

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЕЛЬТАРАНА НА АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И КАСПАЗЫ-3 В МОЗГЕ КРЫС В РАЗНЫЕ СРОКИ ИМ

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*

В последнее время доказана взаимосвязь механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемических повреждений мозга [3]. При инфаркте миокарда (ИМ) происходит нарушение мозгового кровотока, что определяет изменение регуляторных процессов системы кровообращения в организме в целом. В качестве неспецифической реакции на ишемию мозга и сердечной мышцы (сердца или кардиомиоцитов) на первое место выступает активация процессов свободнорадикальных процессов (СРО) [4]. Это влечет за собой нарушение в работе системы АО-защиты [2]. Ответом на чрезмерное образование свободных радикалов в мозге происходит активация проапоптотических факторов, ведущую роль среди которых играет каспаза-3 [7]. Однако, на настоящее время остаются недостаточно изучены механизмы взаимосвязи основного АО-фермента мозга (глутатионпероксидазы) и каспазной активности в динамике развития ИМ.

Препараты пептидной природы, обладающие общесистемными и антигипоксическими свойствами, широко используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из них является дельтаран [5,6].

В связи с этим, целью данной работы явилось исследование влияния дельтарана на активность глутатионпероксидазы и каспазы-3 в мозге крыс в разные сроки ИМ.

Эксперимент проводили на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Инфаркт миокарда (ИМ) моделировали методом O.Tarnavski et al. путем лигирования коронарной артерии в условиях атропиновой премедикации перед барбитуровым наркозом [9].

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).

В структурах головного мозга определяли активность каспазы-3 флюориметрическим методом [8] и активность глутатионпероксидазы (ГПО) [1].

Согласно полученным результатам, на 1-е сутки ИМ в коре больших полушарий и стволовых структурах активность каспазы-3 значительно увеличивается, соответственно, на +171% (p<0,01) и + 341% (p<0,01). Одновременно наблюдалось повышение уровня ГПО в стволовых структурах на +29% (p<0,05) относительно группы ложнооперированных животных (табл.1).

На 3-и сутки после лигирования коронарной артерии активность каспазы-3 возросла в гемисфере коры на +51% (p<0,05), а в стволовых структурах на +136% (p<0,01) и увеличился уровень ГПО, соответственно, на +50% (p<0,05) и +152% (p<0,01) по сравнению с контролем.

На 7-е сутки ИМ уровень каспазы-3 не изменялся. Одновременно, наблюдалось повышение активности ГПО в стволовых структурах на +29% (p<0,05) и в коре больших полушарий на +31% (p<0,05) относительно контроля.

Введение дельтарана ложнооперированным животным привело к повышению каспазной активности в стволовых структурах на +61% (p<0,05) и ГПО в гемисфере коры на +73% (p<0,05) по сравнению с контролем.

На 1-е сутки после инфарктирования в условиях предварительного введения дельтарана в коре больших полушарий и стволовых структурах произошло увеличение активности каспазы-3, соответственно, на +21% (p<0,05) и 59% (p<0,05), с одновременным повышением уровня ГПО в гемисфере коры на +111% (p<0,05) относительно контроля.

В гемисфере коры и стволовых структурах VIII группы животных произошло увеличение каспазной активности, соответственно, на +152% и +107%, а уровень ГПО возрос в коре больших полушарий (150%; p<0,01) и понизился в стволовых структурах (-55%; p<0,05) по сравнению с контролем.

На 7-е сутки ИМ в условиях предварительного введения дельтарана в коре больших полушарий и стволовых структурах активность каспазы-3 повысилась, соответственно, на +167% (p<0,01) и 86% (p<0,05). Также происходило повышение уровня ГПО в гемисфере коры на +76% (p<0,05) и его снижения в стволовых структурах на -41% (p<0,05) относительно I группы.

Предварительное введение дельтарана животным X группы привело к увеличению каспазной активности в коре больших полушарий и стволовых структурах, соответственно, на +77% (p<0,05) и +44% (p<0,05). Одновременно, наблюдалось повышение уровня ГПО в гемисфере коры на +48% (p<0,05) и понижение в стволовых структурах на -33% (p<0,05) относительно контроля.

Таким образом, неспецифической реакцией на ИМ является повышение каспазной активности в структурах мозга на 1-е сутки заболевания. Тогда как активность ГПО возрастает в подострый период ИМ (3-и, 7-е сутки), особенно в стволовых структурах, что вероятно, и приводит к снижению активности проапоптотического фермента до уровня контроля.

Предварительное введение дельтарана перед операцией снижает влияние ИМ на активность каспазы-3 на 1-е сутки заболевания. Это сопровождается увеличением активности ГПО только в коре больших полушарий. Тогда как в подострый период ИМ, напротив, отмечается возрастание активности каспазы-3 и ГПО в гемисферах коры. В стволовых же структурах в данные сроки развития заболевания не столь значительное повышение активности проапоптотического фермента сопровождается понижением активности ГПО, вероятно за счет опосредованного дельтараном понижения интенсификации СРП. В период рубцевания (14-е сутки ИМ) активность, как каспазы-3, так и ГПО, значительно превышает контрольные значения только в коре больших полушарий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. – СПб.: ИКФ “Фолиант”. – 2006. – 104 с.
2. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. // Кардиология. – 2005. – №7. – С. 21-26.
3. Ким А.В., Джимбаладзе Д.Н., Семеновский М.Л. // Неврол.ж. – 2004. – №6. – С. 11-15.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. // Кардиология. – 2000. – №7. – С. 48-61.
5. Ульяновский 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.
6. Ульяновский Л.С., Иванов В.Т., Михалева И.И. //Космическая биология и авиакосмическая медицина.- 1990. - №3. - С. 23-28.
7. Фильченков А.А. // Биохимия. – 2003. – Т. 68, вып. 4. – С. 453-466.
8. Яковлев А.А., Перегуд Д.И., Павлова Т.В., Гуляева Н.В. // Нейрохимия. – 2004. – Т. 21, №1. – С. 58-67.
9. Tarnavski O., McMullen J.R., Schinke M et al. // Physiol. Genomics. – 2004. – Vol. 16. – P. 349-360.

Таблица 1. Активность каспазы-3 (пмоль/мин/мг.белка) и ГПО (мкмоль/мин/г белка) в мозге крыс при ИМ ($M \pm m$)

Группы	Каспаза-3		ГПО	
	Гемисфера коры	Стволовые структуры	Гемисфера коры	Стволовые структуры
I группа Контроль, ложнооперированные	3,6	2,85	23,94	48,95
II группа 1 сутки инфаркта	9,75 ± 0,51*	12,58 ± 0,63*	27,67	62,92 ± 2,92*
III группа 3 сутки инфаркта	5,43 ± 0,25*	6,72 ± 0,32*	35,81 ± 1,71*	123,27 ± 5,97*
IV группа 7 сутки инфаркта	3,14	3,21	31,29 ± 1,55*	63,26 ± 3,14*
V группа 14 сутки инфаркта	3,36	3,03	21,9	39,24
VI группа Ложная операция + Дельтаран	3,92	4,6 ± 0,25*	41,42 ± 2,03*	40,81
VII группа Дельтаран + 1 сутки инфаркта	4,36 ± 0,22*	4,52 ± 0,20*	50,42 ± 2,51*	38,23
VIII группа Дельтаран + 3 сутки инфаркта	9,06 ± 0,46*	5,91 ± 0,31*	59,65 ± 2,83*	22,09 ± 0,98*
IX группа Дельтаран + 7 сутки инфаркта	9,61 ± 0,43*	5,3 ± 0,26*	42,21 ± 2,10*	28,79 ± 1,25*
X группа Дельтаран + 14 сутки инфаркта	6,36 ± 0,28*	4,11 ± 0,26*	35,5 ± 1,63*	32,68 ± 1,65*

Условные обозначения: * – достоверные отличия относительно контроля