

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОPIOИДНЫХ ПЕПТИДОВ НА ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ: ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – ANТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Солин А.В., Ляшев Ю.Д.

*ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, Курск
Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. Карла Маркса 3).*

В опытах на крысах установлено, что введение опиоидных пептидов DSLET или DAGO снижает стресс-индуцированную активацию перекисного окисления липидов и падение активности каталазы в плазме крови. Наиболее выраженным стресс-лимитирующим действием обладал агонист опиоидных дельта-рецепторов DSLET, что проявлялось нормализацией содержания АГП и МДА уже на 4 сутки эксперимента. Также этот пептид предупреждал падение активности каталазы. Влияние агониста опиоидных мю-рецепторов DAGO было наиболее выражено через 39 часов после моделирования стресса. Аналогичное действие динорфина А (1-13) было выражено слабо. Установленные эффекты могут быть связаны как с особенностями метаболизма пептидов, так и влиянием на периферические антиоксидантные системы.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, стресс, перекисное окисление липидов.

PROTECTIVE ACTION OF OPIOID PEPTIDES ON CHANGES IN LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM IN IMMOBILIZATION STRESS

Solin A.V., Lyashev Y.D.

*Kursk State Medical University, Kursk
Kursk, Russia (305041, Kursk, street of Karl Marx, 3)*

It has been established in experiments on rats, that injection of opioid peptides DSLET or DAGO decreases stress-induced activation of lipid peroxidation and the decrease of catalase activity in blood plasma. The most expressed action was characterized for DSLET. It's manifested by the normalization of AHP and MDA on 4th day of experiment. This peptide prevents the decrease of catalase activity too. The influence of mu-agonist DAGO was the most expressed 39 hours after stress. The action of dinorphin A (1-13) was expressed less. These effects can be explained by peptides metabolism peculiarities as well as by their influence on peripheral antioxidant systems.

Key words: opioid peptides, stress, lipid peroxidation.

Развитие стресса сопровождается интенсификацией образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением антиоксидантного резерва организма, а, следовательно, и нарушением баланса в этой важнейшей гомеостатической системе. Усиление процессов ПОЛ вызывает повреждение на клеточном и субклеточном уровнях, что приводит к структурным и функциональным нарушениям различных органов и тканей, получившим название окислительный стресс [2].

В настоящее время эндогенная опиоидная система (ЭОС) рассматривается как ведущий компонент антистрессорной системы организма [9]. В частности, опиоидные пептиды (ОП) подавляют выработку АКТГ, глюкокортикоидов и катехоламинов при стрессе, уменьшают тяжесть постстрессорных нарушений в различных органах и тканях [5]. Показано существо-

вание, по крайней мере, трех основных типов опиоидных рецепторов (ОР), для которых установлены селективные агонисты. Роль отдельных компонентов ЭОС в регуляции прокси-датно-антиоксидантного баланса остается малоизученной.

Цель работы – сравнительный анализ влияния селективных агонистов ОР различных типов на состояние процессов ПОЛ в различные периоды после стрессорного воздействия.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 104 крысах-самцах линии Вистар. Животные были разделены на 13 групп по 8 крыс в каждой. 8 животных оставались интактными. Остальным моделировали 6-часовой иммобилизационный стресс путем фиксации животного на спине на специальном столике. Животных выводили из эксперимента спустя 39 часов, 4 и 7 суток после окончания иммобилизации. Выбор указанных сроков обусловлен данными литературы о том, что максимальные повреждения внутренних органов развиваются в конце стадии тревоги (39 часов после стресса), а в начале стадии резистентности (на 4 сутки) и через 7 суток после окончания иммобилизации наглядно проявляются компенсаторные процессы в поврежденных органах [1].

Исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

О состоянии процессов ПОЛ судили по содержанию в плазме крови промежуточных и конечных продуктов этих реакций: ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА), а также активности ферментов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, которую оценивали традиционными методами [3, 4, 7].

В работе использованы селективные агонисты ОР в эквимолярных дозах: DAGO (агонист мю-рецепторов) в дозе 6,3 мкг/кг, DSLET (агонист дельта-рецепторов) в дозе 10 мкг/кг, динорфин А (1-13) (агонист каппа-рецепторов) в дозе 20,1 мкг/кг [5]. Пептиды вводили внутривенно ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней после проведения иммобилизации в объеме 0,2 мл. Животные, которых выводили из эксперимента через 39 часов после воздействия, получали 2 инъекции исследуемых пептидов, а крысы, которых выводили из эксперимента на 4 сутки, – 4 инъекции. Контрольным животным аналогично вводили физраствор.

Статистическую значимость различий средних величин вычисляли по t-критерию Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых параметров.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что 6-часовой иммобилизационный стресс сопровождается усилением процессов ПОЛ, что проявляется повышением концентрации в плазме крови промежуточных

и конечных продуктов: АГП и МДА, через 39 часов и 4 суток. Также отмечается снижение активности каталазы на протяжении всего эксперимента (таблица 1).

Таблица №1

Влияние опиоидных пептидов на содержание малонового диальдегида и ацилгидроперекисей, активность ферментов антиоксидантной системы в плазме крови крыс в разные сроки после иммобилизации

Исследуемая группа	Срок после иммобилизации	Содержание малонового диальдегида, мкмоль/л, (M±m)	Содержание ацилгидроперекисей, условные единицы, (M±m)	Активность каталазы, мкат/л, (M±m)	Активность супероксиддисмутазы, условные единицы/мл, (M±m)
Интактная группа		2,25±0,35***	0,28±0,03***	14,29±0,23***	1,39±0,04*
Контрольная группа	39 ч.	5,98±0,35	0,77±0,04	11,01±0,55	1,55±0,05
	4 суток	4,56±0,30	0,45±0,03	10,86±0,25	1,47±0,05
	7 суток	2,91±0,36	0,35±0,03	11,59±0,29	1,36±0,03
Группа, получавшая DAGO в дозе 6,3 мкг/кг	39 ч.	4,36±0,21**	0,43±0,04***	13,68±0,48**	1,75±0,04**
	4 суток	4,12±0,14	0,32±0,03***	14,18±0,31***	1,72±0,05**
	7 суток	2,68±0,16	0,31±0,03	12,08±0,34	1,52±0,03**
Группа, получавшая DSLET в дозе 10 мкг/кг	39 ч.	4,79±0,31***	0,56±0,03***	15,04±0,34***	1,79±0,06**
	4 суток	2,87±0,12***	0,30±0,03***	14,90±0,35***	1,72±0,06*
	7 суток	2,69±0,23	0,24±0,04***	17,55±0,44***	1,44±0,07
Группа, получавшая динорфин А (1-13) в дозе 20,1 мкг/кг	39 ч.	5,57±0,31	0,68±0,03	11,63±0,44	1,59±0,05
	4 суток	4,14±0,17	0,32±0,02**	12,71±0,54	1,56±0,02
	7 суток	2,66±0,19	0,30±0,03	16,00±0,31***	1,28±0,04

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** - $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой. (Интактная группа сравнивалась с контрольной – 39 часов).

Применение ОП снижало степень активации ПОЛ и предупреждало падение активности каталазы. Наиболее выраженным стресс-лимитирующим действием обладал агонист опиоидных дельта-рецепторов DSLET, что проявлялось нормализацией содержания АГП и МДА уже на 4 сутки эксперимента. Также этот пептид предупреждал падение активности каталазы.

Влияние агониста опиоидных мю-рецепторов DAGO было наиболее выражено через 39 часов после моделирования стресса. Именно в этот период пептид вызывал наиболее выраженное по сравнению с другими ОП снижение содержания АГП и МДА.

Минимальное стресс-лимитирующее действие проявлял селективный агонист опиоидных каппа-рецепторов динорфин А (1-13). Он вызывал уменьшение концентрации АГП через 4 суток после окончания стрессирующего воздействия и повышение активности каталазы на 7 сутки эксперимента.

Использованные в работе пептиды являются селективными агонистами трех основных классов ОР. В настоящее время установлено, что эффект ОП зависит от их способности проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). На основании литературных данных [6] можно утверждать, что в использованных нами дозах изучаемые пептиды не проникают через ГЭБ, а, значит, их эффекты объясняются взаимодействием с периферическими рецепторами. В нашей работе продемонстрировано выраженное антиоксидантное действие селективных мю- и дельта-агонистов. При этом выявлены особенности такого влияния. Если эффект DAGO более выражен в начальном периоде стресса, то действие DSLET носит более пролонгированный характер. Возможно, эти различия связаны с устойчивостью исследованных пептидов к специфическим и неспецифическим пептидазам [8]. Полученные нами результаты позволяют говорить о высокой эффективности использования агонистов мю- и дельта-ОР для подавления постстрессорной активации ПОЛ.

Выводы

1. ОП DSLET и DAGO снижают содержание продуктов ПОЛ и повышают активность каталазы в плазме крови при иммобилизационном стрессе.
2. ОП динорфин А (1-13) оказывает незначительное влияние на интенсивность ПОЛ в плазме крови при иммобилизационном стрессе.

Список литературы

1. Выборова И.С. Структура печени в динамике иммобилизационного стресса / И.С. Выборова., У. Ханджав, Л.С. Васильева, Н.Г. Макарова // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – №3. – С. 30-33.
2. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного // Вопросы мед. химии. – 2001. – Т. 47, №6. – С. 561-581.
3. Заводская И.С. Экспериментальное обоснование фармакотерапии сердечно-сосудистой и гастродуоденальной патологии, вызванной экстремальными воздействиями на организм / И.С. Заводская, Н.С. Сапронов, В.В. Бульон, Л.К. Хныченко Л.К // Вестник РАМН. – 1998. – № 1. – С. 23-26.
4. Королук М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

5. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. – 352 с.
6. Лишманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для лигандов опиоидных рецепторов / Ю.Б. Лишманов, Л.Н. Маслов, К. Райс // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т.65, №4. – С. 71-77.
7. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48-50.
8. Camardgo A.C.M. Protease-mediated enkephalin destruction/ A.C.M. Camardgo, M.D. Gomes, O. Toffoletto // Neuropeptides. – 1994. – Vol. 26, N 2. – P. 281-287.
9. Drolet G., Dumont E.C., Gosselin I. et al. Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response/ G. Drolet, E.C. Dumont, I. Gosselin// Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. P Drolet G., Dumont E.C., Gosselin I. et al. sychiatry. – 2001. – Vol. 25, N 4. – P. 729-741.

Рецензенты:

Бобынцев И.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры патофизиологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор, профессор кафедры биологической химии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.