

(HDAC7), что, несомненно, является компенсаторной реакцией в ответ на аноксию-реоксигенацию *in vitro*. Активация системы транскрипционного фактора HIF с помощью ингибитора пролилгидроксилаз (PHD) приводила к уменьшению некротической гибели клеток, скорее всего, из-за снижения уровня продукции свободных радикалов, что открывает перспективы использования его активаторов для коррекции состояний, связанных с повышением свободнорадикального окисления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee K., Qian D., Rey S., Wei H., Liu J., Semenza G. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells // Proc. Nat. Acad. Sci. U S A. – 2009. – Vol. 106, № 7. – P. 2353-2358.
2. Линник О. А., Древицкая Т. И., Чорный С. А., Досенко В. Е., Маньковская И. Н. Влияние доксорубина на культуру изолированных кардиомиоцитов крыс // Вісник морфології. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 383-387.
3. Surova O., Nagibin V., Tumanovskaya L., Dosenko V., Moibenko A. Effect of a low dose of proteasome inhibitor on cell death and gene expression in neonatal rat cardiomyocyte cultures exposed to anoxia-reoxygenation // Exp. Clin. Cardiol. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 57-61.

ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ПОВЫШАЮТ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА ЗА СЧЕТ СТИМУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ РАННИХ ГЕНОВ

Евдокимова О.В., Городецкая И.В.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск
gorodecka-iv@mail.ru

Установлено, что близкие к физиологическим дозы йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) способны оказывать стресс-протекторное действие за счет ограничения интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сердце при долговременном действии стрессоров. Указанное лимитирование липопероксидации обусловлено повышением активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Однако механизм влияния ЙТГ на состояние про-/антиоксидантного баланса организма до сих пор не изучен. Учитывая возможность геномного действия ЙТГ, предположено, что их антистрессорный эффект связан со стимуляцией синтеза некоторых генов, в частности генов раннего ответа *c-fos* и *c-jun*, экспрессия которых является незамедлительным и неспецифическим ответом организма на действие разных стрессоров.

Изучить взаимосвязь концентрации ЙТГ в крови, уровня мРНК *c-fos* и *c-jun* в миокарде с показателями, характеризующими активность ПОЛ и состояние антиоксидантной системы миокарда при стрессе.

Работа выполнена на 78 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Химический стресс (ХС) – введение этанола (внутрижелудочно 25% раствор в дозе 3,5 г/кг массы тела), эмоциональный – «свободное плавание животных в клетке» (СПК). L-тироксин (L-T4) вводили в дозе от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 суток. Состояние ПОЛ в сердце оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), а также по скорости процесса. Активность СОД в сердце определяли по Fried, КАТ – по Баху. Неферментативный компонент антиоксидантной системы оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в миокарде (методом Sedlak) и по уровню витаминов-антиоксидантов А, Е и С в плазме (флюорометрически), а также по показателям, отражающим состояние «структурного» антиоксиданта – активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) (с помощью кинетического метода на автоматическом анализаторе «Eyorlaser»).

Экспрессию генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде изучали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Концентрацию ЙТГ в крови изучали радиоиммунологически. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Статистика 6.0».

Оба примененных стрессора активировали ПОЛ в миокарде, однако в разной степени: концентрация ДК, МДА и скорость ПОЛ повышались на 24, 20 и 29% ($p < 0,01$) после ХС; на 32, 37 и 42% ($p < 0,01$) после ЭС. Прямая связь показателей, характеризующих процессы ПОЛ, с уровнем мРНК ранних генов в миокарде установлена после всех воздействий ($R = 0,61-0,95$, $p < 0,05$), содержания ДК и МДА с концентрацией Т3 св в крови – после ХС ($R = 0,83$ и $0,60$, $p < 0,05$); обратная – между скоростью ПОЛ и сывороточным уровнем ЙТГ после ЭС ($R = -0,74$ для Т4 св и $-0,76$ для Т3 и Т4 ($p < 0,05$)). Активность СОД и КАТ в миокарде, а также АЛТ и ГГТ в плазме крови увеличивалась после всех стрессов: на 10%, 15% ($p < 0,05$), 28% ($p < 0,001$) и на 176% ($p < 0,01$) после ХС; на 12%, 18% ($p < 0,01$), 44% ($p < 0,001$) и на 98% ($p < 0,01$) после ЭС. Уровень GSH в миокарде и содержание витамина Е снижались также после воздействия и ХС, и ЭС: на 31 и 23% ($p < 0,01$) и на 43% ($p < 0,001$) и 38% ($p < 0,05$). Кроме того, после ЭС повышалась активность АСТ и уменьшалась концентрация витаминов А и С в крови: на 128% ($p < 0,001$), 41% ($p < 0,01$) и 7% ($p < 0,001$). Величина коэффициента парциальной корреляции в группах «Контроль» и «ХС» указывает на взаимосвязь активности СОД, КАТ в миокарде с содержанием ЙТГ в крови ($R = 0,61-0,79$, $p < 0,05$) и уровнем мРНК *c-fos*, *c-jun* в миокарде ($R = 0,80-0,93$, $p < 0,01$). После ЭС активность

указанных ферментов коррелировала лишь с уровнем мРНК генов раннего ответа ($R=0,62-0,82$, $p<0,05$). Концентрация GSH сильно прямо коррелировала с содержанием ЙТГ после всех воздействий ($R=0,83-0,99$, $p<0,001$), а также с уровнем мРНК c-fos и c-jun в миокарде после ЭС ($R=0,79-0,87$, $p<0,01$). Концентрация витаминов прямо, а активность АСТ, АЛТ и ГГТ, напротив, обратно коррелировали с содержанием большинства форм ЙТГ в крови (после ХС $r=0,62-0,72$ ($p<0,05$) для витамина Е и $r=-0,64 - -0,73$ для АЛТ ($p<0,05$); после ЭС $r=0,60-0,73$ ($p<0,05$) для витамина А и С и $r=-0,58--0,79$ ($p<0,05$) для АСТ, АЛТ и ГГТ). Введение L-T4 незначительно снизило скорость ПОЛ (на 14%, $p<0,05$) и, напротив, повысило активность СОД, КАТ и уровень GSH в миокарде (на 9% ($p<0,05$), 12% ($p<0,05$) и 10% ($p<0,01$)). L-T4 ограничил интенсификацию ПОЛ после ХС и ЭС, в условиях которых содержание ДК увеличивалось лишь на 10 и 16% ($p<0,01$ в обоих случаях), МДА на 17% ($p<0,05$) и 22% ($p<0,01$), скорость ПОЛ на 12 и 26% ($p<0,01$ в обоих случаях). Данный эффект был связан со стимуляцией антиоксидантной системы (по отношению к их значениям у подвергнутых стрессу эутиреоидных крыс были большими: активность СОД после ХС и ЭС (на 9 и 8% ($p<0,01$), КАТ, концентрация витаминов А и С после ЭС (на 7% ($p<0,05$), 44 и 11% ($p<0,001$)), уровень витамина Е после ХС (на 20%, $p<0,001$), содержание GSH после ХС и ЭС (на 25 и 24% ($p<0,01$ в обоих случаях)) и, напротив, меньшими активность АСТ после ЭС (на 92%, $p<0,01$), АЛТ и ГГТ после ХС и ЭС (на 16 и 34% и на 104 и 49% ($p<0,05$)). В группах «L-T4» и «L-T4+стресс» между показателями интенсивности ПОЛ, а также активностью СОД, КАТ и концентрацией GSH в миокарде, с одной стороны, и содержанием большинства форм ЙТГ и уровнем мРНК ранних генов в миокарде, с другой, установлена взаимосвязь, более выраженная после ЭС (18 корреляций) ($R=0,59-0,99$, $p<0,05$). После ХС количество корреляционных связей – 7 ($R=0,65-0,98$, $p<0,05$). Уровень витамина Е в указанных группах прямо коррелировал с Т3 св ($r=0,71$, $p<0,01$), а активность АСТ в крови обратно с содержанием общих форм ЙТГ и Т3 св ($r=-0,60--0,68$, $p<0,05$), как и плазменная активность АЛТ с уровнем Т4 и Т3 св в крови ($r=-0,62$ и $-0,67$, $p<0,05$). Таким образом, наличие сильной корреляционной связи между сывороточным содержанием ЙТГ, уровнем мРНК c-fos и c-jun и активностью большинства показателей про-/антиоксидантного баланса свидетельствует об активации антиоксидантной системы под влиянием ЙТГ вследствие индукции ими ответа ранних генов.