**Кресюн Валентин Валентинович. Механізми стрес-індукованих уражень печінки: Дис... канд. мед. наук: 14.03.04 / Одеський держ. медичний ун-т. - О., 2002. - 177арк. - Бібліогр.: арк. 154-177**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Кресюн В.В. Механізми стрес-індукованих уражень печінки. – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. - Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2002.Дисертація присвячена дослідженню реакцій посттрансляційних модифікацій білків хроматину ядер клітин печінки, вмісту циклічних нуклеотидів у печінці за умов тривалої депривації сну, тривалого g-опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр і сумісної дії цих факторів та впливу на ці процеси курсового введення гептралу. Встановлено, що стрес-індуковані ураження печінки викликають досить глибокі і стійкі зміни реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки та вмісту у печінці циклічних нуклеотидів. Глибина та напрямок виявлених зрушень реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину та вмісту циклічних нуклеотидів залежать від стресового фактору, терміну його дії та виду білків хроматину. Такі зрушення можуть свідчати про зміни транскрипції, процесингу, синтезу РНК і ДНК. Виявлено, що найбільш суттєві зміни досліджених процесів відбуваються при сумісній дії тривалого g-опромінення та депривації сну.Встановлено, що гептрал сприяє ослабленню дії стресових факторів на процеси посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки, усуваючи їх дезінтеграцію і відновлюючи їх визначений стаціонарний рівень. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертаційній роботі наведено узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка полягає у розкритті патофізіологічних механізмів порушень посттрансляційної модифікації гістонових та негістонових білків хроматину ядер клітин печінки за умов депривації сну, тривалого g-опромінення та сумісного впливу цих факторів. На підставі проведених досліджень вперше доведено, що курсове введення гептралу сприяє відновленню послідовності змін активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину, які порушуються внаслідок дії стресових факторів. Отримані результати мають істотне значення для розуміння патогенезу соматичних розладів та можливостей їх запобігання за умов дії стресових чинників різного походження.1. За фізіологічних умов активність реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки у щурів має свою характерну особливість для кожної реакції та кожного окремо взятого білка. Послідовність активності даних реакцій була слідуючою: ацетилювання – мНГБ > Н2В > лНГБ > Н4 > Н2А > Н1; метилювання – лНГБ > мНГБ > Н3 > Н4 > Н2А > Н2В > Н1; АДФ-рибозилювання – мНГБ > лНГБ > Н1 > Н3 > Н2А > Н2В > Н4; фосфорилювання – мНГБ > лНГБ > Н1 > Н2В > Н3 > Н4. Активність реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки, у зазначеній послідовності, забезпечує стаціонарне функціонування геномних структур клітин печінки.
2. Чотирьохдобова депривація сну викликає стійку дезінтеграцію активності реакцій посттрансляційної модифікації як гістонів, так і негістонових білків хроматину ядер клітин печінки, при цьому змінюється активність та послідовність цих реакцій. Найбільш глибоких зрушень зазнають реакції метилювання та АДФ-рибозилювання білків хроматину, відновлення функціональної активності яких не відбувається навіть через 14 діб після завершення дії стресового фактору, що може призвести до структурних змін кор нуклеосом.
3. Тривале тотальне g-опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр призводить до більш виражених, а саме головне – хвилеподібних змін активності реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину ядер клітин печінки, які за своєю глибиною значно перевершують аналогічні показники після депривації сну. Поряд з порушенням метилювання, яке відбувається і при стресі, найбільш суттєво змінюється також активність реакцій ацетилювання та фосфорилювання гістонів та негістонових білків, значення яких достовірно відрізняється від контролю на протязі всього експерименту. Це свідчить про порушення міжнуклеосомних взаємовідносин.
4. У радіаційно уражених щурів депривація сну на протязі чотирьох діб викликає більш глибокі зрушення активності та послідовності реакцій модифікації білків хроматину ядер клітин печінки, ніж дія кожного окремо взятого чинника. Характерним для цього ураження є різкі перепади активності досліджуваних реакцій від дуже високих до дуже низьких значень на протязі всього експерименту. При цьому найбільших зрушень зазнають процеси посттрансляційних модифікацій гістонів Н2В, Н3, Н4, мНГБ і лНГБ, які можуть викликати зміни структури хроматину.
5. За умов депривації сну курсове введення гептралу сприяє стабілізації процесів посттрансляційної модифікації білків хроматину у динаміці експерименту, а починаючи з 7 доби після завершення дії стресового фактору, відновлює більшість показників до рівня контролю. Найбільш ефективно гептрал впливає на ацетилювання, фосфорилювання та АДФ- рибозилювання гістонів Н1, Н2А, Н3 та Н4, дещо у меншій мірі – на метилювання, активність якого для більшості білків на кінець експерименту відновлюється до контролю.
6. Введення гептралу в незначній мірі усуває дезінтегруючу дію тривалого g-опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр на реакції посттрансляційної модифікації гістонів та негістонових білків, але його ефективність є значно нижчою, ніж за умов депривації сну. Тільки на кінець експерименту з’являється тенденція до нормалізації досліджених процесів.
7. Використання гептралу за умов депривації сну у радіаційно уражених тварин сприяє зниженню процесів дезінтеграції реакцій посттрансляційної модифікацій білків хроматину і відновленню структури гістонів у корі нуклеосом на всіх етапах дослідження. Незважаючи на те, що відновлення активності цих процесів до фізіологічного рівня не відбувається, позитивним є те, що на кінець експерименту відновлюється їх послідовність на новому, дещо нижчому за контроль стаціонарному рівні.
8. Стресові фактори, як кожний окремо, так і сумісно, викликають зменшення вмісту цАМФ та різноспрямовані зміни вмісту цГМФ. Глибина та напрямок виявлених зрушень залежать від характеру стресового чиннику та терміну, що пройшов після ураження. Введення гептралу сприяє нормалізації вмісту цАМФ та цГМФ, що в свою чергу, позитивно впливає на активність реакцій посттрансляційної модифікації білків хроматину і, зокрема, фосфорилювання – універсального біологічного процесу, завдяки якому відбувається регуляція взаємодії цих реакцій у єдиному механізмі забезпечення матричної активності хроматину, синтезу і виходу із ядер мРНК.
 |

 |