Акимов О.Е.

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ NF-κB ФАКТОРА НА ФТОРИД-ИНДУЦИРОВАНУЮ ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА МИТОХОНДРИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС

Кафедра патофизиологии Украинской медицинской стоматологической академии. Украина

Актуальность. Фтор, как галоген с высокой способностью к окислению, образует множество соединений с металлами и неметаллами. Некоторые соединения фтора (фториды) могут попадать в организм человека и животных с питьевой водой, продуктами питания и из воздуха.

Подобное избыточное поступление ионов фтора в организм может наблюдаться в регионах повышенной техногенной опасности. Примером такого региона можно считать Турсунзадевский район республики Таджикистан в котором расположен мощный алюминиевый производственный комплекс ТАЛКО, так как фторидное загрязнение является побочным продуктом производства алюминия. Хотя компания ТАЛКО проводит все необходимые, согласно законодательству Таджикистана, меры по контролю за фторидным загрязнением все же нельзя исключить возможность фторидного загрязнения окружающей среды при аварии.

В Украине также находятся заводы по производству алюминия (Николаевский глинозёмный завод, г. Николаев), однако также на территории Украины имеются регионы с эндемически высоким содержанием фтора в грунтах и водах (Полтавская область). Высокие концентрации фтора в клетке приводит к нарушениям электронного транспорта в митохондриях и «перенаправляет» поток электронов с окислительного фосфорилирования на образование активных форм кислорода (АФК). Данный эффект является дозозависимым, снижение поступления ионов фтора в организм снижает продукцию АФК митохондриями [1].

Однако длительное применение даже самых эффективных сорбентов может негативно сказаться на функционировании желудочно-кишечного тракта. Неизученной также является форма участия транскрипционных факторов в реализации или препятствии фторид-индуцируемых изменений в клетке.

Цель исследования. Целью данного исследования было изучить влияние блокатора активации транскрипционного фактора NF-κB продукцию супероксидного анион-радикала (САР) в слизистой оболочке желудка крыс при хронической фторидной интоксикации.

Материал и методы исследования . Исследование проведено на 18 половозрелых крысах-самцах линии «Вистар». Животные содержались в стандартных условиях вивария Украинской медицинской стоматологической академии. Все манипуляции с лабораторными животными проводились в строгом соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Животные были разделены на 3 группы по 6 животных в каждой. Первая группа – контрольная, получала через желудочный зонд физраствор на протяжении 30 дней. Вторая группа – группа хронической фторидной интоксикации получала через желудочный зонд раствор фторида натрия в дозе 10 мг/кг на протяжении 30 дней. Третья группа на фоне моделирования хронической фторидной интоксикации получала внутрибрюшинную инъекцию раствора аммония пирролидиндитиокарбомата для блокады активации транскрипционного фактора NF-κB в дозе 75 мг/кг три раза в неделю.

Продукцию САР от митохондриальной электроно-транспортной цепи изучали по приросту диформазана, образованного в реакции между САР и нитросиним тетразолием после дополнительной стимуляции митохондрий добавлением донора электронов в виде водного раствора $НАДН_2$.

Полученные результаты поддавались статистической обработке с применением U-критерия Манна-Уитни. Разницу считали статистически значимой при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Хроническая фторидная интоксикация увеличивает продукцию САР митохондриями слизистой оболочки желудка крыс в 4,0 раза при сравнении с контрольной группой животных. Блокада активации транскрипционного фактора NF-κB приводит к снижению продукции САР митохондриями в 2,07 раза при сравнении с группой хронической фторидной интоксикации.

Таким образом, хроническая фторидная интоксикация может приводить к развитию оксидативного стресса в слизистой оболочке желудка путём увеличения продукции активных форм кислорода от митохондрий ткани. В наших предыдущих исследованиях мы определили, что в условиях избыточного поступления фторидов в организм происходит усиление процессов перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка за счёт усиления продукции прооксидантов и снижения активности ферментов антиоксидантной системы [2].

Также было показано, что в развитии оксидативного стресса в слизистой оболочке желудка под воздействием излишка ионов фтора не последнюю роль играет гиперпродукция монооксида азота (NO) [3]. Оксид азота способен как препятствовать образованию супероксидного анион-радикала, так и вступать с ним в реакцию, ведущую к образованию сильного прооксиданта – пероксинитрита ($ONOO^-$) [3].

Было установлено, что блокада активации транскрипционного фактора NF-κB улучшает функционирование цикла оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс в условиях хронической фторидной интоксикации [4]. Одним из вероятных механизмов стабилизации оксидативного повреждения слизистой оболочки желудка при блокаде активации транскрипционного фактора NF-κB является изменения продукции активных форм кислорода в митохондриях. В научной литературе было показано, что активация транскрипционного фактора NF-κB может приводить к усиленной продукции САР от митохондриальной электроно-транспротной цепи через активацию адипокинов [5].

Таким образом, блокаторы активации транскрипционного фактора NF-κB могут быть перспективными препаратами для патогенетической коррекции фторид-индуцированных эффектов в слизистой оболочке желудка. Дальнейшего изучения требует вопрос касательно безопасности длительного применения блокаторов транскрипционного фактора NF-κB.

Выводы. Активация транскрипционного фактора NF-κB в условиях хронической фторидной интоксикации приводит к увеличению продукции супероксидного анион-радикала в слизистой оболочке желудка крыс.

Список литературы.

1. Акимов О.Е. Влияние энтеросорбентов на метаболизм аргинина и процессы пероксидного окисления липидов в крови крыс в условиях хронической сочетанной интоксикации нитратом и фторидом натрия / О.Е. Акимов, И.А. Ковалёва, В.А. Костенко // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. - №3. – С.37-41.

2. Акимов О.Е. Генерация свободных радикалов и процессы пероксидного окисления липидов в слизистой оболочке желудка крыс в условиях сочетанной нитратной и фторидной интоксикации / О. Е. Акимов, А. В. Мищенко, В. А. Костенко // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. - №3. – С.42-46.

3. Akimov O.Ye. Superoxide and peroxynitrite production in gastric mucosa of rats under combined nitrate-fluoride intoxication / O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko // Journal of the Grodno State Medical University. – 2018. – Vol. 16. – № 6. – P:730-734.

4. Akimov O.Ye. Role of NF-kB transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa / O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2020. – Vol.61. – Art. 126535. P.1-4.

5. Cheleschi S. MicroRNA Mediate Visfatin and Resistin Induction of Oxidative Stress in Human Osteoarthritic Synovial Fibroblasts Via NF-κB Pathway / S. Cheleschi, I. Gallo, M. Barbarino et al. // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20(20). – P:5200. doi: 10.3390/ijms20205200.

Алексеева И.В. *, Абрамова А.Ю. *,**, Козлов А.Ю. *,**, Коплик Е.В. *,

СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МАРКЕРОВ СТРЕССА У КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКИ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

*ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина», Москва, Российская Федерация

**ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Современная действительность характеризуется комплексным влиянием на человека разнообразных, зачастую противоположных факторов: урбанизацией, ускорением темпа жизни и гиподинамией, информационными перегрузками и монотонией. Перечисленные выше и другие причины неизбежно приводят к состоянию эмоционального стресса. В классических трудах H. Selye еще в 1946 г. был описан «синдром биологического стресса», включающий в себя инволюцию тимуса, изъязвления желудочно-кишечного тракта, гипертрофию коркового слоя надпочечников [5]. Одной из наиболее серьезных дисфункций, возникающих при стрессорных нагрузках, является нарушение иммунного статуса организма [4]. Следует подчеркнуть, что иммунные расстройства во многом определяют системные нарушения физиологических функций в условиях стресса. Для изучения механизмов формирования и регуляции иммунных реакций в условиях физиологической нормы и при патологии широко применяются липополисахариды (ЛПС) – бактериальные антигены, запускающие каскад иммунных реакций в ЦНС и периферических иммунокомпетентных органах [1].

Целью нашей работы явилось изучение характера влияния ЛПС на состояние органов-маркеров стресса у крыс – тимуса и надпочечников – в разные временные периоды после однократного длительного стрессорного воздействия.

Материалы и методика исследования. Эксперименты проведены на 56 крысах-самцах Вистар с массой тела 330,6±5,0 г. При проведении опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина (протокол №1 от 3.09.2005), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Было сформировано 7 групп по 8 особей в каждой. Интактные животные, не подвергавшиеся каким-либо воздействиям, служили контролем. Других крыс подвергали острой стрессорной нагрузке на модели 24-ч иммобилизации. Сразу после стрессорного воздействия животные получали однократную внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора (ФР, 1 мл; 3 группы) или ЛПС (Пирогенал, 100 мкг/кг; 3 группы). Интактных крыс, а также стрессированных особей декапитировали - через 3 часа, 1 сутки или 8 суток после введения соответствующих веществ. Тимус и надпочечники извлекали после декапитации, освобождали от окружающих тканей и взвешивали на электронных весах AdventurerTM (OHAUS Corp). Относительную массу органов рассчитывали на 100 г массы тела животных.

Результаты опытов обрабатывали с помощью соответствующих статистических и аналитических методов с использованием пакетов программ STATISTICA 10.0 и MicrosoftOfficeExcel 2010. Числовые данные приведены как медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3).

Результаты исследования и их обсуждение. Однократная длительная стрессорная нагрузка на модели 24-ч иммобилизации приводила к инволюции тимуса у крыс, получавших физиологический раствор (по сравнению с таковым в группе контроля; табл. 1). Уменьшение относительной массы тимуса в указанных условиях выявлено на всех стадиях постстрессорного периода: через 3 ч – на 47,0% (p<0,05), через 1 сутки – на 11,4% (p<0,05), через 8 суток – на 38,9% (p<0,05). Показано, что 24-ч иммобилизация животных с последующим внутрибрюшинным введением ЛПС приводит к статистически значимому снижению массы тимуса через 3 ч и 1 сутки после инъекции (на 36,5 и 47,3% соответственно по сравнению с показателями у интактных особей, p<0,05). Однако на 8-е сутки после иммунной стимуляции на фоне стрессорного воздействия анализируемый параметр практически не отличался от