

И.Ф. Беленичев, А.В. Абрамов, С.В. Павлов, С.В. Горбачева, Н.В. Бухтиярова

Роль гена C-FOS в регуляции типа нейрональной гибели в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения

Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра фармакологии и медицинской рецептуры

Последнее десятилетие уходящего века было объявлено Всемирной организацией здравоохранения "десятилетием мозга" - и это не случайно. Церебральные патологии по распространенности занимают третье место среди населения стран Европейского Союза и Американского континента, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы и злокачественным новообразованиям. Экспериментальными работами последнего десятилетия показана значительная роль гиперэкспрессии генов раннего реагирования c-fos в развитии апоптоза и некроза нейрональных клеток при нейродеструктивных заболеваниях. В связи с вышеизложенным перспективным направлением в изучении молекулярных механизмов патогенеза ишемии головного мозга является исследование роли c-fos в патологических изменениях головного мозга в условиях экспериментального моделирования острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Целью настоящего исследования явилось исследование характера экспрессии гена c-fos в различные сроки модельной церебральной ишемии.

Материалы и методы: исследование выполнены на 20 гербелах - самцах, массой 30-50 гр. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) моделировали путем необратимой односторонней сонной артерии. Экспрессию гена c-fos изучали гистоиммунохимически по количеству fos-позитивных нейронов. Fos - иммунопозитивные нейронов, получаемые на микроскопе, с помощью высокочувствительной видеокамеры COHU-4922 (COCHU Inc., США) вводили в компьютерную программу - аппаратную систему цифрового анализа изображения VIDAS (кафедра патологической физиологии ЗГМУ, зав. каф., профессор Ю.М. Колесник).

Полученные результаты и их обсуждение. Проведенные экспериментальные исследования показали, что в условиях ОНМК, показано увеличение содержания белка c-fos в первые 1 - 2 часа после начала ишемии и в течение 24 часов (увеличение c-Fos-позитивных клеток в 4 - 5 слое сенсо-моторной зоны коры в 10-15 раз) и максимальным снижением белка c-fos к 4-м суткам (снижение c-Fos-позитивных клеток в 3,6 раз). Начиная с 7-х суток экспериментальной ишемии, наблюдается постепенное восстановление количества c-fos в нейронах 4-5 слоя сенсомоторной зоны коры с максимальным проявлением активности на 21-сутки. Однако и на 21-е сутки ишемии содержание c-fos остается низким и не достигает уровня в первые часы после окклюзии. Изменение содержания c-fos в нейронах в разные сроки ишемии, с нашей точки зрения, тесно связано с преобладанием типа гибели кле-

ток. Так, увеличение содержания c-fos происходило на фоне преобладания гибели клеток по типу апоптоза, а снижение - к усилению гибели по типу некроза. В восстановительный период происходит адаптация клетки и переключение гибели с пути некроза на апоптоз и снижение последнего.

Так, в условиях острой ишемии головного мозга (необратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий), показано увеличение содержания белка c-fos в первые 1 - 2 часа после начала ишемии и в течение 24 часов (увеличение c-Fos-позитивных клеток в 4 - 5 слое сенсо-моторной зоны коры в 10-15 раз) и максимальным снижением белка c-fos к 4-м суткам (снижение c-Fos-позитивных клеток в 3,6 раз). Начиная с 7-х суток экспериментальной ишемии, наблюдается постепенное восстановление количества c-fos в нейронах 4-5 слоя сенсомоторной зоны коры с максимальным проявлением активности на 21-сутки. Однако и на 21-е сутки ишемии содержание c-fos остается низким и не достигает уровня в первые часы после окклюзии. Изменение содержания c-fos в нейронах в разные сроки ишемии, с нашей точки зрения, тесно связано с преобладанием типа гибели клеток. Так, увеличение содержания c-fos происходило на фоне преобладания гибели клеток по типу апоптоза, а снижение - к усилению гибели по типу некроза. В восстановительный период происходит адаптация клетки и переключение гибели с пути некроза на апоптоз и снижение последнего.

Вопрос о значении апоптоза в условиях ишемии головного мозга остается спорным, однако все больше фактов свидетельствует в его пользу. В отличие от апоптоза, некроз клетки более грубое разрушение, которое сопровождается вакуолизацией, резким набуханием клетки, лизисом мембран, выходом клеточного содержимого в межклеточное пространство. Это сопровождается усилением синтеза воспалительных интерлейкинов и цитокинов, развитием воспаления. В зависимости от степени экспрессии, ген c-fos регулирует процессы апоптоза/некроза.

Таким образом, экспрессия гена c-fos играет значительную роль как в регуляции физиологических функций организма, так и в патологических процессах. Изменение характера экспрессии гена c-fos при нейродеструктивных заболеваниях вызывает каскад необратимых нарушений в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре нейрональной клетки. В связи с этим разработка фармакокоррекции нейродеструктивных заболеваний лекарственными препаратами, влияющими на экспрессию гена c-fos является актуальной проблемой медицины и фармакологии.