

*Амиров Т.Б., Яковенко Д.В.*

## **ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА МИТОТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА.**

*Дальневосточный государственный медицинский университет,  
Кафедра нормальной и патологической физиологии,  
г. Хабаровск.*

**Ключевые слова:** дигидрокверцетин, оксидативный стресс, антиоксиданты.

**Резюме:** Влияние антиоксидантов на организм недостаточно изучено. В данной работе было установлено, что антиоксидант дегидрокверцетин достоверно изменяет соотношение фаз митоза и увеличивает количество патологических митозов у обычных животных и животных, подвергавшихся воздействию гипоксии.

**Resume:** Effect of the antioxidants on organism is poorly understood. In this research was discovered that antioxidant Dihydroquercetin authentically changes ratio between phases of mitosis and increasing number of pathological mitosis among normal animals and animals affected by hypoxia.

**Актуальность:** АКМ являются причиной множества различных заболеваний и патологических состояний; указывают на роль АКМ в процессах старения и онкогенеза. При этом ранее антиоксиданты считались эффективным средством борьбы с подобной патологией. Однако в последнее время появляется все больше работ, доказывающих регуляторную роль АКМ.

В настоящее время оборот антиоксидантных средств (в т.ч. ДГК) является неограниченным: они продаются в аптеках как лекарственное средство либо БАД, или активно добавляются в различные пищевые продукты.

Таким образом, широкое распространение использования ДГК сопровождается недостаточной изученностью его влияния на фундаментальные свойства клеток

**Цель:** изучение влияния ДГК на митотическую активность эпителия у экспериментальных животных, в том числе на фоне оксидативного стресса.

**Задачи:** 1. Оценка митотической активности клеток переднего эпителия роговицы. 2. Оценка соотношения фаз митоза клеток переднего эпителия роговицы. 3. Оценка патологических митозов клеток переднего эпителия роговицы.

**Материалы и методы:** В эксперименте использовались половозрелые крысы-самцы линии Вистар. Животные были разделены на 4 группы: подвергнутые 5-кратному гипоксическому воздействию; подвергнутые 5-кратному гипоксическому воздействию с предварительным введением ДГК; не подвергнутые гипоксическому воздействию, но с предварительно введенным ДГК; контрольная группа.

Использовали модель гипобарической гипоксии. Для этого животных помещали в барокамеру и снижали давление до 224 мм рт. ст., что соответствует высоте 9000 метров над уровнем моря. Насыщение кислородом при этом снижалось с 159 мм рт. ст. до 42 мм рт. ст. (на 73 %). Крысы находились в камере

по 4 часа в течение 5 дней. За 1 час до гипобарического воздействия животным внутрибрюшинно вводили ДГК в дозе 50 мг/кг.

Введение ДГК производилось внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг.

В качестве тест-объекта по оценке митотической активности эпителия использовали передний эпителий роговицы.

Сразу после выведения животных из эксперимента, глазное яблоко помещалось в раствор гистологического фиксатора (жидкость Карнуа), затем подвергалось препаровке, роговицу окрашивали гематоксилином Лилли-Майера (Алов И.А., 1972).

Далее был проведен подсчет митотического индекса, анализ соотношения фаз митоза и анализ количества патологических митозов (подсчитывали патологические митозы типа «мост» и «отставание»).

После этого была проведена статистическая обработка полученных данных.

**Результаты и их обсуждение.** Воздействие повторной гипоксии не влияет на митотический индекс роговицы. Это может быть следствием адаптации тканей к данному воздействию. Аналогичные данные были получены в исследованиях Вдовенко С.В. (Цитологический тест прижизненного определения глубины кислородного голодания, 2013)

Мы проводили забор материала через 24 часа после заключительного гипоксического воздействия. Возможно, при заборе материала через 3 и 6 часов после крайнего воздействия могли бы быть получены другие данные.

Воздействие ДГК на интактном фоне достоверно уменьшило митотический индекс в 1,8 раз. Причины могут быть следующими:

Действие свободных радикалов ускоряет процесс вступления клетки в фазу митоза. При их ингибировании ДГК меньшее количество клеток будет вступать в период деления.

Антиоксиданты и ингибиторы АКМ-генерирующих ферментных систем блокируют специфический рост-фактор и/или цитокин-активированные сигнальные агенты, что приводит к уменьшению пролиферативной активности как самой клетки, так и других клеток.

Так же было выявлено изменение соотношения фаз митоза – достоверное уменьшение количества метафаз на 8,86% и увеличение количества телофаз на 7,9%.

Удивительным кажется факт достоверного увеличения доли патологических митозов в 2,97 раза. Объяснение может быть следующим: при нарушении нормальных процессов клеточного деления АКМ играют роль внутриклеточного посредника, запускающего процесс апоптоза. Блокирование этого процесса может привести к увеличению числа патологических митозов.

Воздействие гипоксии приводит к состоянию оксидативного стресса, т.е. к избыточной продукции АКМ, что позволило на фоне влияния ДГК обеспечить вхождение клеток в митоз.

Воздействие ДГК на фоне гипоксии не вызвало падения митотического индекса – в этих условиях он был аналогичен контрольному показателю (4,57%

и 5,46% соответственно). Однако при этом сохранялось изменение соотношения фаз митоза. Количество же патологических митозов еще больше возросло (увеличилось в 4 раза по сравнению с контрольным показателем).

В данном случае, кроме вышеупомянутых механизмов увеличения количества патологических митозов, можно выделить следующее. АКМ играет существенную роль в активации белка P53 (опухоль-подавляющего белка). Ингибция АКМ в рамках этого аспекта может привести к увеличению количества клеток со структурными и качественными аномалиями.

**Выводы.** 1. ДГК достоверно уменьшает митотический индекс у обычных животных. 2. ДГК достоверно уменьшает количество профаз и увеличивает количество телофаз у обычных животных. 3. ДГК достоверно увеличивает количество патологических митозов у обычных животных. 4. ДГК достоверно уменьшает количество профаз и увеличивает количество телофаз у животных, подвергавшихся воздействию гипоксии. 5. ДГК достоверно увеличивает количество патологических митозов у животных, подвергавшихся гипоксии. 6. ДГК увеличивает профазно-метофазный индекс у животных, подвергавшихся гипоксии.

#### Литература

1. Алов И.А. Цитофизиология и патология митоза. Москва: Медицина, 1972.
2. Вдовенко С.В. Цитологический тест прижизненного определения глубины кислородного голодания // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. 2013. №13. С. 65-69.
3. Лебедько О.А., Тимошин С.С. Активные кислородные метаболиты как универсальные мессенджеры процессов сигнальной трансдукции // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №4. С.95-98.
4. Shroff A., Mamalis A., Jagdeo J. Oxidative stress and skin fibrosis // Matrix Pathobiology. 2014. №2. С.257-267.
5. Sena L.A., Chandel N.S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species // Mol Cell. 2012. №48(2). С.158-167.
6. Sarsour E.H., Kalen A.L., Goswami P.C. Manganese superoxide dismutase regulates a redox cycle within the cell cycle // Antioxidants and redox signaling. 2014. №10. С.1618-1624.