ВЛИЯНИЕ КОМПАНЕНТОВ РЕАКЦИИ ФЕНТОНА НА АКТИВНОСТЬ НАДФ- ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ИЗ ПЕЧЕНИ КРЫСЫ В НОРМЕ, ПРИ ВВЕДЕНИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-α И ДЕЙСТВИИ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.Н. Цветикова, Т. Н. Попова, Т.И. Рахманова

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Согласно современным представлениям развитие оксидативного стресса (ОС) лежит в основе патогенеза многих болезней печени. Корме того, дисбаланс между образованием активных форм кислорода (АФК) и функционированием антиоксидантной системы (АОС) взаимосвязан с процессом апоптоза. Следует отметить, что стимуляция рецепторов различных типов клеток фактором некроза опухоли–α (ФНО-α) вызывает возрастание внутриклеточного уровня АФК. Известно, что тиоктовая кислота (ТК) обладает гепатопротекторными свойствами и способствует нормализации биохимических процессов при развитии ОС.

Поскольку важнейшим фактором развития стрессорного повреждения тканей является образование гидроксильного радикала (OH^*) в реакции Фентона, то было исследовано влияние Fe^{2+}, Fe^{3+} и H_2O_2, являющихся компонентами данной реакции, на активность НАДФ-зависимjq изоцитратдегидрогеназs (НАДФ-ИДГ, К.Ф. 1.1.1.42.) из печени крыс в условиях нормы, при введении ФНО-α и действии протектора на фоне развития апоптоза.

В качестве объекта исследования использовались самцы белых лабораторных крыс, содержащиеся на стандартном режиме вивария. Для индукции апоптоза животным вводили актиномицин D внутрибрюшинно в дозе 20мкг на кг веса животного, а затем через 20 минут вводили ФНО-α (1мкг/кг). Тиоктовую кислоту после индуцирования апоптоза вводили внутрибрюшинно (16 мг/кг), троекратно, с интервалом 3 часа. Материал для исследований забирали через 12 часов после введения ФНО-α, что связано с максимальным уровнем развития свободнорадикальных процессов к этому времени. Активность НАДФ-ИДГ определяли на СФ-56 при длине волны 340 нм.

На очищенных ферментных препаратах НАДФ-ИДГ показано, что ионы Fe^{2+} подавляют активность фермента из печени животных всех экспериментальных групп. Однако, наибольший ингибирующий эффект наблюдается в группе контрольных

животных, по сравнению с группой крыс, подвергнутых воздействию ФНО-α. Введение ТК на фоне развития апоптоза незначительно уменьшало чувствительность фермента к действию ионов Fe^{2+}. Так, при 0,3 мМ концентрации Fe^{2+} активность фермента в группе интактных животных составляет 73,3% от контроля, а в группе крыс, которым вводили ФНО-α 86,7% и ТК на фоне апопотоза 81,82% от первоначального уровня.

При действии ионов Fe^{3+} в концентрации 0,8 мМ активность фермента, выделенного из печени контрольных крыс, уменьшается в 2,2 раза, в то время как активность НАДФ-ИДГ, выделенной из печени животных, которым вводили ФНО-α и ТК на фоне развития патологического состояния, уменьшается в 2,5 и 2,7 раза соответственно.

Можно предположить, что модификация чувствительности НАДФ-ИДГ к ингибирующему влиянию ионов железа сопряжена с изменением их концентрации в клетке при ОС и при введении протектора на фоне развития патологического состояния.

Выявлено ингибирующее действие пероксида водорода на активность НАДФ-ИДГ как в норме, так и в группах животных, подверженных окислительному стрессу и действию вещества-протектора. Подавляющий эффект H_2O_2 был выражен сильнее для фермента, выделенного из печени контрольных крыс, чем опытных групп животных. Так, при 0,15 мМ концентрации H_2O_2 активность НАДФ-ИДГ в норме была подавлена на 30%, активность фермента из печени крыс с индуцированным ФНО-α апоптозом и при действии тиоктовой кислоты на фоне развития ОС на 13,3%.

Вероятно, меньшая чувствительность НАДФ-ИДГ к H_2O_2 из печени крыс при патологии по сравнению с нормой может быть связана с регуляцией активности фермента АФК при ОС. Снижение чувствительности НАДФ-ИДГ к H_2O_2 при интенсификации свободнорадикального окисления может способствовать проявлению ферментом более высокой активности в условиях ОС. По-видимому, снижение ингибирующего эффекта H_2O_2 на ферментативную активность при патологии способствует поддержанию уровня образования НАДФН, который необходим для функционирования глутатионпероксидазной-глутатионредуктазной антиоксидантной системы.

Работа поддержана финансированием Министерства образования и науки РФ по программе "Развитие научного потенциала высшей школы"РНП.2.1.1.4429 и РФФИ р_офи 08-04-99018.