

УДК 577.121.7-612.82  
© Коллектив авторов

## ОТЛИЧИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В МОЗЖЕЧКЕ И ГИППОКАМПЕ

*Е.А. Косенко<sup>1,2\*</sup>, Е.Е. Белоушко<sup>1,2</sup>, Ю.Г. Каминский<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
142290 Пущино, Институтская ул., 3; тел.: +8 (496) 773-91-68;  
факс: +8 (496) 733-05-53; эл. почта: gieraki@mail.ru

<sup>2</sup>Пущинский государственный естественно-научный институт,  
142290 Пущино, проспект Науки, 3

Методом ферментативного анализа исследовано влияние портокавального шунтирования у крыс на антиоксидантный статус мозжечка и гиппокампа. Показано, что концентрация эндогенного аммиака и активность восьми антиоксидантных ферментов различны в двух отделах мозга и изменяются неодинаково после операции на кровеносных сосудах печени.

**Ключевые слова:** портокавальное шунтирование, ферменты-антиоксиданты, гиппокамп, мозжечок.

### ВВЕДЕНИЕ

Портокавальное шунтирование (ПКШ) применяется в клинике для гемодинамической коррекции портальной гипертензии, остановки гастроэзофагеального кровотечения и сохранения жизни больного. Однако после хирургической операции ПКШ функция печени по детоксикации аммиака нарушается, что ведет к хронической гипераммониемии и к гепатоэнцефалопатии (ГЭ). Патогенные механизмы ГЭ изучены недостаточно. Исследования с использованием моделей острой печеночной недостаточности на животных [1, 2] показали, что накапливаемый аммиак индуцирует окислительный стресс в мозге. Имеющиеся в литературе исследования окислительного стресса при хронической ГЭ у пациентов или в экспериментах на животных немногочисленны и противоречивы [3, 4], а данные об антиоксидантных ферментах в отделах мозга и субклеточных фракциях фрагментарны или отсутствуют.

Целью данной работы было исследование влияния ПКШ у крыс на антиоксидантный статус мозжечка и гиппокампа.

### МЕТОДИКА

В работе применяли стандартные методы ферментативного анализа, приведённые ранее [5].

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Эндогенный аммиак распределяется неравномерно между четырьмя отделами мозга (таблица). Его содержание в гиппокампе приблизительно такое же, как в неокортексе и полосатом теле, но на 35% меньше, чем в мозжечке. Во всех отделах мозга концентрация аммиака в 1,8–3,4 раза превышает его концентрацию в плазме крови.

После операции ПКШ содержание аммиака достоверно повышается в плазме, мозжечке, неокортексе и полосатом теле (на 40–99%), но недостоверно в гиппокампе (таблица).

У контрольных крыс активность супероксиддисмутазы (СОД; КФ 1.15.1.1), каталазы (КФ 1.11.1.6) и глутатионредуктазы (ГР; КФ 1.8.1.7) выше в цитоплазме мозжечка, чем в гиппокампе (рис. 1).

\* - адресат для переписки

## ОТЛИЧИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В МОЗЖЕЧКЕ И ГИППОКАМПЕ

Таблица. Концентрация аммиака в тканях контрольных крыс и через 4 недели после операции ПКШ.

Ткань	Контроль	ПКШ
Плазма	138±16	270±17***
Мозжечок	473±35	660±45**
Гиппокамп	308±46 <sup>+</sup>	428±31
Неокортекс	250±25 <sup>++</sup>	498±33***
Полосатое тело	308±29 <sup>+</sup>	453±28**

Примечание. Концентрация аммиака выражена в нмоль/г ткани. \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  при сравнении с контролем. + -  $p < 0,05$ , ++ -  $p < 0,01$  при сравнении с мозжечком в контрольной группе животных (с поправками Бонферрони при множественном сравнении).

Напротив, активность глутатионтрансферазы (ГТ; КФ 2.5.1.18) в гиппокампе достоверно выше, чем в мозжечке. Оба отдела мозга не отличаются по удельной активности глутатионпероксидазы (ГП; КФ 1.11.1.9).

После операции ПКШ активность цитоплазматических каталазы, Cu,Zn-СОД, ГР и ГП в обоих отделах мозга не отличается от контрольных значений и, таким образом, сохраняется достоверно более высокой в мозжечке, чем в гиппокампе.

Активность ГТ снижается после операции ПКШ в мозжечке, но не изменяется в гиппокампе. Различие между мозжечком и гиппокампом по активности ГТ в цитозоле далее возрастает до 2,2-кратного после ПКШ ( $p < 0,0001$ ).

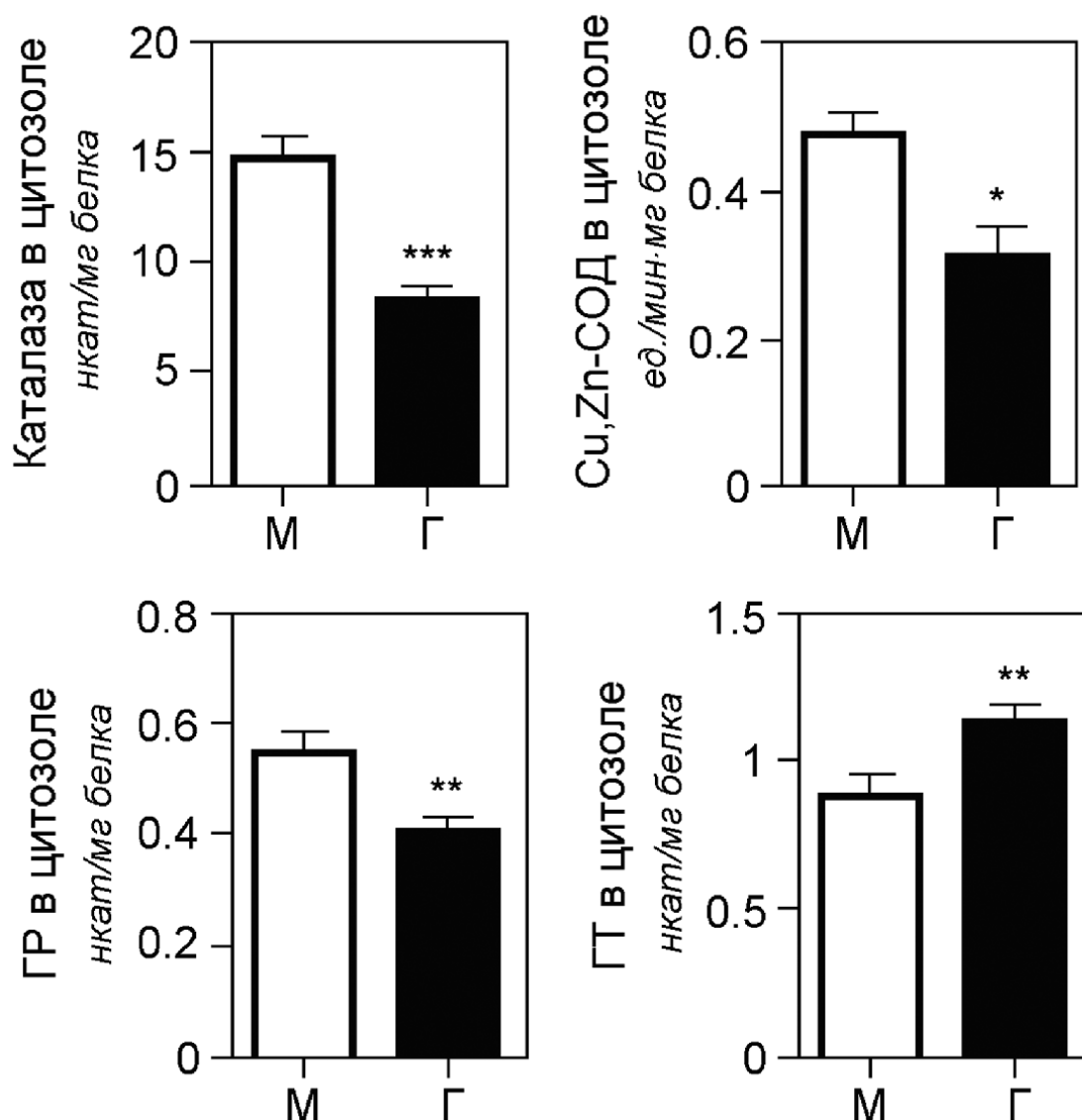


Рисунок 1. Активность каталазы, Cu,Zn-СОД, ГР и ГТ в цитоплазме мозжечка (М) и гиппокампа (Г) контрольных крыс. \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,0001$  при сравнении с мозжечком.

В митохондриях мозжечка контрольных животных активность Mn-СОД на 77% выше, а активность ГП на 111% выше, чем в митохондриях гиппокампа (рис. 2). Удельная активность митохондриальной нитроксидсинтазы (NOS; КФ 1.14.13.39) одинакова в мозжечке и гиппокампе контрольных крыс. Карбонильных групп белков митохондрий в мозжечке на 26% больше, чем в гиппокампе.

После операции ПКШ активность Mn-СОД достоверно снижается в мозжечке и не меняется в гиппокампе, и отличие между двумя отделами мозга по активности Mn-СОД становится недостоверным.

Активность митохондриальной ГП не меняется после операции ПКШ ни в мозжечке, ни в гиппокампе. После операции ПКШ активность NOS повышается в мозжечке и не меняется в гиппокампе, а отличие между отделами мозга по активности NOS в митохондриях достигает 34%.

Содержание карбонильных групп повышается после операции ПКШ в митохондриях мозжечка (на 26%) и не меняется в митохондриях гиппокампа. Отличие между отделами мозга по содержанию окисленных белков в митохондриях увеличивается до 38% после ПКШ.

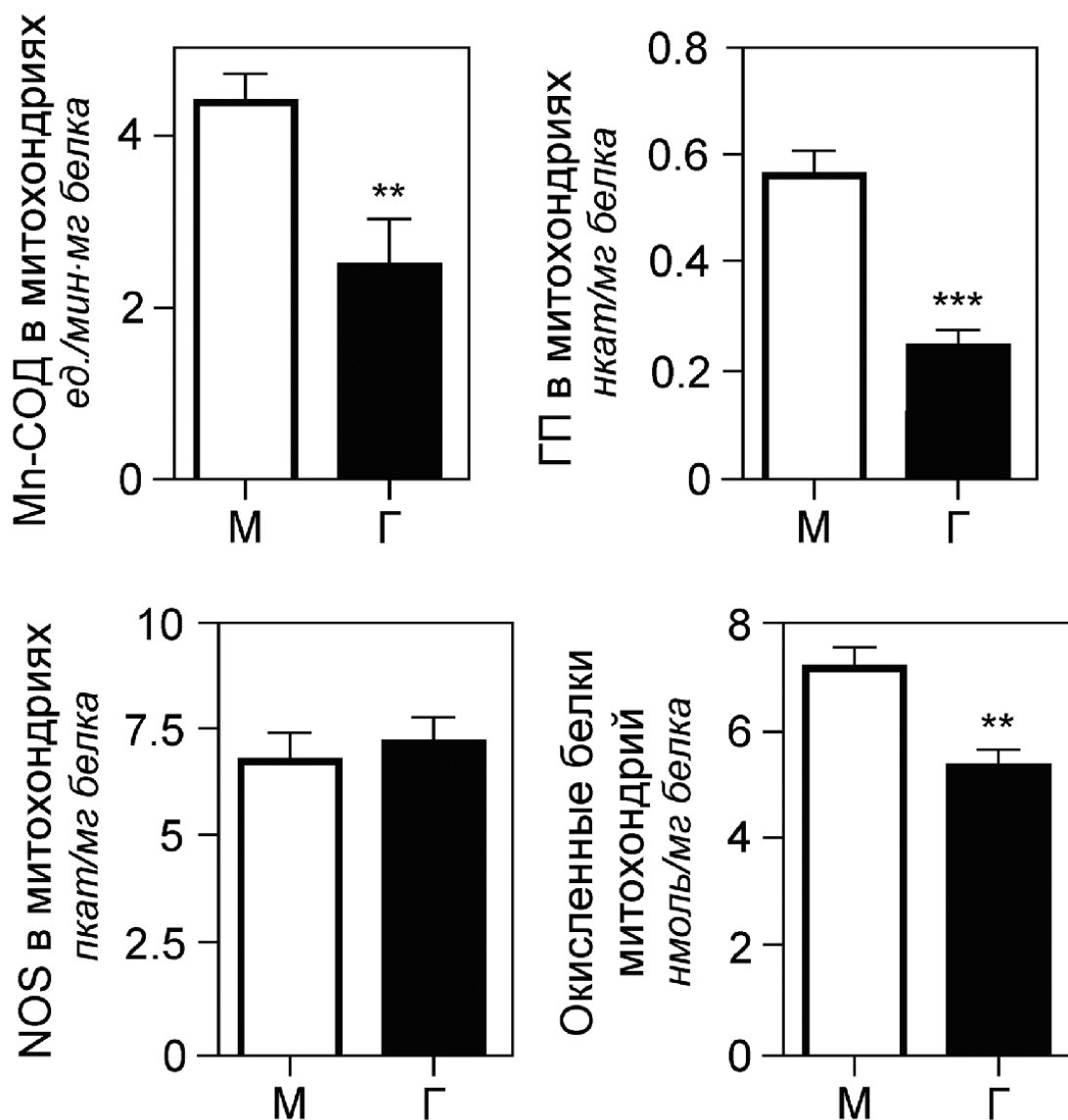


Рисунок 2. Активность Mn-СОД, ГП и NOS и содержание карбонилированных (окисленных) белков в митохондриях мозжечка (М) и гиппокампа (Г) контрольных крыс. \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,0001$  при сравнении с мозжечком.

## ОТЛИЧИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ В МОЗЖЕЧКЕ И ГИППОКАМПЕ

Содержание глутатиона (GSH) и глутатиондисульфида (GSSG), и отношение GSH/GSSG в митохондриях мозжечка и гиппокампа неотличимы и не меняются после операции ПКШ.

может играть роль снижение активности ГТ в мозжечке и что антиоксидантные ферменты гиппокампа не участвуют в этом процессе.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В работе впервые показано, что: 1) концентрация эндогенного аммиака различна в четырех отделах мозга, превышает его концентрацию в плазме и изменяется неодинаково после ПКШ; 2) активность ферментов-прооксидантов не равна в мозжечке и гиппокампе и изменяется различно после ПКШ; 3) в гиппокампе не меняются после ПКШ ни один показатель окислительного стресса и содержание аммиака; 4) в мозжечке после ПКШ повышено содержание аммиака и количество окисленных белков, снижена активность митохондриальной Mn-SOD и цитоплазматической ГТ. Результаты позволяют предполагать, что в патогенезе ГЭ

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kosenko E., Venediktova N., Kaminsky Y., Montoliu C., Felipe V. (2003) Brain Res., **981**, 193-200.
2. Carbonero-Aguilar P., Diaz-Herrero Mael M., Cremades O., Romero-Gomez M., Bautista J. (2011) Liver Int., **31**, 964-969.
3. Widmer R., Kaiser B., Engels M., Jung T., Grune T. (2007) Arch. Biochem. Biophys., **464**, 1-11.
4. Yang X., Bosoi C.R., Jiang W., Tremblay M., Rose C.F. (2010) Metab. Brain Dis., **25**, 11-15.
5. Kosenko E.A., Tikhonova L.A., Poghosyan A.S., Kaminsky Y.G. (2012) Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B, Biomed. Chem., **6**, 273-277.

Поступила: 21. 03. 2013.

## DIFFERENCES BETWEEN CEREBELLUM AND HIPPOCAMPUS IN ANTIOXIDANT SYSTEM

*E.A. Kosenko<sup>1,2</sup>, E.E. Beloushko<sup>1,2</sup>, Y.G. Kaminsky<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, RAS, ul. Institutskaya, 3, Pushchino, 142290 Russia ; tel.: +8 (496) 773-91-68; fax: +8 (496) 733-05-53; e-mail: gieraki@mail.ru

<sup>2</sup>Pushchino State Institute of Natural Sciences, pr. Nauki, 3, Pushchino, 142290 Russia

The effect of portacaval shunting on the antioxidant status of the cerebellum and hippocampus was studied in rats using standard methods of enzymatic analysis. Endogenous ammonia levels and activities of eight antioxidant enzymes were shown to be unequal in two brain regions and to respond differently upon portal-systemic shunt surgery.

**Key words:** portacaval shunt, antioxidant enzymes, hippocampus, cerebellum.

