

**РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПОРУШЕННІ ЕНЕРГОПРОДУКУЮЧИХ
ФУНКЦІЙ МІТОХОНДРІЙ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ
ГІПЕРТЕНЗІЇ**

У статті описано патобіохімічні, метаболічні зміни, що відбуваються в тканинах головного мозку спонтанно-гіпертензивних щурів лінії SHR. Виявлено, що ступінь окисної модифікації білків (ОМБ) зростає з підвищенням рівня артеріального тиску, а активність ферментів антиоксидантного захисту істотно знижена порівняно з активністю ферментів нормотензивних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксидативний стрес, артеріальна гіпертензія, антиоксидантний захист, мітохондрії.

ВСТУП. В останні десятиліття минулого століття смертність від серцево-судинних захворювань в Україні істотно перевищила аналогічний показник у країнах Заходу і призвела до скорочення тривалості життя населення. Артеріальна гіпертензія (АГ) на даний час є одним з найбільш поширених захворювань. У 30–40 % дорослого населення України артеріальний тиск (АТ) перевищує 140/90 мм рт. ст. Проблема неефективного лікування артеріальної гіпертензії в популяції залишається актуальною на сьогодні. Для поліпшення результатів необхідно вивчати й інші можливі фундаментальні підходи [6]. В цьому відношенні два положення є визначальними. По-перше, більшість хворих на АГ має численні фактори ризику, що підсилюють дію один одного. Необхідно зрозуміти, як вони взаємодіють, та ідентифікувати загальні шляхи в їх патогенезі. По-друге, судинна патологія зазвичай проявляється пізно розвитком хвороби, коли процес пошкодження органів-мішеней (нирки, серце, мозок) вже йде протягом 10–20 років [2]. Тому розпізнавання ознак і розуміння патогенезу більш ранніх стадій є актуальним та доцільним для розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до лікування і профілактики АГ та її ускладнень.

Метою даного дослідження було встановити патогенетичне значення оксидативного стресу у формуванні нейродеструкції при АГ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Усі дослідження виконано на спонтанно-гіпертензивних білих щурах-самцях лінії SHR і нормотензивних білих

щурах-самцях лінії Вістар масою 170–200 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію при природній зміні дня і ночі. Всі процедури й операційні втручання проводили згідно з Положенням про використання лабораторних тварин для біомедичних досліджень [7]. Тварин поділили на 4 групи по 10 щурів: 1-ша група – тварини з АТ 160, 2-га – з АТ 155, 3-тя – з АТ 150, 4-та – нормотензивні тварини з АТ 126. Як матеріал для досліджень ми використовували головний мозок, забір якого проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) після декапітації тварин. У гомогенаті тканин головного мозку визначали ступінь окисної модифікації білків (ОМБ) [3], вміст вільних тіолів, активність каталази і глутатіонредуктази як в цитозольній фракції, так і в мітохондріях головного мозку [5, 6].

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм “Біостатистика для Windows, версія 4.03” і “Microsoft Excel 2002”. Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартну помилку середнього арифметичного (m). За умови відповідності нормальності розподілу достовірність отриманих відмінностей зіставляваних величин оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірність відмінностей відносних величин оцінювали із застосуванням критерію χ^2 . Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як відомо з літературних джерел, білки головного мозку

© І. Ф. Беленічев, В. В. Пархоменко, 2011.

одними з перших реагують на окисне пошкодження тканини. Зважаючи на те, що антиоксидантна система головного мозку значно поступається такій в інших тканинах, нейрональні білки більш схильні до окисного руйнування. В наших дослідженнях ми використовували здатність недоокиснених продуктів ОМБ реагувати з 2,4-динітрофенілгідразиним, утворюючи альдегідфенілгідрозони (АФГ) і кетонфенілгідрозони (КФГ) [4].

В наших дослідженнях (табл. 1) експериментально доведено, що ступінь ОМБ як в цитозольній, так і в мітохондріальній фракціях зростає з підвищенням рівня артеріального тиску. Найістотніше цей показник збільшився в групі SHR 1. Так, в цитозольній фракції вміст АФГ і КФГ був більшим, ніж в цитозольній фракції нормотензивних щурів, у 3,4 і 2,8 рази відповідно. Така тенденція характерна і для мітохондріальної фракції, де рівень АФГ і КФГ в 5,2 і 7,7 рази, відповідно, перевищував рівень нормотензивних тварин. Про це свідчать також і показники дефрагментації білкових молекул. Отже, мітохондріальні білки більш

схильні до окисного пошкодження, ніж цитозольні, та потребують додаткового захисту.

Дослідження активності ферментів антиоксидантного захисту показало, що активність каталази, глутатіонредуктази, вміст загальних тіолів у тканинах головного мозку щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією істотно знижені порівняно з нормотензивними тваринами. Результати наведено в таблиці 2.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що при виборі нейропротекторного захисту необхідно перш за все досліджувати вплив препаратів, що вивчаються, на мітохондрії головного мозку, оскільки вони більше піддаються агресивним впливам і мають досить незначний антиоксидантний потенціал.

ВИСНОВКИ. 1. Встановлено провідне патогенетичне значення оксидативного стресу для становлення і розвитку нейродеструкції при АГ.

2. Виявлено виражений оксидативний стрес за рахунок підвищення окисної модифікації білків, депривації антиоксидантної сис-

Таблиця 1 – Ступінь окисного пошкодження білків головного мозку

Група тварин	АТ	Молекули середньої маси			ОМБ	
		254 нм, у.о.о.г.	272 нм, у.о.о.г.	280 нм, у.о.о.г.	АФГ, о.о.г/г білка	КФГ, о.о.г/г білка
Цитозольна фракція						
SHR (n=10)	160	0,568±0,026*	0,163±0,006*	0,092±0,004	13,27±0,52*	8,39±0,29*
SHR (n=10)	155	0,553±0,005*	0,26±0,003*	0,14±0,002*	14,75±0,56*	9,05±0,53*
SHR (n=10)	150	0,413±0,012*	0,192±0,012*	0,101±0,008*	10,898±0,622*	7,158±0,529*
Нормотензивні (n=10)	126	0,291±0,021	0,123±0,01	0,063±0,008	3,859±0,498	3,05±0,383
Мітохондріальна фракція						
SHR (n=10)	160	0,404±0,072*	0,28±0,06*	0,244±0,052*	14,15±0,848*	9,897±0,55*
SHR (n=10)	155	0,404±0,016*	0,277±0,017*	0,183±0,005*	8,122±1,048*	5,101±0,733*
SHR (n=10)	150	0,350±0,014*	0,191±0,018*	0,150±0,012*	3,431±0,23	2,642±0,194*
Нормотензивні (n=10)	126	0,258±0,014	0,144±0,014	0,118±0,012	2,733±0,278	1,288±0,121

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – зміни достовірні відносно групи нормотензивних тварин (p<0,05).

Таблиця 2 – Активність ферментів антиоксидантної системи в тканинах головного мозку

Група тварин	АТ	Активність каталази, мккат/мг білка	Активність глутатіонредуктази, мкмоль/хв/г білка	Вільні тіоли, ммоль/г білка
Цитозольна фракція				
SHR (n=10)	160	4,92±0,24	4,37±0,14*	129,74±12,77*
SHR (n=10)	155	4,45±0,19*	2,86±0,26*	128,06±9,88*
SHR (n=10)	150	5,204±0,303	5,317±0,288*	117,175±4,853*
Нормотензивні (n=10)	126	5,99±0,88	7,653±0,68	326,749±16,995
Мітохондріальна фракція				
SHR (n=10)	160	0,912±0,063	1,515±0,273*	122,133±9,05*
SHR (n=10)	155	1,211±0,104	1,719±0,199*	177,805±5,492*
SHR (n=10)	150	0,903±0,107	2,043±0,145*	128,95±7,404*
Нормотензивні (n=10)	126	1,573±0,1	3,288±0,36	304,766±17,006

теми мозку щурів лінії SHR порівняно з нормотензивними тваринами.

3. Відзначено залежність зв'язку показників оксидативного стресу від ступеня тяж-

кості артеріальної гіпертензії, що свідчить про збільшення ролі процесів окисної модифікації макромолекул при прогресуванні артеріальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський // Совр. пробл. токсикол. – 2003. – № 2. – С. 32–38.

2. Верещагин Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин. – М. : Медицина, 1997. – 134 с.

3. Дубкіна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкіна // Мед. хімія. – 2001. – 3, № 2. – С. 43–45.

4. Королюк М. А. Способ определения актив-

ности каталазы / М. А. Королюк // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

5. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

6. Сорокина И. Б. Антиоксидантная терапия при сосудистых заболеваниях головного мозга / И. Б. Сорокина // Медицинский совет. – 2009. – № 1.

7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2002. – 527 с.

И. Ф. Беленічев, В. В. Пархоменко

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В НАРУШЕНИИ ЭНЕРГОПРОДУЦИРУЮЩИХ ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме

В статье описаны патобиохимические, метаболические изменения, происходящие в тканях головного мозга спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR. Установлено, что степень окислительной модификации белков (ОМБ) возрастает с повышением уровня артериального давления, а активность ферментов антиоксидантной защиты существенно снижена по сравнению с активностью ферментов нормотензивных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксидативный стресс, артериальная гипертензия, антиоксидантная защита, митохондрии.

I. F. Bielenichev, V. V. Parkhomenko

ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN DAMAGE OF ENERGY PRODUCTION FUNCTIONS OF MITOCHONDRIAS IN THE BRAIN AT ARTERIAL HYPERTENSION

Summary

The article describes pathobiochemical, metabolic changes that occur in the tissues of the brain of spontaneously hypertensive rats line SHR. It is established, that the degree of oxidative modification of the proteins increased with increasing of the level of arterial pressure, and the activity of antioxidant enzymes significantly reduced, compared with reared of normotensive animals.

KEY WORDS: oxidative stress, hypertension, antioxidant protection, mitochondria.

Отримано 03.10.11

Адреса для листування: І. Ф. Беленічев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.