

## ОБ УЧАСТИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЕТЧАТКЕ

*Бакинская Научно-Исследовательская клиника глазных болезней, Баку, Азербайджан*

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, зрительная кора, интенсификация, электроретинограмма

В ряде работ показано [1, 2, 3], что в процессе функционирования сетчатки свет стимулирует в ней перекисное окисление липидов (ПОЛ). Стимуляция ПОЛ изолированной сетчатки приводит к снижению амплитуды электроретинограммы (ЭРГ), причем этот эффект уменьшается при применении различных антиоксидантов [2]. Данный факт свидетельствует о том, что в основе наблюдаемого падения амплитуды ЭРГ лежит интенсификация ПОЛ сетчатки. Накопление продуктов ПОЛ наблюдалось также при развитии в сетчатке различных патологических процессов [4, 5, 6]. В то же время усиление ПОЛ нервного волокна наблюдалось при ритмической стимуляции седалищного нерва лягушки [7]. Стимуляция же зрительного нерва (ЗН), в составе которого есть эфферентные кортикофугальные волокна [8, 9], подавляет формирование ЭРГ. Эти обстоятельства позволяют допустить, что в процессе интенсификации ПОЛ в сетчатке могут принимать участие лежащие выше структуры мозга, в частности зрительная кора (ЗК). Подтверждением этому служит и тот факт, что при стимуляции ЗК уменьшается амплитуда ЭРГ [10]. В связи с изложенным возникает вопрос, не является ли интенсификация ПОЛ в сетчатке звеном в кортикальном контроле ее функции.

**Цель** – изучить влияние стимуляции ЗК на интенсивности ПОЛ в сетчатке при различном состоянии ее адаптации.

### Материалы и методы

Исследования проводились на базе Бакинской Научно-Исследовательской клиники Глазных Болезней и биофизической лаборатории Института Физики Академии Наук.

Опыты ставили на 37-ми нормальных бодрствующих кроликах массой 2,6-3 кг. Для стимуляции ЗК вживлялись биополярные электроды из нихромовой проволоки диаметром 0,3-0,35 мм. Одиночные прямоугольные импульсы тока от 50 до 200 мкА, длительностью от 0,1 до 0,5 сек. задавались с помощью электростимуляторов ЭСЛ-1, ЭСЛ-2. Стимуляция обеспечивалась в режиме одиночных и парных стимулов с различными интервалами между ними. Для регистрации электроретинограммы в глаз капали 0,1% раствора атропина и для обезболивания 0,5% раствора дикаина. Затем на глаз одевалась векорасширитель и контактная линза. Световая стимуляция глаза осуществлялась с помощью импульсной лампы ФФС “Медикор” подачей одиночной вспышки света энергией 1,4 дж. длительностью 150 мкс. Изменение функционального состояния зрительной коры достигалось анодной поляризацией (5-10 мкА) в течение 10 минут с электродом 0,2 мм нихромовой проволоки. ЭРГ регистрировали с помощью усилителей биопотенциалов УБП-03 и катодного осциллографа С1-69. ЗН у животных перерезали под нембуталовым наркозом (15 мг/кг). После рассечения кожных покровов и мышц головы производили трепанацию черепа, затем с помощью специальных шпателей приподнимали переднюю часть мозга и пересекали ЗН. После окончания операции трепанационное отверстие закрывали костью, кожные покровы зашивали. Дальнейшие опыты проводили через 14 дней. В течение всего этого периода животным вводили антибиотики. Об интенсивности процесса ПОЛ судили по уровню малонового диальдегида (МДА). Темновую адаптацию обеспечивали содержанием животных в полной темноте в течение не менее 2 ч до начала опыта. Все операции по декапитации животных, энуклеации глаз и препаровке сетчатки производили при слабом красном освещении. Полная изоляция другого глаза от влияния фотостимула осуществлялась световой депривацией. В качестве антиоксидантов использовали а-токоферола ацетат (витамин Е) и ионол в дозах 100 и 80 мкг/кг соответственно, которые вводили за 18 ч до начала опыта.

### Результаты и их обсуждение

В условиях стимуляции ЗК электротоком значительно (почти в 2 раза) увеличивается уровень МДА в адаптированной к темноте сетчатке (рис.1).

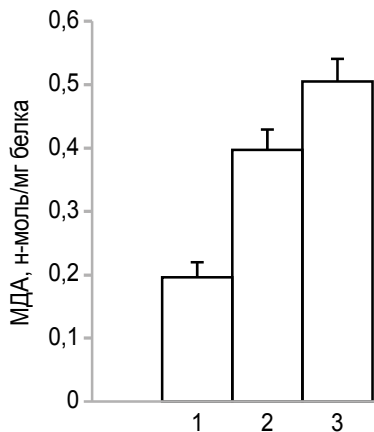


Рис.1. Изменение содержания МДА в сетчатке кролика на фоне стимуляции ЗК. (1 - норма; 2 - высокочастотная стимуляция ЗК; 3 - анодная поляризация ЗК.)

Еще более выраженный эффект наблюдается при анодной поляризации ЗК (см. рис. 1,3). Содержание МДА в этом случае превышает его уровень, при котором наблюдалось подавление амплитудных параметров ЭРГ изолированной сетчатки. Эти данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что ЗК может оказывать определенное влияние на процесс ПОЛ в сетчатке. Следовательно, логично было бы допустить, что отключение кортикальных входов в сетчатку должно привести к ингибированию процесса ПОЛ в ней. Для проверки этого предположения измеряли уровень продуктов ПОЛ в сетчатке, изолированной от кортикальных влияний, что достигалось перерезкой ЗН. Однако в условиях темновой адаптации заметного изменения содержания продуктов ПОЛ в сетчатке, изолированной от ЗК, по сравнению с контролем не наблюдалось (рис. 2,1).

При световой же адаптации (рис.2), в этих условиях активация ПОЛ была менее выраженной по сравнению с интактным глазом. Однако и в этом случае содержание МДА превышало контрольный уровень. Полученные данные свидетельствуют о том, что кортикальное влияние на ПОЛ сетчатки проявляется лишь в условиях световой адаптации и, по-видимому, усиливается действием самого света.

Ранее было показано [10], что стимуляция одного глаза световой вспышкой приводит к понижению активности сетчатки другого глаза, из чего был сделан вывод о наличии центрального контроля функции сетчатки. В наших экспериментах удалось установить, что световая стимуляция одного глаза приводит к повышению на 33 % уровня продуктов ПОЛ в сетчатке другого глаза, полностью изолированного от действия света (рис.3).

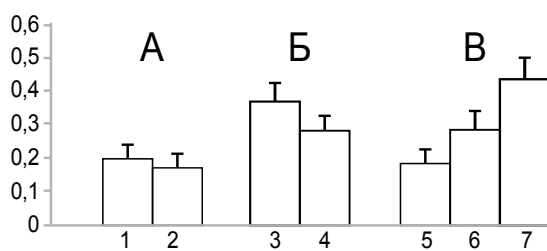


Рис.2. Изменение содержания МДА в сетчатке кролика при различных экспериментальных условиях. А – темновая адаптация, Б, В – световая адаптация (1 - темноадаптированная сетчатка (контроль); 2 - темноадаптированная сетчатка с перерезкой ЗН; 3 - светоадаптированная сетчатка (контроль); 4 - светоадаптированная сетчатка с перерезкой ЗН; 5 - темноадаптированная сетчатка (контроль); 6 - сетчатка, экранированная от света; 7 - сетчатка того же животного не экранированная от света.)

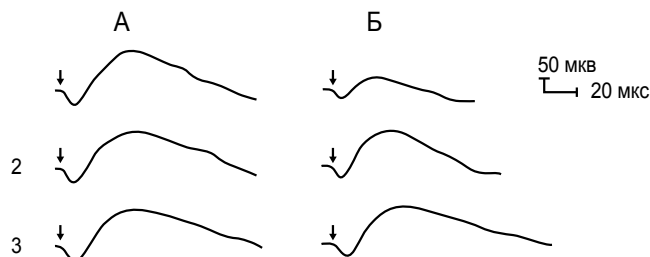


Рис. 3. Формирование ЭРГ кролика в норме-А и при высокочастотной стимуляции ЗК-Б (1 - контроль; 2 - при предварительном введении  $\alpha$ -токоферола; 3 - при предварительном введении ионола.)

Одновременно в тех же условиях стимуляции ЗК на фоне интенсификации ПОЛ наблюдается значительное подавление амплитудных параметров волн а и b на ЭРГ (рис.3, - 1). Амплитуда волны а снижалась на 43 %, а волны b - почти в 3 раза. Предварительное введение животным антиоксидантов (витамина Е и ионола), снижающих накопление продуктов ПОЛ в сетчатке, вызывало блокирование тормозного влияния ЗК на формирование ЭРГ (рис.3, - 2, 3). Следует отметить, что у животных, которым вводили витамин Е, наблюдалось ускорение развития волны b на ЭРГ на фоне стимуляции ЗК (см. рис.3.2).

Полученные нами результаты позволяют заключить, что стимуляция ЗК приводит к повышению уровня продуктов ПОЛ в сетчатке. Следует отметить, однако, что в сетчатке процесс образования продуктов ПОЛ усиливается не только при электростимуляции ЗК, но и при световой стимуляции сетчатки. Об этом свидетельствуют данные экспериментов, проведенных на изолированной сетчатке [2], и результаты наших опытов, проведенных на сетчатке целого животного, изолированной от влияний ЗК.

Как уже указывалось выше, в электрофизиологических исследованиях [10, 11, 12] было установлено существование тормозного влияния различных структур головного мозга, в частности ЗК, на функцию сетчатки. Так, вынужденная перерезка ЗН у человека приводила к снятию возможного регулирующего влияния центральных структур мозга на сетчатку и вызывала значительное увеличение амплитудных параметров ЭРГ [10]. Конкретные пути и механизмы реализации этого влияния до сих пор не ясны. В настоящее время известно лишь, что при подавлении активности ЗК наблюдается усиление активности ганглиозных клеток сетчатки [12]. Эти данные в совокупности с полученными нами результатами позволяют предположить, что одним из возможных механизмов регулирующего влияния ЗК на функцию сетчатки является интенсификация процесса ПОЛ в ней. Поскольку известно, что параметром, наиболее чувствительным к появлению гидроперекисных группировок в липидных мембран, является ионная проницаемость [13], можно думать, что ее изменение отражается на формировании электрического потенциала сетчатки, что и наблюдалось в наших экспериментах.

#### **Заключение**

На основании проведенных экспериментов установлена взаимосвязь между зрительной корой и сетчаткой по регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Стимуляция зрительной коры сопровождается усилением ПОЛ сетчатки и подавлением ее электрической активности. А подавление активности зрительной коры наоборот подавляет ПОЛ сетчатки и восстанавливает электрическую активность. Световая стимуляция сетчатки приводила к подавлению накопления продуктов ПОЛ в зрительной коре. Введение антиоксидантов синтетического и природного происхождения приводило к тому, что стимуляция зрительной коры не сопровождается достоверным уменьшением амплитуд «а» и «b» волн ЭРГ. Представленные результаты говорят о вовлечении процесса ПОЛ в механизм реализации кортикального контроля функции сетчатки, что является взаимообусловленным. При переходе к фотопическим условиям происходит как бы переключение интенсивности ПОЛ в зрительной коре с темпового (более высокого) на световой (более низкий) уровень, что, по-видимому, является нормальным физиологическим явлением в процессе функционального возбуждения зрительной коры.

Результаты этих исследований могут помочь при разработке новых методов лечения при патологиях глазного дна зрительного нерва. А также могут открыть не изученные моменты в патогенезе этих заболеваний.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Джафаров А.И., Кулиева Э.М., Нейманзаде Н.К. О взаимосвязи интенсивности перекисного окисления липидов с функциональной активностью сетчатки / Докл. АН Азерб. ССР 1985, т.XLI, с.44-47.
2. Niemela P.S, Ollila S, Hyvonen M.T. et al. Assessing the nature of lipid raft membranes // Plos. Comput. Biol, 2007, p.304-312.
3. Feller S.E. Molecular dynamic simulations of lipid bilayers // Curr. Op. Colloid inter, 2000, p.217-223.
4. Nagle J.F., Tristram-Nagle S. Structure of lipid bilayers // Biochim. Biophys. Acta, 2000, p.159-195.
5. Каган В.Е. Механизмы структурно-функциональной модификации биомембран при перекисном окислении липидов: Автореф. дисс. д-ра биол. наук, М., 1981, 212 с.

6. Кулиев Э.М. Перекисное окисление липидов в фоторецепторах разных позвоночных животных и значение антиоксидантов в регуляции световой чувствительности сетчатки: Автореф. дисс. канд. биол. наук. Минск, 1982, 198 с.
7. Binder H., Gawrish K. Effect of unsaturated lipid chain on dimensions, molecular order and hydration of membranes // J. Phys. Chem. B, 2001, p.12378-12390.
8. Pandit A.S., Khelashvili E., Jakobsson E. et al. Lateral organization in lipid – cholesterol mixed bilayers // Biophys. J, 2007, p.440-447.
9. Vries A.H., Mark A.E., Marrink S.J. The binary mixing behavior of phospholipids in a bilayer: a molecular dynamics study // Phys. J. Chem. B, 2004, p.2454-2463.
10. Гаджиева Н.А. Электрофизиологическое исследование центральной регуляции и гетеросенсорной интеграции в системе зрительного анализатора. Баку, 1974.
11. Tieleman D.P., Maccalum W.L., Kandt C. et al. Membrane protein simulations with a united-atom lipid and all – atom protein model: lipid – protein interactions, side chain transfer free energies and model proteins // J. Phys. Cound. Matter, 2006, p.1221-1234.
12. Lindahl E., Edholm. O. Mesoscopic undulations and thickness fluctuations in lipid bilayer from molecular dynamics simulations // Biophys. J., 2000, p.426-433.
13. Halliwell B. The antioxidant paradox // Lancet, 2000, p.1179-1180.

Kərimova N.K.

## TORLU QIŞADA LİPİDLƏRİN PEROKSİDLƏŞMƏSİNİN TƏNZİMLƏNMƏSİNDƏ GÖRMƏ QABIĞININ İŞTİRAKI

*Bakı Elmi-Tədqiqat Göz xəstəlikləri Klinikası, Bakı şəh., Azərbaycan*

**Açar sözlər:** *lipidlərin peroksidləşməsi, görmə qabığı, intensivləşmə, elektroretinoqramma*

### XÜLASƏ

**Məqsəd** – görmə qabığının stimullaşdırılmasının tor qişanın müxtəlif adaptasiya vəziyyətində lipidlərin peroksidləşməsinin intensivliyinə təsirini öyrənmək.

#### **Material və metodlar**

Təcrübələr bədən cəkisi 2,6-3 kq olan sağlam dovşanlarda aparılıb. Görmə qabığını stimullaşdırmaq məqsədi ilə yüksək tezikli stimullaşdırıcı metodlar (200 impls, 1 V, 1 ms) və anod qütbləşmə metodu (100 mA, 1 dəq) istifadə edilmişdir. Görmə siniri nembutal anesteziya altında kəsilmişdir. Elektroretinoqramma UBP-03 biopotensial gücləndirici və elektron ossiloqraf S1-69 vasitəsi ilə qeydə alınıb. Antioksidant olaraq  $\alpha$ -tokoferol asetat (vitamin E ) və ionol təcrübədən 18 saat əvvəl yeridilib. Lipidlərin peroksidləşmə prosesinin intensivliyini tor qişada malondialdehidin (MDA) səviyyəsinə əsasən mühakimə edilir.

#### **Nəticə**

Nəticələrin təhlili zamanı müəyyən olundu ki, görmə qabığının elektronla stimulyasiyası zamanı qaranlığa adaptasiya olunmuş tor qişada MDA əhəmiyyətli dərəcədə artır. Daha ifadə olunmuş effekt görmə qabığının anod qütbləşməsi zamanı müşahidə olundu. Görmə sinirini kəsməklə görmə qabığının təsiri məhdudlaşdıqda qaranlığa adaptasiya şəraitdə tor qişada lipidlərin peroksidləşmə məhsullarının miqdarında kontrol qrupu ilə müqayisədə nəzərə çarpan dəyişiklik olmadı.

İşığa adaptasiya şəraitində lipidlərin peroksidləşməsinin aktivliyi kontrol qrupdan yüksək olub. Əldə olunmuş məlumatlar göstərir ki, görmə qabığının tor qişada lipidlərin peroksidləşməsinə təsiri işığa adaptasiya şəraitində mümkündür.

#### **Yekun**

Aparılmış təcrübələr əsasında görmə qabığı ilə tor qişada lipidlərin peroksidləşməsi arasında əlaqə öyrənilmişdir. Görmə qabığının stimullaşdırılması tor qişada lipidlərin peroksidləşməsinə gücləndirir ki, nəticədə retinanın elektrik aktivliyi zəifləyir.

## REGULATION OF LIPIDS PEROXIDATION IN THE RETINA BY VISUAL CORTEX

*Baku Scientific Research Eye Diseases Clinic, Baku, Azerbaijan*

**Key words:** *lipids peroxidation, visual cortex, intensity, electroretinography*

### SUMMARY

**Aim** – to study the effects of visual cortex stimulation to intensity of lipids peroxidation in the retina

#### **Material and methods**

The experiments were conducted on 2,6-3 kg body weight healthy rabbits. In order to stimulate visual cortex there was used the high frequency (200 imp, 1V, 1 ms) stimulating methods and anode polarization method (100 Ma, 1 min). Optic nerve was cut under Nembutal anesthesia. Electroretinography has been recorded by UBD-03 biopotential amplifier and S1-69 electronic oscillographe. As antioxidant  $\alpha$ -tocopherol (Vitamin E) and ionol were injected 18 hours before experiments. The intensity of lipid peroxidation process was judged according to the level of the retina malondialdehydat (MDA)

#### **Results**

During the analysis of the results we identified that in the adapted to the darkness retina MDA significantly was increased by the stimulation with high frequency visual cortex. More effect was observed during anode polarization of the visual cortex. By cutting of optic nerve we limited the impact of visual cortex. In that case in adapted to the darkness retina the amount of lipid peroxidation products didn't noticeable change as compared with control group.

In the conditions of adaptation to the light peroxidation of lipids was high as compared with control group. The obtained information showed that the impact of visual cortex to the lipid peroxidation is possible in the adapted to the light retina.

#### **Conclusion**

Based on one research we studied the relationship between visual cortex and lipids peroxidation in the retina. The visual cortex stimulation boots the lipids peroxidation in the retina, so in the result electrical activity of the retina is suppressed.

#### Для корреспонденции:

*Керимова Нигяр Керам кызы, врач-офтальмолог Бакинской Научно-Исследовательской Клиники Глазных Болезней*

*Тел.: (+99412) 555-70-47*

*Адрес: г.Баку, ул. Теймур Эльчин, 22.*

*Email: administrator@eye.az; www.eye.az; n.kerimova@mail.ru*