

## Хімаза, тонін та кальпаїни за умов гіпометаболічного стану у щурів

Г.О. Бабійчук<sup>1</sup>, Л.М. Самохіна<sup>2</sup>, О.В. Шило<sup>1</sup>, В.В. Ломако<sup>1</sup>,  
О.І. Войтенко<sup>2</sup>, О.М. Шенявська<sup>2</sup>, П.М. Зубов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

<sup>2</sup>Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України, м. Харків

Гіпометаболічний стан організму характеризується зменшенням загального метаболізму і має пристосувальний характер [1]. При виснаженні компенсаторно-адаптаційних механізмів розвиваються патологічні зміни. На цій стадії постійна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) несприятливо впливає на функцію пристосування. Один з основних продуктів РАС є вазоконстрикторний агент ангіотензин II (АП), який утворюється з АІ під впливом різних ферментів, серед яких хімаза, тонін; під впливом тоніну АП утворюється і з ангіотензиногену, минаючи АІ. Хімаза щурів здатна також розщеплювати АП за умов високої концентрації АІ [2]. У фазі вираженого тканинного дисметаболізму ініціюється механізм імунозапальної активації, що включає стимуляцію синтезу цитокинів імунокомпетентними клітинами [1]. Основними ефектами цитокинів є гноблення біосинтезу білка і стимуляція апоптозу. Важливу роль в різних клітинних функціях типу трансдукції сигналу, росту клітин, апоптозі та інших грають цитоплазматичні нейтральні Са-залежні цистеїнові протеїнази – кальпаїни [3]. Кальпаїни можуть спричиняти апоптоз клітин центральної нервової системи [4], залучатися до змін міокарду [5] та інш.

Мета роботи – вивчити роль хімази, тоніну та кальпаїнів у формуванні гіпометаболічного стану (ГМС) в експерименті.

ГМС викликали у дорослих щурів-самців узимку за методом Анджуса-Бахметьєва-Джайя. Досліджено 5 груп тварин: контроль, ГМС (3 год перебування в герметичній камері на холоді), через 2 та 24 год. після ГМС (ранній та пізній етапи відновлення), холод 3 год. Тварин декапітували. У сироватці крові, без'ядерних фракціях гомогенатів тканин гіпоталамусу (ГТ), кори (КМ) і стовбуру мозку (СМ), мозочку, легень, серця, печінки і нирок визначали активність хімази, тоніну, кальпаїнів високочутливими ( $10^{-9}$ - $10^{-10}$  г) ферментативними методами, розробленими в Інституті терапії імені Л.Т.Малої АМН України. Визначали оптичну

щільність маркерного ферменту за допомогою фотометра-аналізатора імуноферментного Human-reader (Німеччина).

Показано, що розвиток ГМС призводить до зростання рівня хімази у сироватці крові, тоніну у СМ. Відзначено зниження активності тоніну у сироватці крові, серці, печінці, нирках, рівня кальпаїнів у серці. Вказані зміни загалом (окрім зростання рівня тоніну в СМ) співпадають з такими у щурів, яких тримали на холоді 3 год., додатково відзначено зниження активності хімази в гіпоталамусі. Взагалі дія холоду призводила до зниження рівня досліджених протеїназ у організмі, що обумовлено їх виведенням у комплексі з  $\alpha$ -2-макроглобуліном із організму [6], індукцією зростання вмісту нейропептидів з супутнім зниженням активності ферментів, які їх руйнують, в тому числі хімази [7].

Зростання активності тоніну, можливо хімази, вказує на підвищення утворення АП, зниження активності тоніну може свідчити про його витрачення на утворення АП або розвиток гіпотонії. Зниження рівня кальпаїнів у серці пов'язано, скоріше за все, зі зменшенням загального метаболізму і може призводити до поступового зношення міокарду, розвитку його недостатності за рахунок порушення енергоутворення в мітохондріях [8]. Компенсаторне посилення анаеробного гліколізу підвищує концентрацію іонів  $H^+$ , що порушує зв'язування іонів  $Ca^{2+}$  з міофібрилами через кальцій-рецепторний протеїновий комплекс і в результаті призводить до зниження скорочувальної здатності міокарду. Зменшується ефективність кальцієвого насоса саркоплазматичного ретикулу,  $Na/Ca$ -обміну, сповільнюється відтік  $Ca^{2+}$  з міоплазми, що може призводити до зниження рівня кальцію у крові та кальцій-залежних протеїназ – кальпаїнів у крові, тканинах мозку, внутрішніх органів.

Вказані зміни деякою мірою нормалізуються за 2 год відновлення, зростає активність кальпаїнів в мозочку і СМ, що можна розглядати як позитивний ефект, зростає і рівень хімази у гіпоталамусі, який компенсується активацією  $\alpha$ -2-МГ [8]. За 24 год відновлення виявлено зниження, по-перше, рівня хімази в гіпоталамусі порівняно з контролем в сироватці крові порівняно з ГМС, по-друге, тоніну – в

Адрес для кореспонденції: Бабійчук Г.О., Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, м. Харків, Україна 61015; тел.: +38 (057) 373-30-07, факс: +38 (057) 373-30-84, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

гіпоталамусі, сироватці крові, легенях, серці, печінці, нирках порівняно к контролем, в КМ, СМ, легенях порівняно з ГМС. Знижується надалі рівень кальпаїнів в СМ, легенях порівняно з контролем, в печінці порівняно з ГМС, що вказує на недостатній час для нормалізації змін, спричинених ГМС.

Таким чином, ГМС 3 год. може призводити до розвитку патогенетичних змін за рахунок активації вазоконстрикції, зниження рівня кальпаїнів. Для відновлення змін 24 год недостатньо.

### Литература

1. *Малая Л.Т., Горб Ю.Г.* Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы.– Харьков.: Торсинг, 2002.– 768 с.
2. *Inoue K., Nishimura H., Kubota J. et al.* Alternative angiotensin II formation in rats arteries occurs only at very high concentrations of angiotensin I. // *Hypertension.*– 1999.– 34, N3.– P. 525-530.
3. *Sorimachi H., Kawabata Y.* Calpain and pathology in view of structure-function relationships. // *Nippon Yakurigaku Zasshi.*– 2003.– 122, №1.– P.21-29.
4. *Ray S.K., Banik N.L.* Calpain and its involvement in the pathophysiology of CNS injuries and diseases: therapeutic potential of calpain inhibitors for prevention of neurodegeneration. // *Curr. Drug Target CNS Neurol. Disord.*– 2003.– 2, №3.– P.173-189.
5. *Trumbeckaite S., Neuhof C., Zierz S. et al.* Calpain inhibitor (BSF409425) diminishes ischemial reperfusion-induced damage of rabbit heart mitochondria.//*Biochem Pharmacol.*– 2003.– 65, №5.– P.911-916.
6. *Шило А.В., Ломако В.В., Самохина Л.М. и др.* Активность протеиназ и их ингибиторов при искусственном гипометаболическом состоянии у крыс //Пробл. криобиологии.– 2004.– №2.– С.17-27.
7. *Harvima I.T., Viinamaki H., Naukkarinen A. et al.* Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis // *Psychother. Psychosom.*– 1993.– 60, №3-4.– P. 168-176.
8. *Целуйко В.И., Кравченко Н.А.* Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности. // *Укр. терапевт. журн.*– 2004.– №4.– С.70-76.