

сегодняшний день является одной из лидирующих среди 20 клинических кафедр Гомельского государственного медицинского университета по привитию студентам любви к научной деятельности в сфере неврологии и нейрохирургии в частности и ко всей медицине в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Латышева, В. Я.* Неврология и нейрохирургия: учеб. пособие / В. Я. Латышева, Б. В. Дривотинов, М. В. Олизарович. — Минск: Выш. шк., 2013. — 511 с.

УДК 612.35:616-092.12-092.9

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Литвиненко А. Н.

Научный руководитель: к.м.н., доцент *Т. С. Угольник*

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Введение

Известно, что длительная секреция глюкокортикоидов при хроническом стрессе приводит к структурно-функциональным изменениям в печени, что в свою очередь вызывает нарушение синтетической и детоксикационной функций печени, а также может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [1].

Цель

Обзор данных литературы о морфо-функциональных изменениях в печени у экспериментальных животных при хроническом стрессе.

Рядом исследователей показано, что в условиях хронического стресса в печени наблюдаются разнообразные морфо-функциональные нарушения. В экспериментальной серии работ на примере иммобилизации самцов крыс серии Wistar без доступа к воде и пище на протяжении 6 часов ежедневно в течение 12 дней показано, что у животных наблюдались следующие изменения в печени: увеличение размеров ядер гепатоцитов, увеличение числа дегенеративных и двуядерных гепатоцитов, количества ядрышек, появление выраженных дегенеративных изменений в цитоплазме гепатоцитов и во внутريدольковых синусоидных капиллярах [2].

Сходные данные о патоморфологических изменениях в тканях печени в эксперименте на новорожденных альбиносах самках крыс линии Sprague-Dawley при хроническом изоляционном стрессе получили и ученые из Чили. В 116-дневном эксперименте исследователи сочетали нарушение социальных связей через изоляцию в раннем (18 суток) и позднем (23 суток) периодах с ежедневным световым воздействием, а также специальной диетой и щипанием хвостов животных на протяжении 6 дней. Гистологическое исследование печени показало выраженные изменения в ткани печени у крыс с более ранней изоляцией. Исследователи отмечали большое количество гепатоцитов с признаками гидропической дистрофии, выраженное нарушение долькового строения печени со смешанным типом воспаления, дезорганизацию печеночных пластинок преимущественно по периферии печеночных долек, а также увеличение количества двуядерных гепатоцитов и анизоцитоз их ядер в зонах регенерации. В сыворотке крови экспериментальных животных происходило изменение состава липидного спектра, а также повышение глюкозы и щелочной фосфатазы [3]. Сходные результаты были получены в эксперименте со взрослыми самцами крыс линии Sprague-Dawles [1]. Таким образом, длительная секреция глюкокортикоидов при хроническом стрессе приводит к нарушению углеводного обмена, дислипидемии, что может способствовать развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Группой исследователей из КНР в 2009 г. в ходе 8-недельного эксперимента было показано, что хронический стресс вызывал изменение в экспрессии 63 белков, участвующих

в различных биологических процессах [4]. По мнению авторов, основной группой дифференциально экспрессируемых генов при хроническом стрессе, вызывающих повреждение печени, являются энзимы: цитохромы (CYP1A1, CYP3A1/2, CYP2C11, CYPD1/2), пероксидазы (глутатион-редуктаза, супероксиддисмутаза, каталаза), дисбаланс которых обуславливает развитие окислительного стресса [5]. Большинство авторов считает, что ведущим инициальным звеном изменения экспрессии вышеназванных генов является ген глюкокортикоидных рецепторов (GR) печени. GR располагаются в регионе 5q31-31 5-й хромосомы человека, содержат 15 экзонов (у крыс: 18 хромосома, 18p12, 10 экзонов). Протеины GR представляют собой модульные белки из 727 аминокислотных остатков, включающие N-терминальный домен трансактивации (NTD), центральный ДНК-связывающий домен (DBD), C-терминальный лиганд связывающий домен (LBD) и «шарнирную» область, которая отделяет DBD и LBD. NTD выполняет функцию мощного активатора транскрипции. DBD позволяет GR распознавать и связываться с ДНК-последовательностями целевых генов, называемых глюкокортикоид-регуляторными элементами (GREs). Биологический эффект циркулирующие глюкокортикоиды оказывают за счет перемещения в ядро клетки с помощью повсеместно экспрессируемых GR. Глюкокортикоид-GR комплекс перемещается в ядро клетки и там связывает ДНК-специфические распознающие последовательности — глюкокортикоид чувствительные участки (GREs), расположенные в регуляторных участках глюкокортикоид чувствительных генов или взаимодействует с другими транскрипционными факторами.

Транскрипционный фактор HES-1 (*hairy and enhancer of split-1*) является основным высоко консервативным транскрипционным репрессором, реализующим свой биологический эффект за счет связывания N-box участков генома и потенцирования хроматин-модифицирующих факторов для этих участков. В 2014 г. J. Revollo с соавторами показали, что у мышей, нокаутных по гену HES-1, в гепатоцитах потенцировалась опосредованная экспрессия генов, отвечающих за регуляцию углеводного обмена. Глюкокортикоиды могут быстро снижать количество HES-1 mRNA через GR-опосредованную репрессию HES-1. В то же время увеличение экспрессии HES-1 у человека приводит к снижению эффекта глюкокортикоидов посредством связывания с N-boxes ДНК. Глюкокортикоид опосредованное подавление HES-1 высвобождает от депрессии большое количество глюкокортикоид-чувствительных генов, участвующих в ответной реакции организма на стресс. Известно, что участниками важнейших функций печени являются ядерные рецепторы, которые реагируют стандартными компенсаторными изменениями экспрессии генов в ответ на меняющиеся уровни их лигандов (Ивашкин В. Г., 2010). В ряде экспериментальных исследований показана возможность модификации патогенеза заболеваний печени конкретными регуляторами ядерных рецепторов и корегуляторами физиологических функций.

Выводы

Таким образом, морфо-функциональные изменения в ткани печени при хроническом стрессе в результате длительной секреции глюкокортикоидов могут быть обусловлены увеличением экспрессии ряда прооксидантных генов, приводящих к развитию окислительного стресса. Эффект глюкокортикоидов реализуется посредством глюкокортикоидных рецепторов и активации факторов транскрипции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang, S. Chronic unpredictable mild stress combined with a high-fat diets aggravates atherosclerosis in rats // S. Wang / Lipids in Health and Disease. — 2014. — Mode of access: <http://www.lipidworld.com/content/13/1/77>. — Date of access: 21.12.2014.
2. Solin, A. V. Stress-Induced Changes in the Liver of Rats with Different Resistance to Stress // A. V. Solin, Yu. D. Lyashev / Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2014. — Vol. 157, № 5. — P. 571–573.
3. Vasquez, B. Effects of early and late adverse experiences on morphological characteristics of Sprague-Dawley rat liver subjected to stress during adulthood // B. Vasquez / Int J Clin Exp Pathol. — 2014. — Vol. 7, № 8. — P. 4627–4635.
4. Dynamic proteomic and metabolomic analysis reveal dysfunction and subclinical injury in rat liver during restraint stress // M. Chen [et al.] / Biochimica et Biophysica Acta. — 2009. — № 1794. — P. 1751–1765.
5. Stress is a critical player in CYP3A, CYP2C, and CYP2D regulation: role of adrenergic receptor signaling pathways // E. Daskalopoulos [et al.] / Am J Physiol Endocrinol Metab. — 2012. — № 303. — P. 40–54.