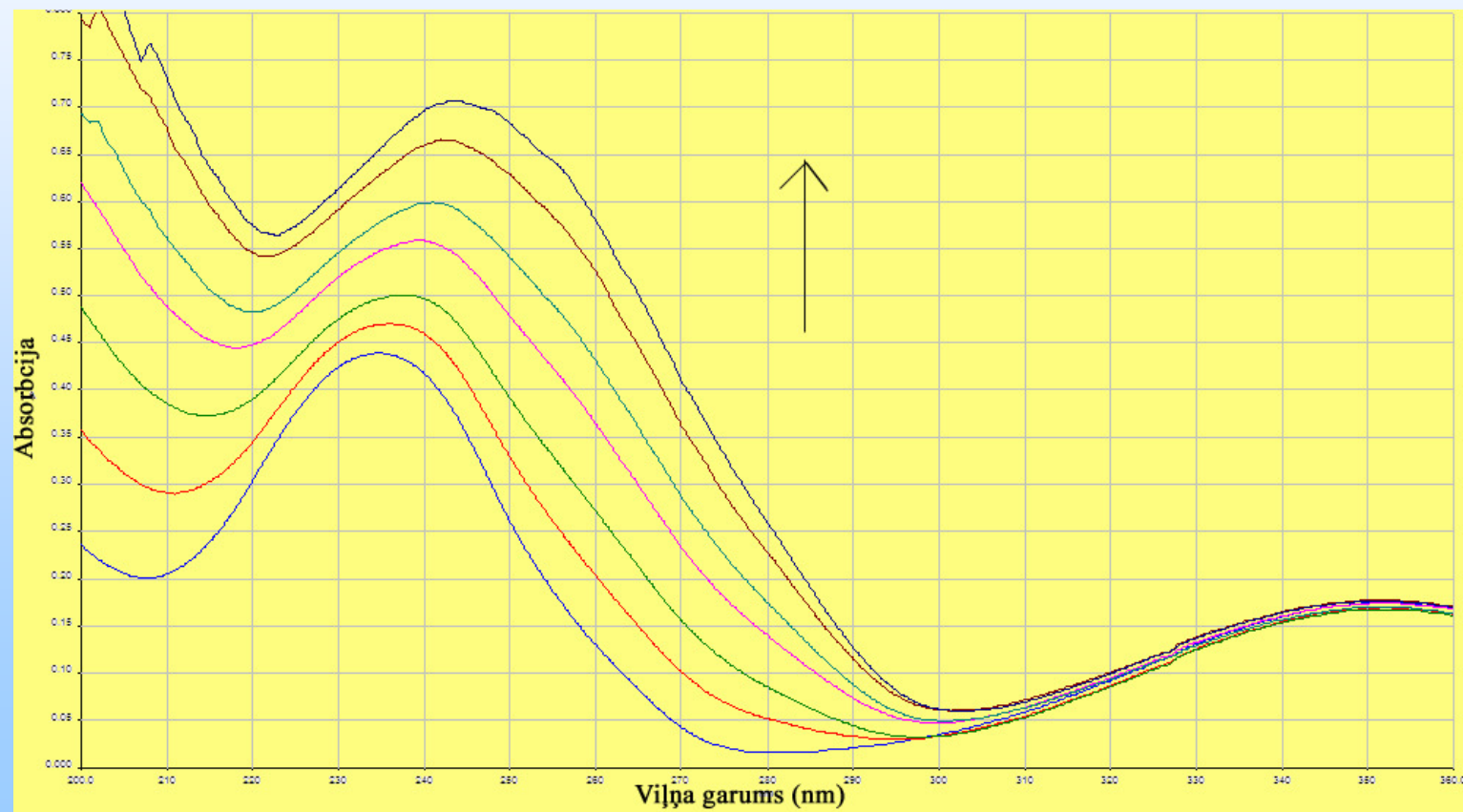


DNA repair efficiency (mean $\pm$ SD, %)

Concentration of AV-153	Endogenous		H ₂ O ₂ (100 μ M) <i>Raji</i>	Radiation (⁶⁰ Co, 2 Gy)		EMS(100 μ M)
	<i>Lymphocytes</i>	<i>HL-60</i>		<i>HL-60</i>	<i>Lymphocytes</i>	<i>Lymphocytes</i>
10 ⁻¹¹ M	2.73	-	3.97	-	-	-
10 ⁻¹⁰ M	28.24	-	7.35	-	-	-
10 ⁻⁹ M	67.36	13.44	37.05	-	-	46.38
10 ⁻⁸ M	52.36	44.01	24.04	13.72	87.17	-
10 ⁻⁷ M	43.77	38.73	14.71	9.69	77.51	31.90
10 ⁻⁶ M	40.38	32.21	3.00	4.63	51.49	-
10 ⁻⁵ M	35.02	25.17	0.73	1.52	2.99	8.17



AV-153 interkalē DNS





Grupa

- J. Sokolovska
- L. Baumanė
- J. Šaripova
- L. Ļauberte
- K. Štēbele
- S. Isajevs
- O. Sugoka
- T. Sjakste



Publikācijas

PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCES. Section B, Vol. 64 (2010), No. 5/6 (670/671), pp. 182–187.
DOI: 10.2478/v10046-011-0002-8

Chinese Medicine, 2010, 1, 5–17

doi:10.4236/cm.2010.11002 Published Online June 2010 (<http://www.SciRP.org/journal/cm>)

Effects of Indole-3-Carbinol and Flavonoids Administered Separately and in Combination on Nitric Oxide Production and iNOS Expression in Rats

Evita Rostoka¹, Larisa Baumanė¹, Sergejs Isajevs², Aija Line³, Karina Silina³, Ma Darja Svirina², Jelena Šaripova¹, Ivars Kalviņš¹, Nikolajs Sjakste¹

¹Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga, Latvia

²Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia

³Latvian Biomedical Research and Study Centre, Riga, Latvia

E-mail: Nikolajs.Sjakste@lu.lv

Received January 20, 2010; revised April 29, 2010; accepted May 10, 2010

MODIFICATIONS OF NITRIC OXIDE PRODUCTION IN RAT TISSUES BY ELLAGIC ACID, IPRIFLAVONE AND RESVERATROL: A COMPARATIVE STUDY

Maija Dzintare, Larisa Baumanė, Dainuvīte Meirena, Jelena Šaripova, Lāsma Ļauberte, Ivars Kalviņš, and Nikolajs Sjakste

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles iela 21, Riga, LV-1006, LATVIA

E-mail: maija.dzintare@gmail.com

Rostoka E, et al. EFFECTS OF NATURAL COMPOUNDS ON NO AND iNOS
in Rat Tissues. *Chinese Medicine* 2010;1:5-17

275

DOI: 10.2478/10004-1254-61-2010-2012

Scientific Paper

ISSN 1990-7508; Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2012, Vol. 6, No. 2, pp. 179–186. © Pleiades Publishing, Ltd., 2012.
Original Russian Text © A.A. J. Sokolovska, J. Rumaks, N. Karajeva, D. Grinvalde, V. Klusa, I. Kalviņš, N. Sjakste, 2012, published in *Biomeditsinskaja Khimija*.

The Influence of Mildronate on Peripheral Neuropathy and Some Characteristics of Glucose and Lipid Metabolism in Rats with the Streptozotocin Model of Diabetes Mellitus

J. Sokolovska^a, J. Rumaks^b, N. Karajeva^b, D. Grinvalde^b, V. Klusa^b, I. Kalviņš^a, and N. Sjakste^{a,b}

^aLatvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles Street 21, Riga, LV1006 Latvia; tel.: +371 67038266; fax: +371 67550338; e-mail: lizsjak@yahoo.com

^bFaculty of Medicine, University of Latvia, Sharlotas Street 1a, Riga, LV1001 Latvia

Received October 21, 2010.

ELLAGIC ACID, IPRIFLAVONE, AND RESVERATROL EFFECTS ON NITRIC OXIDE PRODUCTION AND iNOS EXPRESSION ARE ORGAN-SPECIFIC IN RATS

Sergejs ISAJEVS¹, Larisa BAUMANĒ¹, Aija LINE², Karina SILINA³,
Ma DARJA SVIRINA², Jelena ŠARİPOVA¹, Ivars KALVINŠ¹ and
Nikolajs SJAKSTE^{1,2}

¹Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles iela 21, Riga, LV-1006, Latvia
²Faculty of Medicine, University of Latvia, Sharlotas Street 1a, Riga, LV1001 Latvia
³Latvian Biomedical Research and Study Centre, Riga, Latvia