

Аторвастатин влияет на систему синтеза/деградации анандамида в моторных синапсах мыши

Научный руководитель – Богачева Полина Олеговна

Спесивцев Даниил Сергеевич

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

E-mail: spesivcev2004@mail.ru

Аторвастатин - это лекарственный препарат, снижающий уровень холестерина в организме. Ряд исследований показал негативные побочные эффекты статинов, в том числе в скелетных мышцах и моторных синапсах. Арахидоноилэтаноламид (анандамид, АЭА) является одним из основных эндоканнабиноидов мышечной ткани, связывается с СВ-рецепторами и способен ретроградно регулировать секрецию медиатора. Поскольку синтез эндоканнабиноидов происходит за счет расщепления фосфолипидов клеточных мембран, а статиновые препараты могут влиять на состояние мембран, было важно выяснить, изменяют ли они метаболизм и сигналинг эндоканнабиноидов.

Целью работы являлось изучение эффектов анандамида в моторных синапсах мыши на фоне хронического приема аторвастатина.

Мыши в течение 4 недель получали перорально ДМСО или аторвастатин (10 мг/кг), после на изолированном нервно-мышечном препарате *m. EDL* с помощью стеклянных микроэлектродов регистрировали спонтанные миниатюрные потенциалы концевых пластинок (МПКП). Статистический анализ параметров спонтанной секреции медиатора проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, 2-way ANOVA.

Сперва провели анализ спонтанной синаптической передачи у двух экспериментальных групп животных. У мышей, принимавших аторвастатин, параметры МПКП (амплитуда, частота, время нарастания и время полуспада) не отличались от таковых у мышей, принимавших ДМСО (контроль *n* = 41; ДМСО *n* = 33; аторвастатин *n* = 42), то есть терапия аторвастатином сама по себе не влияет на параметры спонтанной секреции медиатора.

Ранее было показано, что АЭА (10 мкМ) не влияет на спонтанную секрецию медиатора в моторных синапсах *m. EDL*. У мышей, хронически принимавших ДМСО, АЭА также не вызывал эффектов (контроль *n* = 22; инкубация с АЭА 1 час *n* = 17; инкубация с АЭА 2 час *n* = 29). Однако у мышей, принимавших аторвастатин, АЭА начал увеличивать амплитуду МПКП, не влияя на другие параметры спонтанной секреции (контроль *n* = 22; инкубация с АЭА 1 час *n* = 22; инкубация с АЭА 2 час *n* = 22). Было выдвинуто предположение, что под влиянием аторвастатина могли произойти изменения в активности ферментов синтеза и деградации анандамида. Предшественником АЭА является фосфатидилэтаноламин, за счет последовательного превращения с участием ферментов *N*-ацетилтрансферазы и фосфолипазы *D* образуется АЭА, который расщепляется под действием амидгидролазы жирных кислот (ФААН). У мышей, принимавших аторвастатин, ингибитор ФААН, URB597 (1 мкМ), (контроль *n* = 15; инкубация с URB597 1 час *n* = 9; инкубация с URB597 2 час *n* = 13) вызывал увеличение амплитуды МПКП, полностью имитируя эффект АЭА. Это позволяет предположить, что хроническая терапия аторвастатином может приводить к некоторому повышению синтеза эндогенного АЭА. При добавлении экзогенного АЭА или при ингибировании деградации эндогенного АЭА, этот эндоканнабиноид начинает проявлять свои эффекты, не наблюдающиеся в моторных синапсах *m. EDL* обычных мышей.

Такие изменения могут быть направлены на поддержание синаптической передачи и предотвращение снижения работоспособности мышц, что имеет терапевтический потенциал и, безусловно, требует дальнейшего изучения.