

Д.О. Пашевін¹, В.Є. Досенко², Ю.В. Биць¹, О.В. Сутова², В.С. Нагібін², О.О. Мойбенко²

Зміни протеасомної активності у стінці судин при атеросклерозі як мішень антиатерогенної терапії

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Ключові слова: атеросклероз, протеасома

У багатьох роботах показано, що процеси руйнування протеїнів у клітині мають велике значення в регуляції життєдіяльності клітини, а їх порушення є основою для розвитку патологічних процесів. За рахунок участі у частковій чи повній деградації протеїнів протеасома є важливим регулятором таких клітинних процесів як диференціювання і розмноження клітин, транскрипція генів, апоптоз, рецепція позаклітинних сигналів та інші важливі ланки життєдіяльності клітини. Виходячи з цього, зміни активності або регуляції протеасоми повинні бути важливим фактором патогенезу багатьох захворювань, в тому числі і атеросклеротичного uszkodження судинної стінки.

Мета дослідження – вивчення змін протеасомної активності у тканинах серця, аорти та клітинах крові при моделюванні атеросклеротичного процесу, а також оцінка впливу препарату "Корвітин" на протеасомну активність та на розвиток атеросклеротичних uszkodжень судинної стінки в цілому.

Матеріали та методи. Експерименти проводилися на трьох групах кролів (n=30): 1) контрольній, 2) холестериновій (протягом 4 тижнів тварини отримували 1% холестериновий корм) та 3) корвітиновій (на фоні ХС дієти тваринам вводили "Корвітин" в/в 5 мг/кг один раз на 48 годин). На 4-му тижні досліді проводився забір венозної крові з наступним виділенням фракцій моноцитів, лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів за допомогою градієнтного розчину перколу і вимірюванням в них хімотрипсиноподібної (ХТП), трипсиноподібної (ТП) та пептидилглютамід пептид-гідролазної (ПГПГ) активностей протеасоми. Для дослідження протеасомної активності у тканинах тварин забивали, з тканин серця і аорти отримували гомогенати, у яких вимірювали ХТП, ТП и ПГПГ активність протеасоми. Вимірювання протеасомної активності проводили шляхом оцінки інтенсивності гідролізу специфічних флуорогенних субстратів (LSTA-АМС, LLVT-АМС, LLG-АМС) з застосуванням

спектрофлуориметру. Активність виражали в нМ 7-аміно-4-метилкумарину на 10^6 клітин за 1 хв для протеасомної активності ізольованих лейкоцитів і в мкМ 7-аміно-4-метилкумарину на 1гр. білка за хв. – для визначення активності тканин.

Результати та їх обговорення. Отримані дані свідчать про суттєвий вплив гіперхолестеринової дієти на активність протеасоми як в лейкоцитах крові, так і в тканинах аорти і серця. По відношенню до контролю у моноцитах холестеринової групи спостерігалось зниження ХТП активності на 40%, ПГПГ активність не змінювалась; застосування препарату "Корвітин" давало зниження ХТП у 2,5 рази, а ПГПГ - у 8,7 разів. В лімфоцитах 2-ї групи ТП активність збільшувалася на 10%, ПГПГ – у 4 рази, "Корвітин" знижував ХТП активність у 16,5 разів, а ПГПГ – у 7,4 рази. В нейтрофільних гранулоцитах спостерігалось зниження ХТП активності у 5 разів, а ПГПГ – на 40% у порівнянні з 2-ю групою. В тканинах аорти 2-ї групи мало місце підвищення всіх активностей протеасомного комплексу: ТП – у 2,4 рази в порівнянні з контролем ($P=0,003$), ХТП – на 43%, ПГПГ – на 10%. "Корвітин" давав зниження ТП на 25%, ХТП – в 10 разів, ПГПГ – на 50%. В тканинах серця ПГПГ активність не змінювалася, ХТП – збільшувалася на 14% у порівнянні з контролем, "Корвітин" знижував ХТП активність протеасомного комплексу в 23 рази, а ПГПГ – на 56%. Патогістологічні дослідження надавали підтвердження антиатерогенного ефекту внутрішньовенного введення "Корвітину" за умов моделювання холестеринового атеросклерозу.

Висновки

1. Зміни протеасомного протеолізу мають місце у патогенезі атеросклеротичного процесу судинної стінки.

2. Отримані дані свідчать про наявність у препараті "Корвітин" антиатерогенних властивостей, які можуть бути обумовлені в тому числі і впливом на протеасомну активність клітин крові і тканин.