

риальной гипертензии баланс депрессорных нейрогормонов нарушается, снижается уровень и распределение их в структуре аркуатного ядра. Особенности представленности нейропептидов зависят от этиологии и этапа развития артериальной гипертензии при генетически детерминированной артериальной гипертензии экспрессия в-эндорфина ниже, чем мозгового натрийуретического пептида, при эндокринно-солевой артериальной гипертензии - экспрессия в-эндорфина и мозгового натрийуретического пептида практически не отличается.

Summary

COMPARATIVE ANALYSIS OF CEREBRAL NATRIURETIC PEPTIDE AND ν -ENDORPHIN CONTENT IN ARCUATE NUCLEUS OF HYPOTHALAMUS IN ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT GENESSES

Tishchenko S.V., Gancheva O.V., Grekova T.A.

Key words: hypothalamus, arcuate nucleus, cerebral natriuretic peptide, arterial hypertension, rats.

The aim of the work was to determine the peculiarities of the content and balance between cerebral natriuretic peptide and ν -endorphin in the arcuate nucleus of the hypothalamus in arterial hypertension of various geneses (essential and endocrine-saline). The study was carried out on 20 Wistar male rats and 10 SHR male rats. The animals were divided into three experimental groups: 1st - control (10 Wistar rats); 2nd - essential arterial hypertension (10 SHR); 3rd - endocrine-saline hypertension (10 Wistar rats were injected with prednisolone intraperitoneally at 7:00 a.m. in dose of 2 mg/kg and at 8:00 p.m. in dose of 4 mg/kg with forced intake of 5 ml of 2,3% NaCl for 21 days). The subject of the study was the hypothalamus of the rats. The content, concentration and specific area of the depressor neuropeptides the arcuate nucleus of the hypothalamus by immunohistochemical method were investigated. It was found that in the rats with normal arterial blood pressure the expression of ν -endorphin in the arcuate nucleus was higher than that of cerebral natriuretic peptide. The development of arterial hypertension leads to an imbalance between depressor neurohormones, decrease in their level and distribution in the arcuate nucleus. The peculiarities in the distribution of neuropeptides in the arcuate nucleus depend on the etiology and stage of arterial hypertension. In essential arterial hypertension (SHR), the expression of ν -endorphin is lower than that of cerebral natriuretic peptide. In endocrine-saline hypertension, there are no differences between expression of ν -endorphin and cerebral natriuretic peptide.

УДК: 577.112:616.124.2:616.12-008.331.1]-092.9

Федотова М.І., Ковальов М.М., Жулінський В.О., Каджарян Є.В.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ІЗОФОРМ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ У МІОКАРДІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Запорізький державний медичний університет

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у всьому світі. Особливу поширеність набуває патологія міокарда. Оксид азоту та синтаза оксиду азоту виконують кардіопротективну та кардіодепресивну ролі при ССЗ. Саме тому метою дослідження було встановити особливості показників експресії та балансу ізоформ NOS в міокарді лівого шлуночка серця при різних експериментальних моделях артеріальної гіпертензії (есенціальній та ендокринно-сольовій).

Ключові слова: ізоформи, синтаза оксиду азоту, ремоделювання міокарду, лівий шлуночок, серця, артеріальна гіпертензія, щури, shr, wistar.

НДР № державної реєстрації 0117U002579

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у всьому світі: ні по якій іншій причині щорічно не помирає стільки людей, скільки від ССЗ [1,2,3]. В більшості економічно розвинених країн реєструється стійка позитивна динаміка показників здоров'я, протягом останніх десятиліть кількість хворих на ССЗ зменшується. Водночас в Україні спостерігається зворотна тенденція: за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зростає в 3,5 рази, а рівень смертності від них – на 46 % [4]. Існує багато наукових та клінічних фактів про роль порушення у системі монооксиду азоту при ССЗ. Розроблені патогенетичні методи лікування, що спрямовані на відновлення функції цієї системи, але відсутні дані про локальні зміни ключових параметрів системи: оксиду азоту, ізоформ ферменту, що його утворюють, на початку розвитку хвороб. Більш глибоке розуміння ролі та стану системи монооксиду азоту при експериментальній патології серцево-судинної системи стануть підґрунтям для розробки методів запобігання, ранньої діагностики та патогенетичного лікування ССЗ.

Оксид азоту є унікальним та універсальним газотрансмітером, біорегулятором клітинного метаболізму й міжклітинних взаємодій. Система оксиду азоту є універсальною тому, що реалізація біологіч-

них ефектів здійснюється без обов'язкового зв'язування з рецептором. Встановлено, що за рахунок маленьких розмірів NO має високу проникність через мембрани клітин та субклітинних структур, впливаючи на локальні метаболічні процеси. При цьому було доведено, що його ефекти залежать від концентрації NO у клітинах, типу ізоформи ензиму синтази оксиду азоту (NOS), що його утворює, наявності кисню, метаболітів оксидативного стресу й антиоксидантів. Логічно припустити, що головним «диригентом», який має прямий вплив на кількість газотрансмітера у клітині, його сигнальну функцію та спрямованість активності в бік фізіологічних чи патологічних впливів є фермент, що його продукує NOS [6-10].

У серцево-судинній системі оксид азоту та фермент, що його синтезує, виступають у ролі нейромедіатора, вазодилататора, антиагреганта, є фактором гемостазу й нітрозативного гомеостазу, регулює місцеву імунну відповідь та є універсальним регулятором ЦНС та периферичних нервів і гангліїв [11,12]. Кардіопротективна роль полягає у моделюванні скорочення кардіоміоцитів, стимулюванні кардіальної релаксації, регулюванні внутрішньоклітинного рівня кальцію [13,14]. Міокардіальні NOS регулюють серцеве скорочення, як у базальному стані, так і в умовах класичного ізотропного втручання: розтягування серцевого м'язу (механізм Франка-Старлінга), збільшення частоти скорочень (сила-частотна характеристика) та в-адренергічна стимуляція [13].

Сьогодні вже доведено, що атеросклероз, гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, тромбоз, інфаркт міокарду пов'язані з аномаліями NO-сигналізації. Експериментальне генетичне маніпулювання ферментами, які генерують NO у мишей, значною мірою сприяло розумінню його ролей, як у фізіологічних процесах, так і в патогенезі захворювань [5]. Більш того, встановлено багато фактів залежності ефектів NO у хворому серці від типу ізоформи ферменту, що його утворює. Так, конститутивні ізоформи, ендотеліальна (eNOS) та нейрональна (nNOS), в умовах кардіопатології чинять протективну дію та запобігають розвитку діастолічної дисфункції і гіпертрофії лівого шлуночка [15]. Індуцибельна форма NOS (iNOS), навпаки, збільшує розмір ішемічного пошкодження міокарду, порушує коронарний кровообіг, чинить аритмогенну дію [16].

Мета дослідження

Існує припущення, що саме порушення балансу eNOS, nNOS та iNOS грає патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні кардіопатології, тому метою дослідження було встановити особливості показників експресії та балансу ізоформ NOS в міокарді лівого шлуночка серця при різних експериментальних моделях артеріальної гіпертензії (есенціальної та ендокринно-сольової).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 30 щурах-самцях, віком 6-10 місяців, розподілених на три групи. Перша група контрольна - 10 щурів самців лінії Wistar, друга група з ендокринно-сольовою АГ (ЕСГ) - 10 щурів самців лінії Wistar, яким протягом 30 днів 2 рази/добу інтраперітонеально вводили преднізолон о 7-00 в дозі 2 мг/кг, та о 20-00 в дозі 4 мг/кг, з одночасним, примусовим випоюванням 5 мл 2,3% розчину NaCl [17], третя група тварин із есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) – 10 щурів лінії SHR, у яких з 5-6 місячного віку розвинулось стійке підвищення артеріального тиску.

Експериментальну частину дослідження виконували в суворій відповідності з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з директивою Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року по захисту тварин, що використовують для наукових цілей (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Протокол дослідження погоджено з локальним етичним комітетом.

Всім щурам вимірювали систолічний та діастолічний артеріальний тиск за допомогою системи неінвазивної реєстрації артеріального тиску BP-2000 (Visitech Systems, USA). Перше вимірювання артеріального тиску проводилося на етапі формування груп, а потім на 1-у, 5-у, 10-у, 15-у, 21-у та 30-у добу. У щурів контрольної групи систолічний тиск протягом усіх вимірювань становив $115 \pm 1,8$ мм рт. ст., діастолічний - $68 \pm 1,2$ мм рт. ст. У щурів 2-ї групи лінії SHR протягом усіх вимірювань артеріальний тиск був стабільно підвищеним: систолічний тиск становив $175 \pm 1,9$ мм рт. ст., діастолічний - $101,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. У щурів 3-ї групи з ендокринно-сольовою гіпертензією перший вимір (до початку моделювання АГ) показав систолічний тиск $114 \pm 1,9$ мм рт. ст., діастолічний $69 \pm 1,1$ мм рт. ст. З 5-ї доби моделювання АГ систолічний тиск підвищився до $145 \pm 1,9$ мм рт. ст., діастолічний до $91 \pm 1,4$ мм рт. ст. Починаючи з 21-ї доби відзначалося стійке підвищення систолічного тиску до $175 \pm 1,8$ мм рт. ст., діастолічного до $119 \pm 1,7$ мм рт. ст.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (45 мг/кг ваги, внутрішньочеревинно). Об'єктом дослідження у експериментальних тварин був лівий шлуночок серця. Після стандартної гістологічної підготовки фрагментів верхівки серця їх фіксували у парапластових блоках. На ротаційному мікроскопі Microm-325 (Microm Corp., Germany) готували серійні зрізи міокарда лівого шлуночка товщиною 5 мкм. Імунофлуоресцентним методом визначали вміст імунореактивного матеріалу до відповідної ізоформи NOS.

Для дослідження експресії nNOS та eNOS серійні зрізи після проведення процедури депарафінізації та регідrataції інкубували протягом 1 доби при $T=+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ з первинними кролячими поліклональними антитілами до nNOS та eNOS (Santa Cruz biotechnology, Inc., США) відповідно, у розведенні 1:200. Після відмивання надлишку первинних антитіл у 0,1 М фосфатному буфері ($\text{pH}=7,2$), зрізи інкубували 45 хвилин у вологій камері при $T=+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ з вторинними кролячими антитілами до IgG миші, кон'югованими з FITC (Santa Cruz biotechnology, Inc.), у розведенні 1:200. Для дослідження експресії iNOS зрізи міокарду інкубували з мишиними моноклональними антитілами iNOS (FITC (Santa Cruz biotechnology, Inc.)), у розведенні 1:200.

Вивчення зрізів, забарвлених на відповідні ізоформи NOS, проводили в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм за допомогою світлофільтру 38HE з високою емісією (Carl Zeiss, Germany) на мікроскопі AxioScore (Carl Zeiss, Germany) Під час аналізу зображення в інтерактивному режимі виділяли зони зі статистично значущою флуоресценцією. Дослідженню підлягали не менше ніж 100 полів зору з кожної серії.

Всі статистичні обчислення проводилися в табличному процесорі Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у експериментальних і контрольних груп щурів проводили обчислювання коефіцієнту Ст'юдента (t), після чого визначали ймовірність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Ст'юдента. Достовірними вважали значення, для яких $p_{st} < 0,05$.

Результати та їх обговорення

В ході проведеного дослідження було встановлено, що у щурів контрольної групи вміст IPM до nNOS достовірно не відрізнявся в обох шарах міокарду, до iNOS та eNOS притаманні більш високі показники експресії у поздовжніх волокнах: до iNOS на 7,5 % ($p_{st} < 0,05$), до 13,9 % ($p_{st} < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1
Вміст імунореактивного матеріалу в міокарді лівого шлуночка серця щурів експериментальних груп (M±m)

| Групи | | nNOS, Од _д | iNOS, Од _д | eNOS, Од _д |
|----------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Контроль | Поперечні волокна | 1197,97 ± 19,74 | 1102,14 ± 16,78 | 1099,64 ± 18,54 |
| | Повздовжні волокна | 1235,99 ± 29,58 | 1185,21 ± 21,95 | 1252,65 ± 17,68 |
| ЕСГ | Поперечні волокна | 1369,06 ± 21,68 ^{1,3} | 1305,75 ± 13,23 ^{1,3} | 1278,14 ± 13,72 ^{1,3} |
| | Повздовжні волокна | 1338,33 ± 22,22 ^{1,3} | 1285,56 ± 13,96 ^{1,3} | 1157,61 ± 17,36 ^{1,3} |
| ЕАГ | Поперечні волокна | 1266,34 ± 31,28 ^{1,2} | 1318,71 ± 28,08 ¹ | 1167,60 ± 36,89 ^{1,2} |
| | Повздовжні волокна | 1503,16 ± 30,26 ^{1,2} | 1525,86 ± 30,14 ^{1,2} | 1322,55 ± 30,96 ^{1,2} |

Примітки: (1) – достовірна різниця показників експериментальних груп ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників контрольної групи; (2) – достовірна різниця показників експериментальних груп ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників групи ESM; (3) – достовірна різниця показників експериментальних груп ($p_{st} < 0,05$) відносно відповідних показників групи SHR;

Формування стійкого підвищення артеріального тиску у щурів 2-ї та 3-ї груп призводило до суттєвих змін експресії всіх трьох ізоформ. По-перше, було відмічено порушення нормального співвідношення вмісту ферментів у поперечних та поздовжніх волокнах в порівнянні із їх балансом у контрольних щурів. Так, при ЕСГ відмічено відсутність різниці вмісту IPM до iNOS між різноспрямованими волокнами. Але встановлена достовірна різниця - до eNOS у поздовжніх волокнах вміст був меншим на 9,5 % ($p_{st} < 0,05$), ніж у поперечних. На відміну у щурів із ЕАГ відмічалось переважання високого вмісту IPM до всіх трьох ізоформ у поздовжніх волокнах, ніж у поперечних: на 18,7 % ($p_{st} < 0,05$) для nNOS; 15,7 % ($p_{st} < 0,05$) для iNOS та 13,3 % ($p_{st} < 0,05$) до eNOS. По-друге, важливою особливістю розвитку АГ при обох моделях ЕСГ та ЕАГ було збільшення вмісту IPM до всіх трьох ізоформ у поперечних та поздовжніх волокнах міокарду у порівнянні з контрольними значеннями. Слід ще раз відмітити, що високі показники експресії ферментів відмічалися як при ЕСГ, так і при ЕАГ (див. табл. 1), що свідчить про відсутність зв'язку з етіопатогенетичним чинником формування АГ і може бути пов'язаним із включенням механізмів фізіологічної компенсації.

Встановлений в роботі факт збільшення вмісту ізоформ ферменту NOS у міокарді лівого шлуночку серця щурів внаслідок формування в них експериментальної артеріальної гіпертензії підтверджується дослідженнями інших вчених. Так, Lygate A. et al. 2005 показали, що експресія білків nNOS та їх активність збільшуються у «хворому» міокарді при ішемії-реперфузії, інфаркті, гіпертрофії та серцевої недостатності [18]. Дослідження Jin et al. 2012 демонструють, що підвищення активності nNOS та eNOS є не тільки ранньою подією на початку впливу патогенного фактору, а й спостерігається збереження високих рівнів експресії та активності протягом усього часу прогресування хвороби [19]. Так, в експерименті in vitro на ізольованому лівому шлуночку серця щурів було встановлено, що після введення ангіотензину II міоцити значно підвищували експресію mPHK протеїнів та активність nNOS [20].

Щодо встановлення гіперекспресії iNOS при сформованій АГ є різні припущення та теорії. Imran N. та співав розглядають її виключно як фактор ушкодження та прогресування патології [21,22]. Але вже

з'являється достатньо експериментальних робіт, в яких доводять проєктивну та імуномодельючу роль iNOS при ССЗ [23]. Саме тому складно однозначно визначитися із роллю iNOS в міокарді при АГ. Однак однотипність змін її експресії при різних експериментальних моделях АГ дають право стверджувати, що високий вміст індукцибельної NOS в серцевому м'язі є важливою ланкою механізму розвитку патологічного процесу і потребує більш детального дослідження.

Висновки:

1) У щурів із нормальним артеріальним тиском у міокарді лівого шлуночку iNOS та eNOS більш представлені у поздовжніх волокнах.

2) Розвиток АГ призводить до збільшення вмісту всіх трьох ізоформ як у поперечних, так і у поздовжніх волокнах, та порушенню їх співвідношення.

3) Показники співвідношення вмісту окремих ізоформ залежать від етіогенетичного чинника АГ: при ЕСГ відмічається відсутність переважання вмісту у поздовжніх волокнах, тоді як при ЕАГ, навпаки, у поздовжніх волокнах відмічаються найвищі показники експресії pNOS, eNOS та iNOS.

Література

1. Серечно-сосудистые заболевания ВОЗ // Информационный бюллетень, март 2013. – №317.

1. 2. Cardiovascular diseases [Electronic resource] / Media centre World Health Organization // 2017. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. / Geneva: World Health Organization. - 2011. - 168 p.
3. Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторингування / І. М. Горбась // Практична ангіологія. – 2010. – № 9–10. – С. 38–40.
4. Liu W.T. V. Cardiovascular roles of nitric oxide: A review of insights from nitric oxide synthase gene disrupted mice / Victor W.T. Liu, Paul L. Huang // Cardiovasc Res. – 2008. – № 77 (1). – P. 19–29.
5. Соловьева А. Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233.
6. Bian Ka. Vascular System: Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Diseases / Ka Bian, Marie-Franzoise Doursout, Ferid Murad // Clin Hypertens. – 2008. – № 10. – P. 304–310.
7. Treuer V. Adriana. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities (Review) / Adriana V. Treuer, Daniel R. Gonzalez // Molecular medicine reports. – 2015. – № 11. – P. 1555–1565.
8. Кузнецова В. Л.. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 24–29.
9. Zhang Y.H. Nitric oxide signalling and neuronal nitric oxide synthase in the heart under stress / Yin Hua Zhang // F1000Research. – 2017. – № 6. – P. 1–12.
10. Cotton J. M. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? / J. M. Cotton, M. T. Kearney, A. M. Shah // Heart. – 2002. – № 88. – P. 564–566.
11. Паршина С. С. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии / С. С. Паршина, Т. Н. Афанасьева, В. Д. Туликин // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. - Т. 2, № 6. – С. 446–452.
12. Belge C. Nitric Oxide and the Heart Update on New Paradigms / C. Belge, Paul B. Massion, M. Pelat [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2005. – № 1047. – P. 173–182.
13. Dawson Dana nNOS Gene Deletion Exacerbates Pathological Left Ventricular Remodeling and Functional Deterioration After Myocardial Infarction / Dana Dawson, Craig A. Lygate [et al.] // Circulation. – 2005. – № 112. - P. 3729–3737.
14. Belge C. Nitric Oxide and the Heart Update on New Paradigms / C. Belge, Paul B. Massion, M. Pelat [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2005. – № 1047. – P. 173–182.
15. Vivar V. Jeannette. Superoxide Generation from Nitric Oxide Synthase Role of cofactors and protein-interaction / Jeannette V. Vivar, Pavel Martbsek, B. Kalyanaraman // Biological Magnetic Resonance. – 2005. – № 23. – P. 75–91.
16. Пат. 102234 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання симптоматичної артеріальної гіпертензії у дрібних гризунів / Колесник Ю. М., Ганчева О. В., Абрамов А. В., Іваненко Т. В.; Тіщенко С.В., Кузьо Н. В. заявник та патентовласник ЗДМУ. – № у 2015 03152; заявл. 06.04.15; опубл. 26.10.15, Бюл. № 20
17. Shabeeh H. Blood Pressure in Healthy Humans Is Regulated by Neuronal NO Synthase / H. Shabeeh, S. Khan, B. Jiang [et al.] // Hypertension. – 2017. – № 69 (5). – P. 970–976.
18. Arami Masoumeh Kourosh. Neuronal Nitric Oxide Synthase / Kourosh Masoumeh Arami, Behnam Jameie, Seyed Akbar Moosavi // Licensee InTech. – 2017. – P. 3–21.
19. Jang J.H. ROS and endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-dependent trafficking of angiotensin II type 2 receptor begets neuronal NOS in cardiac myocytes / J.H. Jang, J.N. Chun, S. Godo [et al.] // Basic Res Cardiol. – 2015. – № 110 (3). – P. 1–23.
20. Mungrue Imran N. Mungrue Cardiomyocyte overexpression of iNOS in mice results in peroxynitrite generation, heart block, and sudden death / Imran N. Mungrue, Robert Gros, Xiaomang You [et al.] // J Clin Invest. – 2002. – № 109 (6). – P. 735–743.
21. Arnolda F. L. Inducible nitric oxide synthase and cardiac dysfunction in salt-sensitive hypertension / F. L. Arnolda // Journal of Hypertension. – 2002. – № 20. – P. 2355–2356.
22. Зарицька М.В. Механізми участі оксиду азоту у розвитку патологічних процесів серцево-судинної системи / М.В. Зарицька // Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету. – 2014. – № 6. – С. 17–19.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИЗОФОРМ СИНТАЗА ОКСИДА АЗОТА В МИОКАРДЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫС ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Федотова М.И., Ковалев М.М., Жулинский В.А., Каджарян Е.В.

Ключевые слова: *изоформы, синтаза оксида азота, ремоделирование миокарда, левый желудочек, сердца, артериальная гипертензия, крысы, shr, wistar.*

Серечно-сосудистые заболевания (ССЗ) является основной причиной смерти во всем мире. Особую распространенность приобретает патология миокарда. Оксид азота и синтаза оксида азота выполняет кардиопротекторную и кардиодепрессивную роли при ССЗ. Именно поэтому целью исследования было установить особенности показателей экспрессии и баланса изоформ NOS в миокарде левого желудочка сердца при различных экспериментальных моделях артериальной гипертензии (эссенциальной и эндокринно-солевой).

Summary

PECULIARITIES OF EXPRESSION OF NITRIC OXIDE SYNTHASE ISOFORMS IN LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM OF RATS IN ARTERIAL HYPERTENSION OF VARIOUS GENESSES

Fedotova M.I., Kovalev M.M., Zhulinsky V.A., Kadzharyan E.V.

Key words: isoforms, nitric oxide synthase, myocardial remodeling, left ventricle, heart, arterial hypertension, rats, SHR, Wistar lines.

Cardiovascular diseases (CVD) are known as the leading cause of death worldwide. The prevalence of myocardial pathology is especially widespread. Nitric oxide and nitric oxide synthase performs cardioprotective and cardiodepressive roles in CVD. The purpose of this study was to reveal the features of the expression and balance of NOS isoforms in the myocardium of the left ventricle under various experimental models of arterial hypertension (essential and endocrine-salt).

УДК 616.24-006.61:616-07:616-097

Филенко Б.М., Ройко Н.В., Проскурня С.А., Совецкая С.М., Винник Н.І.

ЗНАЧЕННЯ ПРОАПОПТОТИЧНИХ ТА АНТИАПОПТОТИЧНИХ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ ПЛОСКОКЛІТИННОМУ РАКУ ЛЕГЕНЬ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Незважаючи на досягнення в сучасній онкоморфології, відкриття ролі багатьох біологічних маркерів в онкогенезі, роль білків, які відносяться до одного сімейства, вивчена недостатньо. До таких онкогенів відносяться білки p53 та Bcl-2. Тому, метою нашого дослідження було вивчення особливостей експресії онкобілків p53 та Bcl-2 при високодиференційованому плоскоклітинному раку легень. Об'єктом дослідження були легені, уражені високодиференційованим плоскоклітинним раком. Дослідження проводилося на матеріалі, взятому від 58 хворих. Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл онкопротеїну p53 (клон DO-7, «DakoCytomation»), Bcl-2 (клон 124, «DakoCytomation»). Встановлено паралелізм експресії онкобілків p53 та Bcl-2 в ракових комплексах високодиференційованого раку легень з ороговінням, що характеризується поступовим її зниженням від зони інвазії до зони диференціювання. Порушення апоптозу призводить до наростання клітинної маси пухлини. Результати свідчать, що зміни Bcl-2 можуть відігравати певну роль в процесах диференціювання плоскоклітинного раку легень з ороговінням. Білок p53 не може бути об'єктивним критерієм для ідентифікації ракових комплексів з різними типами ракових перлин.

Ключові слова: p53, Bcl-2, високодиференційований плоскоклітинний рак легень, морфогенез, порушення апоптозу.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Визначення закономірностей морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень організму в нормі, експерименті та під дією зовнішніх чинників. Морфоекспериментальне обґрунтування дії нових шовних матеріалів при використанні їх в клінічній практиці», № державної реєстрації 0113U0010024.

Актуальність

Рак легень тримає перші позиції в структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень, тому залишається актуальною медико-соціальною проблемою сучасності. За різними джерелами, 40-50% злоякісних епітеліальних пухлин легені складає плоскоклітинний гістогенетичний його варіант [1]. Відповідно до сучасної класифікації [17], розрізняють декілька варіантів плоскоклітинного раку: ороговіваючий плоскоклітинний рак, неороговіваючий плоскоклітинний рак, базалоїдна плоскоклітинна карцинома, преінвазивне ураження (плоскоклітинний рак на місці). В основу даної класифікації покладені останні досягнення в галузі генетики та терапії раку легень. Проте, найбільш суттєве значення приділяється новим даним імуногістохімічних досліджень та інтеграції молекулярного тестування.

Незважаючи на досягнення в сучасній онкоморфології, відкриття ролі багатьох біологічних маркерів в онкогенезі [8], роль білків, які відносяться до одного сімейства, вивчена недостатньо. До таких онкогенів відносяться білки p53 та Bcl-2.

Як відомо, однією з головних функцій p53 є зупинка клітинного циклу після пошкодження геному в точці G₁/S, що дозволяє клітині відновити цілісність пошкодженої ДНК. P53 індукуює репарацію ДНК до її реплікації та поділу клітини, активуючи регуляторні гени p14, mdm2. Якщо відновити цілісність пошкодженої ДНК не вдається, то p53 запускає в клітині механізм апоптозу [5]. Втрата функції p53 знижує стабільність генів та характеризується порушенням процесів апоптозу, що може призвести до появи додаткових мутацій і, як наслідок, до неопластичної трансформації клітин. Це відбувається в результаті мутації гена p53 – утворення мутантного аналога – mt p53 [2].

Мутація гену p53 часто спостерігається в пухлинах легені, що може бути спричинене впливом поліциклічних ароматичних вуглеводів і нітрозамінів, знайдених у тютюновому димі [16]. В первинних пухлинах легені делеції та зміни в транскрипції гену p53 можуть співпадати або сприяти розвитку злоякісного фенотипу [10].