

**ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИНДУЦИРУЕМОЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ**

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

Применение антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицин) в качестве эффективного способа лечения злокачественных новообразований лежит в основе достижений современной онкологии [1]. Однако активное клиническое применение антрациклинов осложняется кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием, которое может привести как к бессимптомной систолической дисфункции, так и к развернутой хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. В свою очередь, хроническая сердечная недостаточность является одной из причин, приводящих к патологии церебральной гемодинамики [3]. Нарастание тяжести сердечной недостаточности, проявляющееся, в частности, в нарушении сократительной функции сердца, снижении сердечного выброса, вызывает ухудшение церебрального кровотока [4].

Целью настоящего исследования явилось изучить особенности энергетического метаболизма в нейронах коры лобной доли головного мозга крыс в условиях моделирования сердечной недостаточности антрациклинового генеза.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на беспородных крысах массой 300–350 г, выращенных в виварии при стандартных условиях. В опытных группах моделирование хронической формы сердечной недостаточности происходило путем внутрибрюшинного введения доксорубицина в кумулятивной дозе 16 мг/кг 1 раз в неделю (по 2 мг/кг) в течение 60 суток. Одновременно животным контрольных групп в том же объеме вводили внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора без доксорубицина. Выведение животных с эксперимента осуществляли на 4 и 60 сутки после последнего введения препарата. Образцами исследования служил участок коры лобной доли головного мозга крыс.

Для проведения гистохимического анализа были приготовлены срезы толщиной 12 мкм с помощью криостата Microm HM 525 (Германия). На срезах определяли тетразолиевым методом по методике Лойда активность ферментов — сукцинат- и лактатдегидрогеназы (СДГ и ЛДГ), характеризующих метаболическую активность клеток. Активность ферментов оценивали на основании определения оптической плотности продукта реакции в цитоплазме нейронов с помощью компьютерной программы обработки данных Image J (National Institutes of Health, USA), выражая результаты в условных единицах оптической плотности (у.е.). Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа MPV-2 («Leitz», Германия). Для статистической обработки и графического представления полученных результатов использовали методы непараметрической статистики с помощью пакета программ Statistica 6.0. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$ (Mann–Whitney U-test). Данные представлены в виде $Me \pm IQR$, где Me — медиана, а IQR — интерквартильный размах (25–75-го перцентилей).

Результаты и обсуждение. Анализ данных гистохимического исследования показал, что на 4 сутки после моделирования хронической формы сердечной недостаточности активность ЛДГ в нейронах лобной доли коры головного мозга крыс достоверно увеличилась на 11,63 % по отношению к активности ЛДГ в контрольной группе животных. Так, в условиях развития сердечной недостаточности в области коры лобной доли головного мозга крыс активность ЛДГ составила 63,73 (51,36; 76,9) у.е. ($p < 0,05$), а у животных, которым вводили физиологический раствор, — 57,09 (47; 71,1) у.е. (рис. 1). Исследование активности СДГ у экспериментальных животных по отношению к контрольным показало достоверное увеличение на 0,1 %, что составило у опытных животных 65,99 (53,13; 75,03) у.е. ($p < 0,05$) и 65,92 (53,8; 78,6) у.е. — в контрольной группе (рис. 2).

Спустя 60 суток после последней инъекции доксорубицина для моделирования хронической сердечной недостаточности обнаружено статистически достоверное снижение активности ЛДГ на 8,44 % по отношению к контрольной группе, что составило у опытных животных 96,3 (85,5; 106,2) у.е. ($p < 0,05$), а у животных контрольной группы — 104,8 (91,2; 119,1) у.е. (рис. 1). В отношении активности

СДГ выявлено достоверное увеличение активности фермента на 4,56 % по отношению к контрольной группе, что составило 81,09 (70,08; 89,54) у.е. ($p < 0,05$) в опытной группе животных и 77,55 (68,02; 85,64) у.е. в контрольной группе (рис. 2).

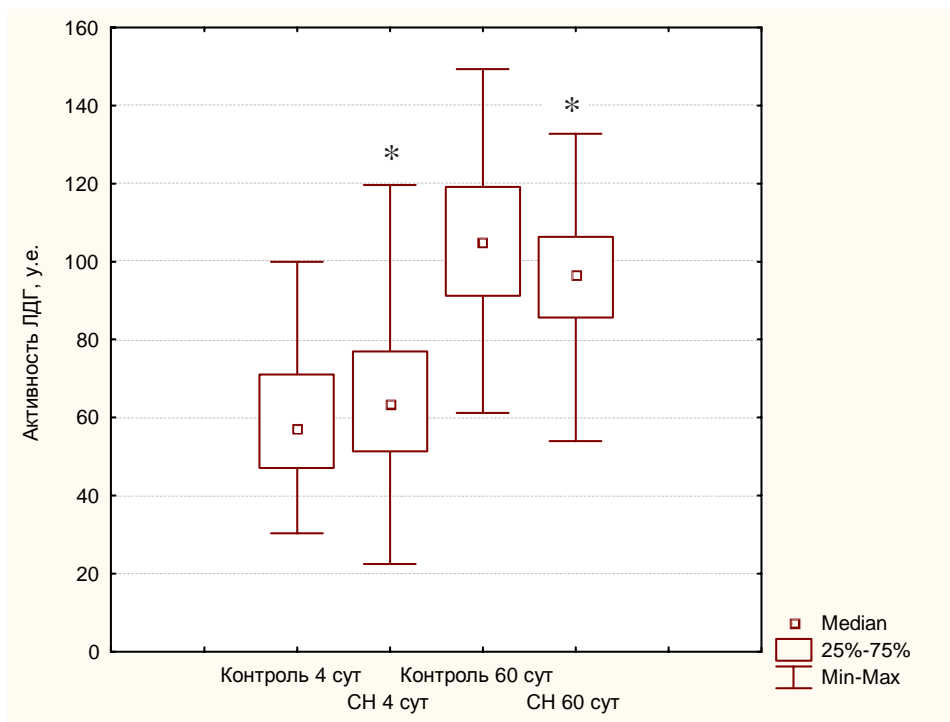


Рис. 1. Изменение активности лактатдегидрогеназы в нейронах коры лобной доли головного мозга в динамике сердечной недостаточности; * $p < 0,05$

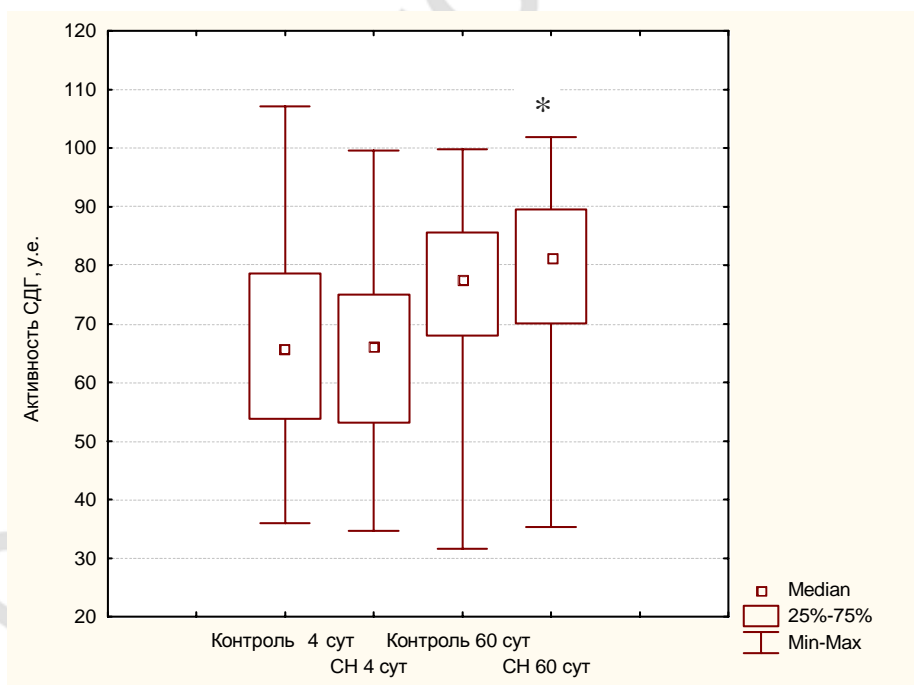


Рис. 2. Изменение активности сукцинатдегидрогеназы в нейронах коры лобной доли головного мозга в динамике сердечной недостаточности; * $p < 0,05$

Таким образом, гистохимическое исследование активности ЛДГ при моделировании сердечной недостаточности антрациклинового генеза в условиях выведения животных из эксперимента на 4 сутки выявило активацию анаэробных гликолитических реакций в отличие от значимого их подавления на 60 сутки выведения. Незначительное увеличение СДГ на 4 сутки по сравнению с достоверным увеличением активности фермента на 60 сутки выведения говорит об усилении аэробных окислительно-восстановительных процессов. Из выше указанного следует, что моделирование хронической сердечной недостаточности антрациклинового генеза в условиях выведения животных из эксперимента на 4 и 60 сутки вызвало разнонаправленные изменения активности ЛДГ и СДГ ферментов. Так, активация ключевого фермента гликолиза — ЛДГ — на 4 сутки выведения животных из эксперимента при незначительном изменении активности СДГ приводит к небольшому тканевому повреждению и замедлению энергетических процессов в клетках. На 60 сутки выведения животных из эксперимента изменения активности ЛДГ и СДГ в сторону угнетения анаэробного гликолиза и активизации окислительного фосфорилирования носят адаптивный, компенсаторно-приспособительный характер к кислородному голоданию клеток.

Выводы. Экспериментальная хроническая сердечная недостаточность антрациклинового генеза за счет выраженной активации анаэробных гликолитических процессов на 4 сутки выведения животных из эксперимента приводит к возникновению изменений в энергетических процессах в нейронах центральной нервной системы, что и приводит к нарушению церебральной гемодинамики. Выведение животных из эксперимента на 60 сутки после последней инъекции доxorубина свидетельствует об активации репаративных процессов и нормализации метаболизма в нейронах.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Shaughnessy, J. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer / J. O'Shaughnessy, C. Twelves, M. Aapro // *Oncologist*. 2002. № 7. С. 4–12.
2. *Cardiotoxicity of cancer therapy* / D. L. Justin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 30. P. 7685–7696.
3. *ESC Guide Lines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* / Cohen-Solal Alain [et al.] // *European heart journal*. 2008. № 29. P. 2388–2442.
4. *Brain Injury in Autonomic, Emotional and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure* / A. Whoo Mary [et al.] // *Journal of cardiac failure*. 2009. № 15(3). P. 214–223.

Semenik T., Archakova L.

Assessment histochemical of the processes energy in the system nervous central in cardiac failure

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

The characteristics of the energy metabolism in the neurons of the frontal cortex of the brain of rats in the conditions of development of chronic cardiac failure anthracycline genesis were established.

Key words: system nervous central, chronic cardiac failure, doxorubicin.