

С.П. Мозолева¹, А.П. Надеев^{1,2}, С.В. Позднякова¹, Т.А. Агеева¹

ЭКСПРЕССИЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 В ПЕЧЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ МЫШЕЙ ЛИНИЙ СВА И C57B1/6, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНОЕ КАНДИДОЗНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ

¹Новосибирский государственный медицинский университет,
630091, Красный проспект, 52, тел. 8-(383)-222-32-04, e-mail: rector@ngmu.ru;

²НИИ экспериментальной и клинической медицины при Федеральном исследовательском центре
«Фундаментальная и трансляционная медицина»,
630117, ул. Тимакова, 2, тел. 8-(383)-333-65-37, г. Новосибирск

Резюме

Цель исследования – изучить экспрессию MMP-9, TIMP-1 и их соотношения в гепатоцитах и непаренхиматозных клетках печени у новорожденных мышей двух противоположных линий СВА и C57B1/6, после перенесенного внутриутробного кандидозного инфицирования.

Экспрессии MMP-9 и TIMP-1 и их соотношение в печени у новорожденных мышей линий СВА и C57B1/6, перенесших внутриутробно кандидозное инфицирование, генетически детерминированы. У мышей линий СВА, перенесших внутриутробно кандидозное инфицирование, суммарные показатели экспрессии имели более высокие значения по сравнению с мышами линии C57B1/6. У новорожденных мышей линии C57B1/6, перенесших внутриутробно кандидозное инфицирование, выявлена слабая экспрессия MMP-9 и более высокий уровень экспрессии TIMP-1 в клетках очагов гемопоэза, синусоидальных клетках, что обусловило соотношение MMP-9 / TIMP менее 1. У новорожденных мышей линии СВА, перенесших внутриутробно кандидозное инфицирование, отмечена выраженная экспрессия MMP-9 и более низкий уровень экспрессии TIMP-1 в клетках очагов гемопоэза, синусоидальных клеток, что обусловило соотношение MMP-9 / TIMP более 1. Дисбаланс между показателями экспрессии MMP-9 и TIMP в клетках печени у мышей противоположных линий, перенесших ВКИ, возможно, связан с активностью клеток Купфера.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, внутриутробное кандидозное инфицирование, печень, новорожденные мыши линий СВА и C57B1/6.

S.P. Mozoleva¹, A.P. Nadeev^{1,2}, S.V. Pozdnyakova¹, T.A. Ageeva¹

EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 AND TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES-1 IN THE LIVER IN NEONATAL MICE OF CBA AND C57B1 / 6 LINES, THAT UNDERWENT INTRAUTERINE CANDIDIASIS INFECTION

¹Novosibirsk State Medical University;

²Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

Summary

The goal of the research was to study the expression of MMP-9, TIMP-1 and their ratios in hepatocytes and nonparenchymal liver cells in neonatal mice of two opposing lines of CBA and C57B1 / 6, after an intrauterine candidiasis infection.

The MMP-9 and TIMP-1 expression and their ratio in the liver in neonatal mice of the CBA and C57B1 / 6 lines having had an intrauterine candidiasis are genetically determined. In the CBA mice, after an intrauterine candidiasis, a total expression values were higher compared to the C57B1 / 6 mice. In the newborn C57B1 / 6 mice after an intrauterine candidiasis, there was a weak expression of MMP-9 and a higher level of TIMP-1 expression in the cells of the hematopoiesis foci, sinusoidal cells, leading to MMP-9 / TIMP ratio of less than 1. In newborn CBA mice, the expressed expression of MMP-9 and a lower level of TIMP-1 expression in the cells of the hematopoiesis foci, sinusoidal cells, resulting in the ratio of MMP-9 / TIMP to be greater than 1. Imbalance between the expression of MMP-9 and TIMP in liver cells in mice of opposing lines that survived intrauterine candidiasis infection, is likely to be associated with activity of Kupffer cells.

Key words: matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, intrauterine candidiasis infection, liver, newborns mice of CBA and C57B1 / 6 lines.

К ведущим причинам мертворождаемости, младенческой смертности и ранней инвалидизации детей относят внутриутробные инфекции, возбудители которых способны преодолевать плацентарный барьер [5]. К инфекционным агентам, способным индуцировать развитие внутриутробной инфекции, относят грибы рода *Candida* spp. [9, 12, 13].

Компенсаторно-приспособительные реакции организма на внешнесредовые и стрессорные воздействия, в том числе при инфекционных заболеваниях, детерминированы гено- и фенотипом. Удобной моделью для выявления генетически обусловленных (индивидуальных) различий реакций на стрессорные стимулы являются мыши инбредных линий. Мыши линий СВА

и C57Bl/6 существенно отличаются по ряду физиологических и морфологических параметров органов и систем, цитокиновому, иммунному и эндокринному статусам [4, 5] и относятся к оппозиционным линиям.

Печень является первым органом, куда попадают все трофические субстраты, микроорганизмы и/или их токсины, поступающие к плоду от матери и от ее морфофункционального состояния может зависеть исход инфицирования плода [4]. При этом клетки Купфера (КК) играют важную регулируемую роль в процессах повреждения и регенерации печени [1, 8, 11, 12].

При физиологических и патологических процессах эмбриогенеза, воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, а также огромную роль в иммунопатогенезе поражений печени, играет соотношение матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевых ингибиторов (TIMPs) [11]. Протеолитическая активность MMPs регулируется балансом между активацией и подавле-

нием проферментов посредством эндогенных субстратов, таких как альфа 2-макроглобулин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины (IL-1, -6, -8, -15), факторы роста (эпидермальный фактор роста, VEGF), главными их источниками являются активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, и тканевые ингибиторы MMPs (TIMP). В норме TIMP-1 связываются с про-MMP-9 в соотношении 1:1, образуя нековалентные стехиометрические комплексы и блокируя активацию фермента [2, 7, 14]. Это обстоятельство определяет необходимость совместной оценки уровня экспрессии MMPs и их ингибиторов.

Цель исследования – изучить экспрессию MMP-9, TIMP-1 и их соотношения в гепатоцитах и непаренхиматозных клетках печени у новорожденных мышей двух оппозиционных линий CBA и C57Bl/6, после перенесенного внутриутробного кандидозного инфицирования (ВКИ).

Материалы и методы

Исследование выполнено на беременных мышах двух оппозиционных линий CBA и C57Bl/6 и их потомстве. Животные-производители (масса 20-22 г) были получены из лаборатории разведения экспериментальных животных Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Для моделирования ВКИ мышам-самкам на 13-й день беременности под наркозом в область плаценты каждого плода вводили 0,04 мл раствора с суточной культурой *C. albicans* из расчета $2,5 \times 10^6$ клеток возбудителя в 0,2 мл изотонического раствора натрия хлорида [6].

Новорожденные мышата были разделены на 4 группы по 10 животных в каждой: 1-я (линия CBA) и 2-я (линия C57Bl/6) группы – новорожденные мышата с ВКИ; 3-я (линия CBA) и 4-я (линия C57Bl/6) группы – контрольных (интактных) животные. Новорожденных мышей в течение первых суток после рождения выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Все манипуляции с лабораторными животными проводили, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Страсбург, 1986), принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434-2009 от 01.03. 2010 г. идентичен GLP OECD).

Результаты и обсуждение

При иммуногистохимическом исследовании цитоплазматической экспрессии MMP-9 и TIMP-1 в печени у новорожденных мышей линий CBA и C57Bl/6, перенесших ВКИ, регистрировали положительные реакции MMP-9 и TIMP-1 в клетках очагов гемопоэза и синусоидальных клетках (крупнозернистый продукт реакции), редко – в гепатоцитах (гетерогенно в виде мелкодисперсного осадка), с различной выраженностью экспрессии (рисунок). У контрольных животных иммуногистохимическая реакция в клетках печени отсутствовала, что, вероятно, объясняется отсутствием нейтрофилов, а в КК количество фермента так мало, что практически не верифицировалось.

В соответствии со стандартизированными протоколами и рекомендациями фирмы-производителя антител проведены иммуногистохимические исследования с использованием моноклональных антител Rabbit MMP-9, clone 127 («ThermoFisher Scientific Inc.», США), Mousea-Human TIMP-1, clone 102D1 («ThermoFisher Scientific Inc.», США) и системы визуализации DAKO EnVision + System («DAKO», Дания) с диаминобензидином (DAB).

Для количественной оценки экспрессии MMP-9 и TIMP-1 в каждом наблюдении определяли процент положительно окрашенных клеток (гепатоцитов и непаренхиматозных) печени в 10 полях зрения с подсчетом среднего значения.

Статистическую обработку данных морфометрического исследования проводили с использованием лицензированного пакета программ статистики «Microsoft Excel 2010» с определением средней величины (M), стандартной ошибки средней (m). Достоверность статистически значимых различий средних величин в сравниваемых группах рассчитывали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$. При расчетах учитывали нормальность распределения исследуемого количественного признака (медиана близка к среднему значению (расхождение не более 20 %)).

У мышей линии CBA, перенесших ВКИ, суммарный уровень цитоплазматической экспрессии MMP-9 (в клетках гемопоэза, синусоидальных клетках и гепатоцитах) в 3,29 раза превышал аналогичный показатель у мышей линии C57Bl/6, уровень цитоплазматической экспрессии TIMP-1 – в 1,79 раза (таблица). Высокие показатели суммарной иммуногистохимической реакции обусловлены высокими значениями изучаемых показателей в клетках очагов экстрамедуллярного кроветворения и синусоидальных клетках, так как уровни экспрессии в гепатоцитах у мышей обеих линий, перенесших ВКИ, значимых различий не имели (таблица). Так, в клетках очагов экстрамедул-

лярного кроветворения у мышей линии СВА, перенесших ВКИ, уровень цитоплазматической экспрессии MMP-9 в 4,64 раза превышал аналогичный показатель у мышей линии C57Bl/6, уровень цитоплазматической экспрессии TIMP-1 – в 2,27 раза, а соотношение MMP-9 / TIMP-1 было $>1,0$. В синусоидальных клетках, в состав которых входят КК, являющиеся также продуцентами MMPs, у мышей линии СВА, перенесших ВКИ, уровень цитоплазматической экспрессии MMP-9 в 1,2 раза превышал аналогичный показатель у мышей линии C57Bl/6. Уровень цитоплазматической экспрессии TIMP-1 у мышей разных линий, внутриутробно инфицированных *S. albicans*, значимых различий не имел. При этом, соотношение MMP-9 / TIMP-1 у мышей линии СВА, перенесших ВКИ, было $>1,0$ (таблица).

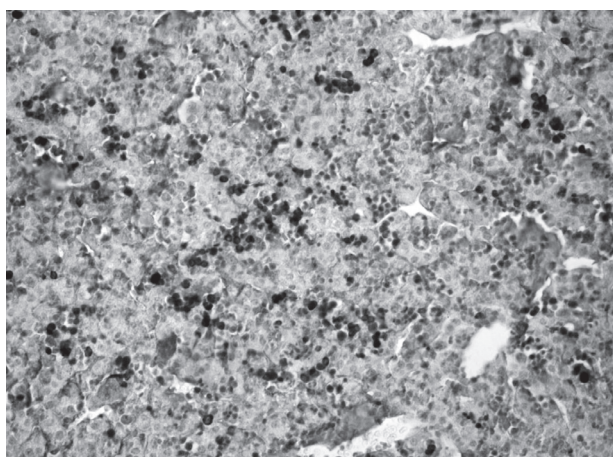


Рис. Экспрессия TIMP-1 в клетках печени новорожденных мышей линии СВА, перенесшей внутриутробное кандидозное инфицирование: TIMP-1 окрашенный продукт визуализируется гомогенно в клетках очагов экстрамедуллярного кроветворения, синусоидальных клетках, отдельных гепатоцитов. Докраска гематоксилином. Ув. $\times 100$

Вероятно, разнонаправленная динамика значений соотношения MMP-9 / TIMP-1 у новорождённых мышей разных линий, перенесших ВКИ, обусловлена генетическими различиями их чувствительности к инфекции и сопряжена с преобладанием клеточного (Th_1) или гуморального (Th_2) типов иммунного ответа [13], ролью морфофункционального состояния фагоцитов являющихся одними из основных продуцентов исследуемых ферментов на ранних этапах инфекционного процесса [3, 4]. У мышей линии C57Bl/6, имеющих H-2b гаплотип и генетически «склонных» к формированию клеточного иммунного ответа [13] ВКИ сопровождается экспрессией TIMP-1 в клетках очагов экстрамедуллярного кроветворения и синусоидальных клетках печени, в количестве, которое способно ограничивать протеолитическую активность MMP-9

и, соответственно, вести к ослаблению ответа MMP-9 (MMP-9 / TIMP-1 ($< 1,0$)) и несостоятельности завершенности фагоцитоза. Видимо, несостоятельность завершенности фагоцитоза у таких мышей может способствовать длительной персистенции живого возбудителя в вакуолярном аппарате КК при внутриутробном инфицировании животных и возможности генерализации инфекционного процесса при определенных условиях. Ранее было показано, что в части фагосом КК у мышей линии C57Bl/6 были выявлены *S. albicans*, а при инфицировании *S. albicans* в печени взрослых мышей этой линии на ранних сроках определялось большее число гранул (в основе гранулематозного воспаления лежат механизмы незавершенного фагоцитоза) в сравнении с мышами линии СВА. Мыши линий СВА, характеризующиеся преобладанием гуморального иммунитета (Th_2), имели более выраженную экспрессию MMP-9 и отставание в экспрессии TIMP-1 (MMP-9 / TIMP-1 ($> 1,0$)), что отразилось в высокой эффективности фагоцитоза *S. albicans* макрофагами у мышей этой линии [5].

Таблица

Экспрессия MMP-9 и TIMP-1 в клетках печени новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6, внутриутробно инфицированных *S. albicans* ($M \pm m$)

Локализация	Линия мышей	
	СВА	C57Bl/6
экспрессия MMP-9		
Гепатоциты	0,04 $\pm$ 0,02	отсутствует
Клетки очагов гемопоэза	7,85 $\pm$ 0,50*	1,69 $\pm$ 0,06*
Синусоидальные клетки, включая клетки Купфера	1,26 $\pm$ 0,05*	1,05 $\pm$ 0,05*
Суммарный показатель	9,19 $\pm$ 0,432*	2,79 $\pm$ 0,06*
экспрессия TIMP-1		
Гепатоциты	0,07 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,05
Клетки очагов гемопоэза	6,62 $\pm$ 0,46*	2,92 $\pm$ 0,51*
Синусоидальные клетки, включая клетки Купфера	1,04 $\pm$ 0,14	1,37 $\pm$ 0,12
Суммарный показатель	7,81 $\pm$ 0,51*	4,37 $\pm$ 0,47*
соотношение MMP-9/ TIMP-1		
Гепатоциты	0,58 $\pm$ 0,03	0 $\pm$ 0
Клетки очагов гемопоэза	1,23 $\pm$ 0,15*	0,57 $\pm$ 0,08*
Синусоидальные клетки, включая клетки Купфера	1,44 $\pm$ 0,12*	0,77 $\pm$ 0,04*
Суммарный показатель	1,20 $\pm$ 0,13*	0,65 $\pm$ 0,08*

Примечание. * – достоверные межлинейные различия средних величин соответствующих параметров, $p < 0,05$.

Полученные данные могут служить обоснованием необходимости учета индивидуальных особенностей реагирования плода и новорожденных на внутриутробное инфицирование и могут быть положены в основу методических подходов для прогнозирования индивидуальных рисков патологий у детей.

Выводы

1. Экспрессии MMP-9 и TIMP-1 и их соотношение в печени у новорожденных мышей линий СВА и C57Bl/6, перенесших ВКИ, генетически детерминированы. У мышей линий СВА, перенесших ВКИ, суммарные показатели экспрессии имели более высокие значения по сравнению с мышами линии C57Bl/6.

2. У новорожденных мышей линии C57Bl/6, перенесших ВКИ, выявлена слабая экспрессия MMP-9 и более высокий уровень экспрессии TIMP-1 в клетках очагов гемопоэза, синусоидальных клетках, что обусловило соотношение MMP-9 / TIMP менее 1. У новорожденных мышей линии СВА, перенесших ВКИ, от-

мечена выраженная экспрессия ММР-9 и более низкий уровень экспрессии ТИМР-1 в клетках очагов гемопоэза, синусоидальных клеток, что обусловило соотношение ММР-9 / ТИМР более 1.

3. Дисбаланс между показателями экспрессии ММР-9 и ТИМР в клетках печени у мышей оппозитных линий, перенесших ВКИ, возможно, связан с активностью клеток Купфера.

Литература

1. Люндуп А.В., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю. О роли синусоидальных клеток печени и клеток костного мозга в обеспечении регенераторной стратегии здоровой и поврежденной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII, № 1. – С. 78-85.

2. Мазовка К.Е., Ткачев А.В. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в слизистой оболочке кишечника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от активности заболевания // Практическая медицина. – 2014. – № 1. – С. 53-56.

3. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал // Иммунопатология, Аллергология. Инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11-22.

4. Мозолева С.П., Надеев А.П., Позднякова С.В., Залавина С.В. Структурная организация печени и звездчатых макрофагов у новорожденных мышей линии СВА и C57B1/6 // Морфология. – 2017. – Т. 152, № 4. – С. 44-48.

5. Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пре- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. – Новосибирск: Наука, 2014. – 242 с.

6. Надеев А.П., Шкурупий В.А. Способ моделирования кандидозной инфекции у экспериментальных животных // Патент России 2289853, 2006. – Бюлл. № 35.

7. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии пато-

логических состояний (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. 2010. – № 5. – С. 7-17.

8. Элбакидзе, Г.М., Меденцев А.Г. Внутриорганные и внутритканевые механизмы регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 50-54.

9. Groll A. H., Walsh T. J. Fungal infections in the pediatric patient. In: E. J. Anaissie, et al. ed. Clinical mycology. – NewYork: Churchill Livingstone, 2003. – P. 417-442.

10. Han Y.P., Zhou L., Wang J., et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibroblastic activation of hepatic stellate cell in collagen // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 4820-4828.

11. Ju C., Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies // Cell. Mol. Immunol. – 2016. – Vol. 13. – P. 316-27.

12. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 638-680.

13. Paula M.O., Fonseca D.M., Wolk P.F., et al. Host genetic background affects regulatory T-cell activity that influences the magnitude of cellular immune response against Mycobacterium tuberculosis // Immunol. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 89, № 42. – P. 526-534.

14. Zitka O., Kukacka J., Krizkova S., Huska D., Adam V., Masarik M., Prusa R., Kizek R. Matrix metalloproteinases // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17, № 31. – P. 3751-3768.

Literature

1. Lyundup A.V., Onishchenko N.A., Krasheninikov M.Ye., Shagidulin M.Yu. On the role of the sinusoidal liver cells and bone marrow cells in the provision of regenerative strategy of healthy and impaired liver // Bulletin of Transplantology and Artificial Organs. – 2010. – Vol. XII, № 1. – P. 78-85.

2. Mazovka K.Ye., Tkachev A.V. Expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in the gastric mucosa in patients with intestinal inflammatory diseases depending on the disease activity // Practical medicine. – 2014. – № 1. – P. 53-56.

3. Markelova Ye.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases, their interrelations with the cytokines system, diagnostic and prognostic potential // Immunopathology. Allergology. Infectology. – 2016. – № 2. – P. 11-22.

4. Mozoleva S.P., Nadeev A.P., Pozdnyakova S.V., Zalavina S.V. Liver and stellate macrophages structural organization in the newborn SVA and S57V1/6 mice // Morphology. – 2017. – Vol. 152, № 4. – P. 44-48.

5. Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Marinkin I.O. Liver and placenta in the pre- and postnatal period in pathology: Clinical and experimental research. – Novosibirsk: Nauka, 2014. – 242 p.

6. Nadeev A.P., Shkurupiy V.A. Modelling candida infection in experimental mice // Patent of Russia 2289853, 2006. – Bull. № 35.

7. Poteryayeva O.N. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, the role in the development of pathological conditions (literature review) // Medicine and Education in Siberia. – 2010. – № 5. – P. 7-17.

8. Elbakidze G.M., Medentsev A.G. Intraorgan and intratissue mechanisms of regulatory influence of Kupfer cells on hepatocytes // Bulletin of RAMS. – 2013. – № 2. – P. 50-54.

9. Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: E.J. Anaissie, et al. ed. Clinical mycology. – NewYork: Churchill Livingstone, 2003. – P. 417-442.

10. Han Y.P., Zhou L., Wang J., et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofi-

bro blastic activation of hepatic stellate cell in collagen // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 4820-4828.

11. Ju C., Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies // Cell. Mol. Immunol. – 2016. – Vol. 13. – P. 316-27.

12. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 638-680.

13. Paula M.O., Fonseca D.M, Wowk P.F., et al. Host genetic background affects regulatory T-cell activity that influences the magnitude of cellular immune response against Mycobacterium tuberculosis // Immunol. Cell. Biol. – 2010. – Vol. 89, № 42. – P. 526-534.

14. Zitka O., Kukacka J., Krizkova S., Huska D., Adam V., Masarik M., Prusa R., Kizek R. Matrix metalloproteinases // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17, № 31. – P. 3751-3768.

Координаты для связи с авторами: Мозолева Софья Павловна – аспирант кафедры патологической анатомии НГМУ; Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, зав. кафедрой патологической анатомии, профессор НГМУ, тел. +7-913-928-80-34, e-mail: nadeevngma@mail.ru; Позднякова Светлана Васильевна – д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии НГМУ; Агеева Татьяна Августовна – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии НГМУ.



УДК 612.015.1:616.341-018.822]:617.51-001.4:599.323.4-092.9

М.Ю. Флейшман, И.В. Толстенков, А.А. Иннокентьев

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА «СЕЛАНК» НА АКТИВНОСТЬ ЗОН ЯДРЫШКОВОГО ОРГАНИЗАТОРА В ЭПИТЕЛИОЦИТАХ ТОНКОЙ КИШКИ БЕЛЫХ КРЫС

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, г. Хабаровск

Резюме

Изучали параметры нуклео-нуклеолярного аппарата (средняя площадь ядра, средняя суммарная площадь ядрышек, среднее количество ядрышек) в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки белых крыс после нанесения черепно-мозговой травмы и введения пептида Tyr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro («Селанк»). В первой группе животные получали 0,9 % раствор хлорида натрия (без травматизации черепа), во второй группе – наносили травму и вводили 0,9 % раствор хлорида натрия, третья группа получала «Селанк» после травмы. На 6-е сутки после нанесения травмы животные выводились из эксперимента. Полученные гистологические срезы двенадцатиперстной кишки окрашивали по методу Ag-NORs. После черепно-мозговой травмы имело место снижение размеров ядер эпителиоцитов, суммарной площади и количества ядрышек. Введение пептида «Селанк» приводило к коррекции постстрессорных изменений в эпителии кишечника.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, глипролины, ядрышки.

M.Yu. Fleishman, I.V. Tolstenok, A.A. Innokentev

INFLUENCE OF GLYPROLINE-CONTAINING MEDICATION «SELANK» ON NUCLEAR ORGANIZER REGIONS ACTIVITY IN DUODENUM EPITHELIUM OF WHITE RATS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The authors studied the effect of glyprolines-containing medication «Selank» on Nuclear Organizer Regions (NORs) activity in duodenum epithelium of white rats after traumatic brain injury. In this experiment, Selank was intraperitoneally injected to rats (first injection in 3 hours after traumatic brain injury) in a daily dose of 1 mg/kg for 5 days. The animals were sacrificed by decapitation on day 6. Parameters of NORs were evaluated by computer cytormorphometry on a complex image analyzer in duodenum epithelium of white rats stained using AgNOR technique. The area of duodenum epitheliocytes nuclei, number of nucleoli, and total area of nucleoli above the nucleus were analyzed. The areas of the nuclei and NOR were calculated from measurements of 50 cells. Thus, traumatic brain injury reduces the activity of NOR in duodenum epitheliocytes in comparison with the control. Against the background of traumatic brain injury, peptide significantly increased the NOR activity.

Key words: traumatic brain injury, glyprolines, nucleoli.