

У. Н. КАПЫШЕВА¹, Ш. К. БАХТИЯРОВА¹,
Е. А. КУСТОВА², Н. Н. УРАЗАЛИЕВА², Б. И. ЖАКСЫМОВ¹

(¹РГП «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК, Алматы, Казахстан,
²РГП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК, Алматы, Казахстан)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОЗРАСТА С УРОВНЕМ АПОПТОЗА В СТРУКТУРАХ МОЗГА

Аннотация. Предполагая наличие особенностей активации процессов апоптоза в разных полушариях, в данном исследовании была прослежена динамика изменений про- и антиапоптического баланса по мере старения организма. Впервые установлены своеобразные особенности апоптоза нервных клеток правого и левого полушарий интактных животных разных возрастных групп – в возрасте 12 мес., стареющих – 18-мес., старых в возрасте 24-мес. Показано, что активность проапоптических факторов выше в правом доминирующем отделе больших полушарий, соответственно в левом полушарии наблюдается ингибирование их активности, усиливающееся с возрастом.

Ключевые слова: апоптоз, правое полушарие, старение.

Тірек сөздер: апоптоз, оң жақ жартыштар, картаю.

Keywords: apoptosis, the right hemisphere, aging.

Введение. Предполагая наличие особенностей активации процессов апоптоза в разных полушариях, в данном исследовании была прослежена динамика изменений про- и антиапоптического баланса по мере старения организма. Впервые установлены своеобразные особенности апоптоза нервных клеток правого и левого полушарий интактных животных разных возрастных групп – в возрасте 12 мес., стареющих – 18-мес., старых в возрасте 24-мес. Показано, что активность проапоптических факторов выше в правом доминирующем отделе больших полушарий, соответственно в левом полушарии наблюдается ингибирование их активности, усиливающееся с возрастом.

Программируемая клеточная гибель или апоптоз является важнейшим механизмом контроля клеточной популяции в многоклеточном организме. Основой его функции является уравновешивание эффекта пролиферации клеток и элиминации поврежденных. Апоптоз служит универсальным механизмом, обеспечивающим старение и смерть живого организма, что, возможно, как сказал В. П. Скулачев «...не очень полезно для индивида, но чрезвычайно важно для стабильности популяции...» [1]. Нарушение регуляции апоптоза приводит к возникновению различных заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза [2-5]. Изучение механизмов регуляции данного процесса при различных состояниях, в том числе и при возрастных изменениях позволит определенным образом воздействовать на отдельные его этапы с целью их коррекции.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на 75 взрослых белых лабораторных крысах массой 220–310 г. Животные были разделены на 3 возрастные группы: 1 группа – 12 месячные (контрольная группа), 2 группа – 18 месячные, 3 группа – 24 месячные. Исследования выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животные содержались в стандартных условиях вивария. Анализ гомогената нервной ткани на апоптоз проводили на проточном цитофлюориметре FacsCalibur (Becton Dickinson, USA) в программе CellQuest. С помощью проточной цитофлюориметрии были определены маркеры апоптоза – проапоптический фактор CD95, антиапоптический фактор bcl-2. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel и изменения параметров с учетом непарного критерия Фишера–Стьюдента и считали достоверными при $p \leq 0.05$.

Результаты исследования

В таблице 1 приведены данные о средней интенсивности флюoresценции маркеров апоптоза CD95 и BCL-2 левых и правых полушарий головного мозга в условных единицах контрольной группы животных – 12 мес.

Таблица 1 – Сравнение средней интенсивности флюoresценции CD95 и BCL-2 левых и правых полушарий головного мозга крыс в группе контроля (12 мес.)

Полушарие	Средняя интенсивность флюoresценции MFI (усл.ед.)	
	BcL-2	CD95
Левое L	28,23±1,7*	45,32±2,2*
Правое P	29,67±0,7	48,66±0,6

* $P \geq 0,05$ – между левым и правым полушариями.

Показано, что в среднем у контрольных крыс активность апоптоза нервных клеток, определяемая по уровню CD95, в правом полушарии была выше на 7,4% по отношению к левому. В то же время активность антиапоптического маркера BcL-2 оставалась практически на одном уровне, что отражало сохранение баланса между правым и левым полушарием.

При выявлении возрастных отличий активности апоптоза в больших полушариях мозга наблюдалась общая тенденция к снижению проапоптического фактора CD95 в правом полушарии и его роста в левом полушарии по мере увеличения возраста подопытных крыс (таблица 2). Следует отметить, что показатели проапоптического фактора в мозгу зрелых 18-мес. крыс достоверно ($P \leq 0,05$) ниже данных 12-мес. и 24-мес. животных, что говорит о низкой активности апоптоза в данной возрастной группе.

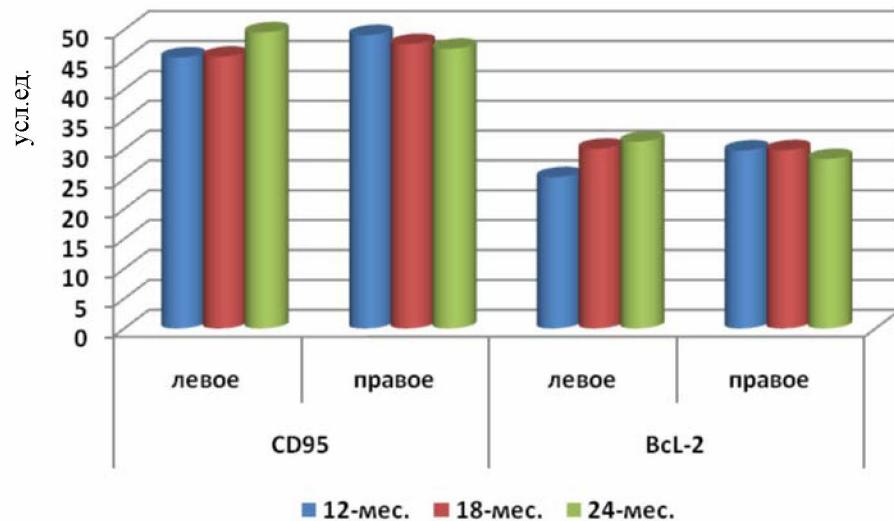
Таблица 2 – Показатели апоптоза в гомогенате клеток больших полушарий мозга крыс разного возраста

Полушарие	Возраст		
	12-мес.(контроль)	18-мес.	24-мес.
	Средняя интенсивность флюоресценции MFI (усл.ед.)		
	CD95		
Левое	45,36±0,08*	45,49±2,23*	49,56±2,34*
Правое	49,12±1,23	47,61±1,31	46,82±2,21
	BcL-2		
Левое	25,33±0,78*	30,09±1,16	31,27±0,34
Правое	29,79±0,92	29,84±0,09	28,37±0,09

* P ≥ 0,05 – между левым и правым полушариями.

В то же время отмечается активность антиапоптического фактора BcL-2 – было обнаружено его достоверное повышение у 18-мес. и 24-мес. крыс в левом полушарии и незначительные колебания в правом полушарии.

Как показано на рисунке, выявлено, что при старении организма наблюдается тенденция к достоверному увеличению CD95 и BcL-2 в левом полушарии и их незначительным изменениям в правом (рисунок).



Уровень маркеров апоптоза (усл. ед.) в мозговой ткани крыс в зависимости от возраста

Таким образом, выявлены возрастные особенности про- и антиапоптозного баланса в обоих полушариях, выраженность изменений которых зависит от возраста - активность апоптоза нервных клеток в правом полушарии была всегда выше по отношению к левому, что может быть связано с ростом процесса ингибирования апоптоза в левом полушарии с увеличением возраста подопытных животных. Особо следует отметить резкое снижение активности апоптоза в левом полушарии у стареющих животных в возрасте 18 месяцев на фоне увеличения маркера ингибирования апоптоза BcL-2.

Результаты исследований в поведенческих тестах «открытое поле», «эмоциональный резонанс», «водный лабиринт Морриса» показали, что у животных 18-месячного и 24-месячного возраста наблюдается тенденция к угасанию ориентировочно-исследовательской реакции на фоне снижения устойчивости мотивации и усиления реакции боязни и страха. Молодые животные показывают выраженную устойчивость нервной системы, умеренный уровень эмоционального и вегетативного поведения.

Следовательно, по мере старения организма меняется эмоциональный и вегетативный фон обеспечения организма, снижается устойчивость к стрессу, «сопререживанию», замедляется

скорость воспроизведения памятных следов. Возможно, это связано с полученным фактом о резком снижении активности апоптоза в левом полушарии стареющих животных и нарушении про- и антиапоптического баланса в мозговых структурах. Потеря психологических и нейрофизиологических возможностей с возрастом – вне сомнений, в значительной мере это результат потери нейронов, но до сих пор неизвестно, какие процессы лежат в основе старения мозга – результат апоптоза или окислительного метаболизма [6].

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Скулачев В.П. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 11. – С. 1570-1579.
- 2 Москалев А.А. Старение и гены. – СПб.: Наука, 2008. – 358 с.
- 3 Marsik C., Halama T., Cardona F., Wlassits W., Mayr F., Pleiner J., Jilma B. Regulation of Fas (APO-1, CD95) and Fas ligand expression in leukocytes during systemic inflammation in humans // Shock. – 2003. – Vol. 20(6). – P. 493-496.
- 4 Murphy F.J., Hayes I., Cotter TG/Targeting inflammatory diseases via apoptotic mechanisms // Curr. Opin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 3(4). – P. 412-9.
- 5 Sharshar T., Gray F., Lorin de la Grandmaison G., Horkinson NS., Ross E., Dorandeu A., Orlikowski D., Raphael J.C., Gajdos P., Annane D. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centers triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock // Lancet. – 2003. – Vol. 29, N 362(9398). – P. 1799-1805.
- 6 Torre D., Tambini R., Manfredi M., Mangani V., Liivi P., Maldifassi V., Campi P., Speranza F. Circulating levels of FAS/APO-1 in patients with systemic inflammatory response syndrome // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 45(4). – P. 233-236.

REFERENCES

- 1 Skulachev V.P. O biohimicheskikh mehanizmakh jevoljucii i roli kisloroda. Biohimija. 1998. T. 63, vyp. 11. S. 1570-1579.
- 2 Moskalev A.A. Starenie i geny. SPb.: Nauka, 2008. 358 s.
- 3 Marsik C., Halama T., Cardona F., Wlassits W., Mayr F., Pleiner J., Jilma B. Regulation of Fas (APO-1, CD95) and Fas ligand expression in leukocytes during systemic inflammation in humans. Shock. 2003. Vol. 20(6). P. 493-496.
- 4 Murphy F.J., Hayes I., Cotter TG/Targeting inflammatory diseases via apoptotic mechanisms. Curr. Opin. Pharmacol. 2003. Vol. 3(4). P. 412-9.
- 5 Sharshar T., Gray F., Lorin de la Grandmaison G., Horkinson NS., Ross E., Dorandeu A., Orlikowski D., Raphael J.C., Gajdos P., Annane D. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centers triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. Lancet. 2003. Vol. 29, N 362(9398). P. 1799-1805.
- 6 Torre D., Tambini R., Manfredi M., Mangani V., Liivi P., Maldifassi V., Campi P., Speranza F. Circulating levels of FAS/APO-1 in patients with systemic inflammatory response syndrome. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003. Vol. 45(4). P. 233-236.

Резюме

У. Н. Қапышева¹, Ш. К. Бахтиярова¹,
Е. А. Кустова², Н. Н. Оразалиева², Б. И. Жаксымов¹

¹КР БФМ ФК РМК «Адам және жануарлар физиологиясы» институты, Алматы, Қазақстан,
²КР ДМ, РМК «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы», Алматы, Қазақстан

МИ ҚҰРЫЛЫМЫНДАҒЫ АПОПТОЗ ДЕНГЕЙІНІҢ ЖАС ЕРЕКШЕЛІГІМЕН ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫ

Бұл зерттеуде ми қыртысының әр белгіндегі апоптоз процесінің белсенділік ерекшеліктерінің болатындығын болжай отырып, картаю барысында про- және антиапоптоздық тепе-тендіктің динамикасы бақыланып отырды. Бірінші рет әртүрлі жастағы – 12 айлық, картая бастаған – 18 айлық, 18 айлық картайған интактілі жануарлар оң және сол ми қыртысы нерв клеткаларындағы апоптоздың өзіндік ерекшеліктері анықталды. Проапоптоздық факторлар белсенділігі ми қыртысының оң жақ басынқы белгінде жоғары, соған сәйкес сол жақ белгінде белсенділіктің басылыңы болып, жасы ұлғайған сайын күшіле түсетіндігі көрсетілді.

Тірек сөздер: апоптоз, оң жақ жартышар, картаю.

Summary

*U. N. Kapysheva¹, Sh. K. Bakhtiyarova¹,
E. A. Koustova², N. N. Urazalieva², B. I. Zhaksymov¹*

(¹RSE «Institute of Human and Animal Physiology» SC MES RK, Almaty, Kazakhstan,
²RSE «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» MH RK, Almaty, Kazakhstan)

RELATIONSHIP WITH AGE LEVELS OF APOPTOSIS IN BRAIN STRUCTURE

Assuming the availability of features activation of apoptosis in different hemispheres, in this study was traced the dynamics of changes in pro-and anti-apoptotic balance of the aging body. First established peculiar features of apoptosis of nerve cells right and left hemispheres of intact animals of different age groups – aged 12 months, aging – 18 months, old aged 24 months. It is shown that the activity of proapoptotic factors above right dominant department of the cerebral hemispheres, respectively, in the left hemisphere observed inhibition of their activity, increasing with age.

Keywords: apoptosis, the right hemisphere, aging.

Поступила 22.04.2014 г.