ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3 В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Кошелева О.Н., Демьяненко С.В.,
Карантыш Г.В., Менджерицкий А.М.
Кафедра анатомии и физиологии человека,
Ростовский государственный педагогический университет
Ростов-на-Дону, Россия

Сердечно-сосудистые расстройства, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), сопровождаются активацией процесса апоптоза [1,2,6,8].Апоптоз представляет собой контролируемую форму гибели клеток. Одним из ключевых эффекторов апоптоза является каспаза-3 [5,9].

Известно, что активация программированной гибели клетки (ПГК) происходит под влиянием интенсификации свободнорадикальных процессов (СРП). Однако, согласно данным литературы введение инфарцированным крысам ингибитора iNOS способствует снижению активности каспазы-3 в мозге. Одновременно, повышение каспазной активности в крови крыс в отдаленные сроки ИМ сопровождалось понижением некротических процессов в сердце [10]. Таким образом, модуляция каспазной активности может быть перспективным направлением в медицине.

Препараты пептидной природы, обладающие общесистемными и антигипоксическими свойствами, широко используются при различных патологических процессах. В том числе, мощным стресспротекторным действием обладает дельтаран, показавший свою высокую эффективность при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [3,4].

В данной работе проводилось изучение активности каспазы-3 в мозге при моделировании ИМ и возможностей корригирующего влияния дельтараном.

Эксперимент проводили на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Инфаркт миокарда (ИМ) моделировали методом O.Tarnavski et al. путем лигирования коронарной артерии в условиях атропиновой предмедикации перед барбамиловым наркозом [11].

Животные были разделены на X групп: I - контрольная группа (ложнооперированные животные) (n=8); во II-V группах – моделировали ИМ и спустя, соответственно, 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки животных декапитировали (n=32); VI – ложнооперированным животным внутрибрюшинно вводили дельтаран в дозе 12 мкг/100 г массы тела (n=8); в VII-X группах – за 1 час до моделирования инфаркта миокарда животным внутрибрюшинно вводили дельтаран в дозе 12 мкг/100 г массы тела, а через, соответственно, 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки крыс декапитировали (n=32).

Активность каспазы-3 в структурах головного мозга определяли флюориметрическим методом [7].

Согласно полученным результатам, на 1-е сутки ИМ в гемисферах коры и стволовых структурах активность каспазы-3 значительно увеличивается, соответственно, на +171% ($p<0,01$) и +341% ($p<0,01$) по сравнению с контрольным значениями (табл.1).

На 3-и сутки после лигирования коронарной артерии активность каспазы-3 возросла в коре больших полушарий на +51% ($p<0,05$), а в стволовых структурах на +136% ($p<0,01$) относительно контроля. По сравнению со II группой животных происходило снижение каспазной активности как в гемисферах коры так и в стволовых структурах, соответственно, на -44% ($p<0,05$) и -47% ($p<0,05$).

В мозге животных IV и V групп активность каспазы-3 не изменялась по сравнению с I группой. Относительно III группы в гемисферах коры и стволовых структурах животных на 7-е сутки ИМ наблюдалось понижение активности каспазы-3 на -36% ($p<0,05$) и -52% ($p<0,05$).

Таким образом, спустя сутки после моделирования ИМ происходит возрастание каспазной активности в мозге, с последующим снижением на 7-14-е сутки.

Таблица 1 Активность каспазы-3 в мозге крыс (пмоль/мин/мг.белка) (M ± m)

Группы животных	Кора больших полушарий	Стволовые структуры
I группа Котроль, ложнооперированные	3,6 ± 0,23	2,85 ± 0,16
II группа 1 сутки инфаркта	9,75 ± 0,51*	12,58 ± 0,63*
III группа 3 сутки инфаркта	5,43 ± 0,25*	6,72 ± 0,32*
IV группа 7 сутки инфаркта	3,48 ± 0,16	3,21 ± 0,17
V группа 14 сутки инфаркта	3,36 ± 0,17	3,03 ± 0,14
VI группа Ложная операция +Дельтаран	3,92 ± 0,21	4,6 ± 0,25*
VII группа Дельтаран + 1 сутки инфаркта	4,36 ± 0,22*	4,52 ± 0,20*
VIII группа Дельтаран + 3 сутки инфаркта	9,06 ± 0,46*	5,91 ± 0,31*
IX группа Дельтаран + 7 сутки инфаркта	9,61 ± 0,43*	5,3 ± 0,26*
X группа Дельтаран + 14 сутки инфаркта	6,36 ± 0,28*	4,11 ± 0,26*

Условные обозначения: * – достоверные отличия относительно контроля

Введение дельтарана ложнооперированным животным привело к повышению каспазной активности в стволовых структурах на +61% (p<0,05) относительно контроля, в то же время достоверных изменений каспазной активности в коре больших полушарий не отмечалось.

В гемисферах коры и стволовых структурах VII группы животных произошло увеличение активности фермента на +21% (p<0,05) и +59% (p<0,05) относительно контрольных значений, а по сравнению со II группой – уменьшение – на -55% (p<0,05) и -64% (p<0,05).

На 3-и сутки после инфарцирования в условиях предварительного введения дельтарана в коре больших полушарий и стволовых структурах было отмечено повышение каспазной активности на +152% (p<0,01) и +107% (p<0,05) относительно контроля и на +108% (p<0,05) и 31% (p<0,05) по сравнению с VII группой. При сравнении с III группой предварительное введение препарата способствовало возрастанию активности каспазы-3 в коре больших полушарий на +67% (p<0,05).

На 7-е сутки в условиях предварительного введения дельтарана в гемисфере коры и стволовых структурах активность каспазы-3 повысилась на +167% (p<0,01) и +86% (p<0,05) по сравнению с контрольными значениями. По сравнению с IV группой активность фермента возросла в гемисфере коры и стволовых структурах на +176% (p<0,01) и +65% (p<0,05).

На 14-е сутки ИМ с предварительным введением дельтарана в гемисфере коры и стволовых структурах каспазная активность возросла на +77% (p<0,05) и +44% (p<0,05) по сравнению с контрольными значениями, а относительно IX группы активность фермента понизилась на -34% (p<0,05) в коре больших полушарий и на -23% (p<0,05) - в стволовых структурах. При сравнении с V группой активность каспазы-3 в гемисфере коры и стволовых структурах возросла на +89% (p<0,05) и +36% (p<0,05).

Следовательно, дельтаран предупреждает значительную активацию каспазы-3 в мозге на 1-3-и сутки ИМ. Особенностью эффектов препарата является увеличение активности данного фермента, начиная с 3-х суток, преимущественно в коре больших полушарий, что косвенно свидетельствует об активации процесса апоптоза в гемисфере коры в отдаленные сроки ИМ, в отличие от инфарцированных животных без предварительного введения дельтарана.

Тогда как в стволовых структурах дельтаран снижает стимулированное ИМ возрастание активности фермента на 1-е сутки, а в подострый период (7 суток после моделирования ИМ) и период рубцевания (14 суток после моделирования ИМ) некоторое повышение каспазной активности может выступать в качестве компенсаторного механизма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Залесский В.Н., Стаднюк Л.А., Великая Н.В. // Журн. АМН Украины. – 2003. – Т.9, №4. – С.699–712.

2. Залесский В.Н., Гавриленко Т.П. // Врач. дело. – 2002. – №1. – С. 8–15.
3. Ульянинский Л.С., Архангельская М.И., Звягинцева М.А. и др. Экспериментальная и прикладная физиология. Психоэмоциональный стресс. Труды научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии. – 1992. - Т.1. - С. 86-102.
4. Ульянинский Л.С., Иванов В.Т., Михалева И.И. //Космическая биология и авиакосмическая медицина.- 1990. - №3. - С. 23-28.
5. Фильченков А.А. // Биохимия. – 2003. – Т. 68, вып. 4. – С. 453–466.
6. Цыпленкова В.Г., Бескровнова Н.Н. // Арх. патол. – 1996. – Т.58, № 5. – С. 71-74.
7. Яковлев А.А., Перегуд Д.И., Павлова Т.В., Гуляева Н.В. // Нейрохимия. – 2004. – Т. 21, №1. – С. 58–67.
8. Ярилин А.А. // Актуальные проблемы патофизиологии. – М.: Медицина, 2001. – С. 13-56.
9. Degterev A., Boyce M., Yuan J. // Oncogen. – 2003. – Vol. 22. – P. 8543-8567.
10. Ivanchenko D.N., Katelnitskaya L.I., Demjanenko S.V., Karantysh G.V. // Materials of the 8-th World Congress of International Society For Adaptive medicine. – Moscow, 2006. – 228p. – P. 112-113.
11. Tarnavski O., McMullen J.R., Schinke M et al. // Physiol. Genomics. – 2004. – Vol. 16. – P. 349-360.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТОКСИКОЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Кузьмичева Л.В., Романова Е.В., Борченко Р. В., Ушенина М.И., Макогон И.П.
Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия

Под эндогенной интоксикацией, понимают комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов. Эндогенная интоксикация, сопровождает заболевания и осложнения, связанные с повышенным распадом тканей, усиленными процессами катаболизма, в результате происходит нарушение микроциркуляции, с поражением клеток и систем органов.

Обследована кровь доноров и больных с различными эпителиальными новообразованиями (рак легких и рак молочных желез) при поступлении на стационарное лечение. В сыворотке крови определяли интегральные показатели, адекватно отражающие тяжесть эндогенной интоксикации: перекисное окисление липидов (определение образования малонового альдегида с ТБК) (Конюхова С. Г., 1989), активность каталазы (Королюк М. А. и соав., 1988), молекулы средней массы (МСМ) (Чиркин А. А., 2002), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) (Чиркин А. А., 2002).

Как показали наши исследования, содержание МДА в сыворотке больных обеих групп превышает контрольный уровень в 1,7–1,8 раза. Нарушение равновесия в сторону избыточного образования продуктов ПОЛ, в том числе малонового диальдегида, приводит к развитию деструктивных процессов в ткани и эндотоксикоза.

Активность каталазы повышается в 2,6 раза у больных с новообразованиями легких, а у больных с новообразованиями молочных желез незначительно снижается по сравнению с контрольными значениями.

Индекс интоксикации, определяемый по соотношению $МСМ_{280}/МСМ_{254}$ составляет у больных с легочной патологией 1,9 и 1,8 у больных с опухолями молочных желез, что превышает контрольные значения на 35–45 %. Молекулы средней массы действуют как вторичные эндотоксины, оказывая ингибирующее действие на целый ряд метаболических процессов: дыхание митохондрий; синтез гемоглобина; активность лактатдегидрогеназы; вызывают иммунотоксические реакции; нарушают микроциркуляцию и лимфодинамику в сосудах.

Содержание ЦИК превышает нормальные значения у больных с новообразованиями легких и молочных желез соответственно в 2,3 и 5,3 раза по сравнению с контролем. Повышенное содержание ЦИК возможно связано с большим количеством эндогенных антигенов (клеточные антигены, возникающие в результате мутационных процессов в организме) и экзогенных антигенов. Иммунные комплексы циркулируя в периферической крови, обуславливают напряженную работу иммунной системы, нарушают нормальное кровоснабжение, закупоривая просвет капилляров, снабжающих кровью отдельные органы, ткани, клетки, что вызывает их функциональную неполноценность, и, следовательно, общую картину интоксикации организма.

Таким образом, у обследованных больных с эпителиальными новообразованиями наблюдается повышение всех интегральных показателей эндотоксикоза. Появляясь в крови в аномально высоких концентрациях, они могут быть причиной нарушения различных функций организма.