

КОРЕКЦІЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПЕПТИДНИМИ ЕКСТРАКТАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА СЕРЦЯ В УМОВАХ СТРЕСУ

Звягольська І.М., Катрушов О.В.

Українська медична стоматологічна академія, г.Полтава

Загальноновизнано, що однією із ведучих патогенетичних ланок в реакціях організму на дію стрес-факторів є функціональний "зрив" системи "перекисне окислення антиоксидантний захист", внаслідок чого виникають стресорні морфо-функціональні пошкодження в органах і тканинах, забезпечуючих формування структурного "сліду" адаптації різного системного рівня [1,3,11,18]. Зрушення перебігу реакцій перекисного окислення ліпідів, спричинюючи структурні переходи в клітинних мембранах, впливають на склад, топографію і рухомість мембранних компонентів, на здійснення процесів клітинної відповіді імунокомпетентними клітинами, на процеси сприймання і передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефекторних систем [17,22], і що в цілому створює передумови звуження адаптаційних можливостей організму в екстремальній для нього ситуації. У зв'язку з цим значний науковий інтерес має питання фармакологічної корекції будь-яких станів організму, пов'язаних з рівнем інтенсивності перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, з метою збереження або підвищення рівня його адаптогенності до несприятливих факторів навколишнього середовища.

Одним із сучасних підходів до вирішення цієї проблеми може бути застосування різноманітних регуляторних пептидів, зокрема пептидів, які виділені із органів, тканин чи клітин різного походження [2,5,8,9, 10, 19], для яких, як і для переважного числа фізіологічно активних субстанцій, закономірним є принцип поєднання у своїй дії органоспецифічності з поліфункціональністю. Зараз показано, що синтез таких пептидних молекул знаходиться під контролем нейрогуморальних факторів нейропептидів, гормонів, біологічно активних сполук неендокринної природи, а взаємодія вже цих посттрансляційно сформованих пептидів з рецепторним апаратом клітин регулюється теж багатьма співприсутніми агентами (гормони, низькомолекулярні модулятори, інші пептиди) [4,6,12,23].

Тому метою нашої роботи було вивчення впливу пептидних екстрактів із кори головного мозку та серця на процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантний (АО) захист лабораторних тварин при гострому емоційно-больовому стресі (ЕБС) очікування.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Модель гострого емоційно-больового стресу очікування відтворено на 40 статевозрілих щура-самцях лінії Вістар масою 180-200 г за методом O.Desiderato [21]. Тварини були розподілені на 4 групи (по 10 особин в кожній): 1 група - інтактні, 2 група - контрольна, 3 і 4 групи - дослідні тварини. Дослідним групам щурів попередньо (за 5 днів до експерименту) щоденно вводили внутрішньом'язово пептидний екстракт в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину NaCl в дозі 0,1 мг/кг: 3-й групі - пептидний екстракт кори головного мозку, 4-й групі - пептидний екстракт серця. Тваринам контрольної групи за тією ж схемою вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину NaCl.

Використані в роботі пептидні екстракти одержано за оригінальним методом, який розроблено в ЦНДЛ Української медичної стоматологічної академії (А.с. №93080807 від 29.06.936) [13].

Зміни інтенсивності ПОЛ і АО захисту оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів і приростом малонового діальдегіду (МДА), перекисною резистентністю еритроцитів (ПРЕ), активністю супероксиддисмутази (СОД), активністю каталази, вмістом глутатіона відновленого, концентрацією церулоплазміна; з цією метою використали загальноприйняті методики [15].

В ході досліджень радіоімуним методом визначали в тканині головного мозку експериментальних тварин концентрацію циклічних нуклеотидів (цАМФ і цГМФ), а в сироватці крові концентрацію гормонів (інсуліну, тироксину, трийодтироніну, соматотропного гормону).

Виразеність стресу оцінювали за ульцерогенним впливом на слизову оболонку шлунка [21].

Лабораторних тварин утримували в умовах віварію на стандартному раціоні харчування у відповідності з "Санітарними правилами по устроюству, обладнанню і содержанию експериментально-біологіческих клиник (вивариев)" і при роботі з ними додержувались "Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных".

Матеріал від піддослідних тварин (кров, головний мозок, серце) забирали в умовах гексеналового наркозу. Всі операції проводили на холоді.

Одержані результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням коефіцієнту Стьюдента [16], а також визначено процент корекції при

Таблиця 1. Вплив пептидного екстракту із кори головного мозку на рівень деяких гормонів в плазмі крові і концентрацію циклічних нуклеотидів в сірій речовині головного мозку щурів при гострому ЕБС

Показники, що вивчалися	Статистичні показники	Інтактні тварини	Гострий стрес	
			контроль	дослід (пептид)
Інсулін (мкд/мл)	$M \pm m$ p p1	24.80±0.83	12.00±0.40 <0.001	21.00±1.80 <0.1 <0.001
Трийодтиронін (Т3) (нмоль/л)	$M \pm m$ p p1	0.87±0.04	1.28±0.05 <0.001	0.50±0.17 <0.1 <0.001
Тироксін (Т4) (нмоль/л)	$M \pm m$ p p1	6.03±0.74	12.70±1.20 <0.001	1.30±0.30 <0.001 <0.001
Соматотропний гормон (мг/мл)	$M \pm m$ p p1	3.00±0.27	3.90±0.18 <0.05	2.70±1.10 >0.05 >0.05
цАМФ в тканині сірої речовини головного мозку (пмоль/г)	$M \pm m$ p p1	74.00±1.40	115.00±2.49 <0.001	152.00±6.60 <0.001 <0.001
цГМФ в тканині сірої речовини головного мозку (пмоль/г)	$M \pm m$ p p1	0.72±0.04	1.10±0.13 <0.02	0.82±0.01 <0.05 <0.05

Примітка: p - статистична обробка проведена між інтактними тваринами і тваринами, які зазнали дії стресу; p1 - статистична обробка проведена між тваринами контрольної і дослідної груп

порівнянні вивчених показників у інтактної, контрольної та дослідних груп щурів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявили, що в умовах гострого емоційно-больового стресу очікування у експериментальних щурів у порівнянні з інтактними відбувся спалах реакцій ліпоперекислення на тлі зниженого антиокислювального потенціалу в тканині головного мозку. Так, вміст ТБК-реактивних як до інкубації, так і після інкубації зразків досліджуємої тканини в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині зріс більш як в 2 рази, приріст МДА за 1,5 години інкубації в 20,59 рази, що супроводжувалося зниженням активності СОД на 29,13% і практично незмінною активністю каталази. Високий рівень активності процесів ПОЛ на тлі дестабілізації функціонального стану АО-системи захисту зафіксовано також в крові і тканині серця. В крові вміст ТБК-реактивних до інкубації збільшився на 58,02%, після інкубації - на 63,96%, приріст МДА - на 79,08%, підвищився вміст церулоплазміну на 26,99%, знизилась резистентність еритроцитів до перекисного гемолізу на 33,06%, активність каталази на 40,0%, концентрація відновленого глутатіону на 47,94% і намітилась тенденція підвищення активності СОД.

Про інтенсифікацію процесів ПОЛ в тканині серця свідчить збільшення вмісту ТБК-реактивних до і після інкубації (відповідно на 50,08% і 53,21%), приросту

МДА на 68,70%, що супроводжувалося достовірним підвищенням активності СОД (на 48,73%) і в дещо в меншій мірі - каталази (на 24,37%).

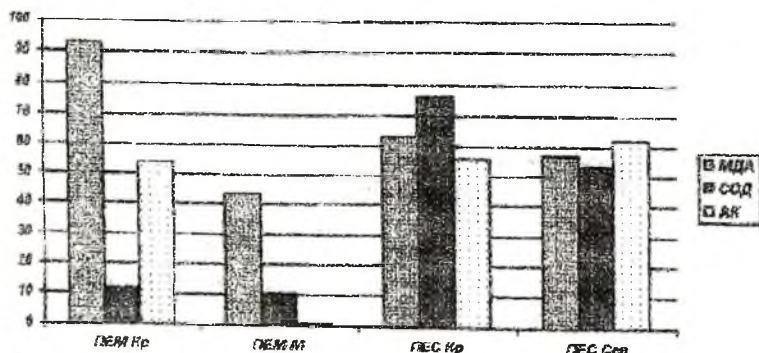
В цілому одержані результати узгоджуються з даними літератури [3,11].

Відомо, що інтегративна і диференційована регуляція процесами різної направленості в багатоклітинному організмі обумовлюється взаємопов'язаними нервовими і гормональними компонентами системи гомеостазу, а показниками біологічної надійності механізмів метаболічної адаптації є рівень концентрації циклічних нуклеотидів [7, 17, 20]. При гострому ЕБС спостерігали збільшення в крові піддослідних щурів концентрації тиреоїдних гормонів (трийодтироніну в 1,5 рази, тироксину в 2,1 рази), соматотропного гормону на 30,0%, зменшення імунореактивного інсуліну в 2 рази; в той же час в сірій речовині головного мозку вміст цАМФ зріс на 55,41%, цГМФ на 52,78% (таблиця 1), що не суперечить даним зазначених літературних джерел і свідчить про порушення нейрогормональної регуляторики пластичних і енергетичних процесів у експериментальних тварин.

Фенотипово оцінним підтвердженням можливих мембраноушкоджувальних ефектів при стрес-ситуації є той факт, що у 90% піддослідних щурів спостерігали утворення виразок в слизовій оболонці шлунку, наявність підслизових крововиливів.

Попереднє введення пептидного екстракту із кори головного мозку тваринам дослідної 3-ї групи обумовило у порівнянні з контролем зниження активності процесів ліпоперекислення і тенденцію до відновлення антиокислювального потенціалу тканини відповідного за назвою) пептида органа: достовірно зменшився вміст ТБК-реактивних продуктів ПОЛ (до інкубації на 10,67%, після інкубації на 14,04%), приріст МДА на 41,29%, різко зростає активність каталази (на 67,05%) і дещо підвищилась активність СОД (на 4,21%).

Попереднє введення пептидного екстракту із серця тваринам дослідної 4-ї групи теж зумовило корегуючий ефект на головні показники ПОЛ і АО-захисту в одноім'язному органі: вміст ТБК-реактивних продуктів метаболізму і приріст МДА у порівнянні з контролем за 1,5 години



Малюнок 1. Ефект корегуючої дії пептидних екстрактів на сумарні показники ПОЛ і АО-захисту в крові та органах експериментальних щурів при гострому емоційно-больовому стресі. По вертикалі - процент корекції таких показників: МДА - приріст малонового діальдегіду; СОД - активність супероксиддисмутази; АК - активність каталази. По горизонталі - певний екстракт і направленість його дії: ПЕМКр - пептидний екстракт із кори головного мозку (кров); ПЕСКр - пептидний екстракт із серця (кров); ПЕССер - пептидний екстракт із серця (серце).

інкубації зменшився на 16,41% і 23,08%, активність СОД знизилась на 17,45%, активність каталази - на 12,16%.

Попереднє введення зазначених пептидних комплексів справило достовірний спад інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і відновлення (в меншій мірі) активності АО-системи захисту в крові щурів обох дослідних груп.

На підставі одержаних результатів визначено корегуючий ефект застосованих в роботі пептидних екстрактів на ведучі показники систем ПОЛ і АО-захисту (малюнок 1).

Зниження інтенсивності процесів ліпопереокислення на тлі стабілізації АО-потенціалу безсумнівно знижує вірогідність порушення ферментних ансамблів, цито- і мембранодеструктивних змін, порушень міжклітинних комунікативних зв'язків, сприяє відновленню певних системних відповідей плазматичною мембраною на дію гормонів, катехоламінів, біологічно активних речовин, і тим самим виникають реальні передумови для формування адаптивно-компенсаторних реакцій у виниклій стрес-ситуації.

Підтвердженням цьому є виражена тенденція до нормалізації концентрації в сироватці крові трийодтироніну, імунореактивного інсуліну, соматотропного гормону і концентрації цГМФ в тканині сірої речовини головного мозку у відповідь на попереднє введення щурів дослідної 3-ї групи пептидного екстракту із одноіменного органа (таблиця 1). А подальше достовірне підвищення концентрації цАМФ в сірій речовині головного мозку тварин цієї ж групи може свідчити про зняття високим його рівнем супресивних впливів на генні локуси, які детермінують біосинтез транспортних білків, або про різку стимуляцію функціональної активності цих білків, спостережимої в стресорній ситуації, а також може свідчити про підвищення резистентності організму до дії несприятливого для нього фактора [7,14,17].

Ще одним підтвердженням біокорегуючої дії застосованих пептидних екстрактів з зменшенням чисельності уражень слизової оболонки шлунка у щурів обох дослідних груп: тварини з виразками слизової шлунку в 3-й групі склали 20%, в 4-й - 25%; середня площа виразок зменшилась відповідно в 2,5 і 2,0 рази, а кількість підслизових крововиливів скоротилась в 3,0 і 2,5 рази.

Таким чином, пептидні екстракти із кори головного мозку та серця, маючи біорегулюючі властивості, підвищують функціональну надійність окремих ланок системи гомеостазу (перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист) не тільки в тих органах, які зазнали в умовах гострого стресу (головний мозок, серце) певні метаболічні переваженні, але й в фізіологічно пов'язаних з ними тканинах, зокрема кров.

Одержані результати підтверджують принципову можливість збереження або і підвищення адаптаційного потенціалу організмів, які опинились в стрес-ситуації, за допомогою органних пептидних комплексів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айрапетянц М.Г., Гуляева Н.В. Роль свободнорадикального окислення ліпідів в механізмах адаптації //Вестн. АМН СССР. - 1988. - v 11. - С. 49-55.
2. Ашмарин И.П., Обухова М.Д. Регуляторные пептиды, функционально- непрерывная совокупность //Биохимия. 1986. - 51, v 4. - С. 531- 545.
3. Барабой В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса //Физиол. журн. - 1989. - Т. 35, v 5. - С. 60-63.
4. Божко А.П., Городецкая И.В., Солодков А.П. Ограничение стрессорной активации ПОЛ малыми дозами тиреоидных гормонов //Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1990. - v 6. - С. 539-541.
5. Веснина Л.Е., Кайдашев И.П. Участь пептидного комплекса нирок в регуляції експресії деяких рецепторів імуніцитів // Фізіологія та патологія імунітету, гемостазу та перекисного окислення ліпідів. / 36. наук. праць. - Полтава, 1997. - С. 54-60.
6. Громов Л.А. Нейропептиды. - К.: Здоров'я, 1992. - 248 с.
7. Дорофеев Г.И., Кожемякина Л.А., Ивашкин В.Т. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Л.: "Наука", Ленинградское отделение, 1978. - 182 с.
8. Кайдашев И.П., Катрушов О.В., Мищенко В.П. Вплив регуляторних ниркових поліпептидів на гемокоагуляцію і перекисне окислення ліпідів при фтористій інтоксикації //Фізіол. журн. - 1993. - 39, v 2-3. - С. 69-72.
9. Кайдашев И.П. Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів-цитомедінів //Фізіол. журн. - 1994. - № 1. - С. 51-63.
10. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Цыбиков Н.Н. Цитомедины отряд полипептидов на все случаи жизни //Регуляторные пептиды в норме и патологии. /Сб. науч. трудов. - Чита, 1991. - С. 3-7.
11. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. - М.: Медицина, 1988. - 256 с.
12. Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии /В.Д.Слепушкин, Г.К.Золотов, В.А.Виноградов, М.И.Титов //Томск: Изд-во Томск. Ун- та, 1989. - 143 с.
13. Патент України в 5743. Препарат тканинних біологічно активних речовин, який маз регенераторну дію та спосіб його одержання.
14. Перцева М.Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. - М.: Наука, 1989. - 251 с.
15. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині /Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. і др.; Під ред. Кайдашева І.П., Соколенко В.М., Катрушова О.В. Полтава, 1996. 271 с.
16. Румшинский И.З. Математическая обработка результатов эксперимента. - М., 1971. - С. 25 - 41.
17. Федоров Н.А., Радуловский М.Г., Чехович Г.Е. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине. - М.: Медицина, 1990. - 191 с.
18. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. /Отв. ред. С.Х.Хайдарму. Кишинев: Штиинца, 1986. - 238 с.
19. Харченко Е.П., Иванова В.П., Соколова Т.В., Левченко В.Ф. Блочный принцип организации и полифункциональность регуляторных пептидов //Биохимия. - 1987. - Т. 52, вып. 2. - С. 279-289.
20. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность и стресс регуляция. - Л., 1990. - 238 с.

21. Desiderate O., MacKinnon J.R. Development of gastric ulcerous in rats following stress termination //J. Comp. Physiol. Psychol. - 1974. - V. 87. - P. 208-14.
22. Gryglewski R.J. The role of oxygen free radicals in the destruction factor //Agents and Actions. - 1987. - V. 22, v 3. - P. 351-352.

23. Janusz M. Immunomodulatory peptydowel //Post. Hig. i Med. Dosw. - 1988. - 42, v 2. - P. 173-197.
24. Wharton J., Gulbenkian S. Peptides in the mammalian cardiovascular system //Experientia. - 1987. - 43, v 7. - P. 821 - 832.

CORRECTION OF LIPID-PEROXIDATION BY PEPTIDE EXTRACTS OF A HEAD BRAIN AND HEART IN CONDITIONS OF STRESS

I.N. Zvyagolskaya, A.V, Katrushov

In experiences on rats-male of a line Vistar is revealed, that with sharp emotionally-pains stress expectatios 6the preliminary introduction of peptide extracts from of a head brain and heart renders correctional effect on processes of lipid-peroxidation and functional condition oi antioxidant system of protection in same bodies and blood.

Ministry Public Health of Ukraine

Ukrainian Medical Stomatological Academy

314024, Shevchenko str. 23, Poltava, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 29/VIII/1997