

8. Ma F., Liu D. 17 $\beta$ -trenbolone, an anabolic-androgenic steroid as well as an environmental hormone, contributes to neurodegeneration // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 282. – P. 68-76.

9. McEwen B.S., Biegon A., Davis P.G., et al. Steroid Hormones: Humoral Signals Which Alter Brain Cell Properties and Functions. *Rec. Progr. Horm. Res.* – 1982. – № 38. – P. 41-92.

10. Novaes G., Fernandes J., Vannucci C.D., et al. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by ana-

bolic androgenic steroids // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 50. – P. 106-117.

11. Tugyan K., Ozbal S., Cilaker S. et al. Neuroprotective effect of erythropoietin on nandrolonedecanoate-induced brain injury in rats // *Neurosci Lett.* – 2013. – Vol. 533. – P. 28-33.

12. Rainer Q., Speziali S., Rubino T., et al. Chronic nandrolonedecanoate exposure during adolescence affects emotional behavior and monoaminergic neurotransmission in adulthood // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol. 83. – P. 79-88.

**Координаты для связи с авторами:** Ткач Ольга Владимировна – аспирант кафедры биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru; Рыжавский Борис Яковлевич – заведующий кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, профессор, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru.



УДК 611.127: 576.355: 599.323.4-053.31-092.9

Е.Н. Сазонова<sup>1</sup>, Е.Ю. Самарина<sup>1</sup>, С.Ю. Крыжановская<sup>2</sup>, О.А. Лебедево<sup>1,3</sup>

## ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА СЕДАТИН НА КОЛИЧЕСТВО ЯДРЫШЕК И ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В МИОКАРДЕ БЕЛЫХ КРЫС

<sup>1</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск;

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8-(812)-338-60-48, e-mail: edudogovor@spb-gmu.ru, г. Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания»

СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства,

680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-05-91, г. Хабаровск

### Резюме

Исследовали онтогенетические особенности влияния опиоидного пептида седатин на миокард белых крыс. Установлено, что седатин при 5-кратном внутривентральном введении у новорожденных крыс вызывает достоверное увеличение количества ядрышек в ядрах кардиомиоцитов и проявляет выраженные антиоксидантные свойства. Введение седатина в аналогичном режиме половозрелым крысам не вызывает достоверного изменения количества ядрышек в ядрах клеток миокарда, а также не снижает активность свободнорадикальных процессов. Таким образом, выявлены онтогенетические отличия влияния седатина на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс. Отсутствие воздействия пептида на миокард половозрелых животных, по-видимому, обусловлено онтогенетическими особенностями рецепции опиоидных пептидов в сердце млекопитающих.

**Ключевые слова:** опиоидные пептиды, ядрышки, свободнорадикальное окисление, миокард, крысы.

E.N. Sazonova<sup>1</sup>, E.Yu. Samarina<sup>1</sup>, S.Yu. Krizhanovskaya<sup>2</sup>, O.A. Lebedko<sup>1,3</sup>

## ONTOGENIC PECULIARITIES OF OPIOID PEPTIDE SEDATIN EFFECT ON THE AMOUNT OF NUCLEOLI AND PROCESS OF FREE RADICAL OXIDATION IN ALBINO RATS MYOCARDIUM

<sup>1</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk;

<sup>2</sup>First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg;

<sup>3</sup>Far Easter Research Center of physiology and pathology of respiration, Research Institute of mother and childcare, Khabarovsk

### Summary

The authors studied ontogenic peculiarities of opioid peptide Sedatin on albino rats myocardium. It has been found out that 5 times intraperitoneal Sedatin introduction reliably increases the amount of nucleoli in myocardium nuclei of cardiocytes providing marked antioxidant effects in newly born rats. Analogous regimen of Sedatin introduction to mature rats

did not demonstrate reliable changes in the amount of nucleoli of myocardium cells and did not diminish free radical oxidation process. Thus, ontogenic differences of Sedatin effect on tissue homeostasis of albino rats myocardium was revealed. No peptide effect on mature rats' myocardium can likely be explained by ontogenetic peculiarities of peptide recession in mammals' heart.

*Key words:* opioid peptide, nucleoli, free radicals' oxidation, myocardium, rats.

Миокард млекопитающих имеет собственную опиоидергическую систему [7]. Опиоидные пептиды рассматриваются как перспективные кардиопротекторные средства при ишемическо-реперфузионных повреждениях миокарда [5].

Пептид седатин является синтетическим аналогом опиоидного пептида дерморфина, смешанным  $\mu/\delta$ -агонистом опиоидных рецепторов. В настоящее время седатин проходит стадию доклинических исследований как перспективный фармакологический препарат. Ранее нами было показано влияние седатина на пролиферативные и свободнорадикальные процессы в миокарде новорожденных белых крыс [3].

Целью предлагаемого исследования было оценить онтогенетические особенности влияния седатина на миокард новорожденных и половозрелых белых крыс.

### Материалы и методы

Исследование проводили на беспородных белых крысах двух возрастных групп: новорожденных животных (2-7-е сутки жизни) и половозрелых (3-месячных) белых крысах-самцах.

Пептид седатин (H-Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-OH) (научно-производственное объединение «Пептос», Россия) вводили подопытным животным внутривентриально в течение 5 суток в дозе 100 мкг/кг массы тела. Животным контрольной группы инъецировали эквивалентное количество растворителя – стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Через 24 часа после заключительного воздействия животных выводили из эксперимента.

На гистотопографических срезах сердца оценивали параметры ядрышкового аппарата кардиомиоцитов левого и правого желудочков, в гомогенатах сердца анализировали состояние процессов свободнорадикального окисления.

Количество ядрышек в ядрах кардиомиоцитов подсчитывали на препаратах окрашенных  $\text{AgNO}_3$  [4]. Для этого в миокарде субэндокардиальной зоны левого и правого желудочка просматривали по 200 ядер кардиомиоцитов.

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER». Сигнал стандартизировали с помощью встроенной программы «Finlab». Спонтанную и индуцированную  $\text{Fe}^{2+}$  ХМЛ исследовали по методу [2]. Определяли: светосумму за 1 минуту спонтанной ХМЛ ( $S_{\text{сп}}$ ), величина которой коррелирует с интенсивностью свободнорадикальных процессов; максимум быстрой вспышки (Н1) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; светосумму ( $S_{\text{инд.-1}}$ ) за 4 минуты после «быстрой» вспышки, отражающую скорость образования перекисных радикалов.

Кинетику ХМЛ, инициированную  $\text{H}_2\text{O}_2$  в присутствии люминола [1], анализировали по двум параметрам: максимуму быстрой вспышки (Н2), указывающему на интенсивность радикалообразования в реакциях, подобной реакции Фентона, и светосумме ( $S_{\text{инд.-2}}$ ) за 4 минуты, величина которой зависит от активности антиоксидантной антирадикальной систем защиты.

Всего в экспериментах было использовано 68 животных. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием t-критерия Стьюдента с применением программы Statistica 5.0. Различия между группами считали статистически достоверными при  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

У 7-суточных животных, подвергнутых со 2-х по 6-е сутки жизни воздействию седатина, выявили достоверное увеличение количества ядрышек в миокарде левого и правого желудочка (табл. 1).

Таблица 1

Количество ядрышек в кардиомиоцитах белых крыс после пятикратного введения пептида седатин

Новорожденные животные		
	контроль (n=14)	седатин (n=14)
Левый желудочек	2,29±0,08	2,59±0,07*↑
Правый желудочек	2,01±0,10	2,54±0,12*↑
половозрелые животные		
	контроль (n=10)	седатин (n=10)
Левый желудочек	2,43±0,10	2,36±0,11
Правый желудочек	2,07±0,06	2,11±0,08

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

В гомогенатах сердца новорожденных животных подопытной группы зарегистрировали снижение активности свободнорадикальных процессов: уменьшение показателей, отражающих концентрацию гидроперекисей липидов (величина Н1 снизилась на 35 %), и снижение уровня перекисных радикалов (величина  $S_{\text{инд.-1}}$  уменьшилась на 18 %) (табл. 2). Вместе с тем, параметры, характеризующие антиоксидантную защиту миокарда (Н2 и  $S_{\text{инд.-2}}$ ), не претерпели изменений. Таким образом, седатин при 5-кратном внутривентриальном введении новорожденным животным продемонстрировал выраженные антиоксидантные свойства.

У половозрелых белых крыс пятикратное введение пептида седатин не вызывало достоверного изменения ни количества ядрышек в ядрах кардиомиоцитов (табл. 1), ни параметров хемилюминесценции (табл. 2).

Полученные нами сведения совпадают с данными литературы о большей значимости кардиальной опиоидергической системы на ранних этапах онтогенеза. Тканевая концентрация производных энкефалина в фетальном и неонатальном миокарде млекопитающих превышает количество опиоидных пептидов в сердце половозрелых особей [6].

Таблица 2

## Хемилюминесцентные показатели гомогенатов сердца белых крыс после пятикратного введения пептида седатин

Новорожденные животные			
показатель		контроль (n=14)	седатин (n=14)
S <sub>сн</sub> (отн. ед)		1,58±0,009	1,42±0,07
Инд. ХМЛ (Fe <sup>2+</sup> )	H1 (отн. ед.)	1,39±0,09	0,90±0,07*↓
	S <sub>инд-1</sub> (отн. ед.)	3,4±0,25	2,81±0,14*↓
Инд. ХМЛ (люминол-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	H2 (отн. ед.)	4,72±0,28	4,93±0,35
	S <sub>инд-2</sub> (отн. ед.)	8,01±0,63	8,37±0,68
половозрелые животные			
показатель		контроль (n=10)	седатин (n=10)
S <sub>сн</sub> (отн. ед)		0,11±0,011	0,10±0,007
Инд. ХМЛ (Fe <sup>2+</sup> )	H1 (отн. ед.)	0,82±0,075	0,63±0,047
	S <sub>инд-1</sub> (отн. ед.)	0,64±0,056	0,55±0,513
Инд. ХМЛ (люминол-H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	H2 (отн. ед.)	4,03±0,11	3,62±0,104
	S <sub>инд-2</sub> (отн. ед.)	2,42±0,172	2,18±0,186

Примечание. \* – p<0,05 по отношению к контролю.

Возможно, онтогенетические отличия влияния седатина на миокард белых крыс связано с особенностями рецепции опиоидных пептидов. Седатин являясь смешанным мю-дельта-агонистом, отличается преимущественной тропностью к мю-ОР. Мю-опиоидные рецепторы выявляются в тканях сердца только на раннем этапе постнатального онтогенеза и отсутствуют у половозрелых животных [9]. В неонатальном миокарде опиоидные рецепторы представлены мю- и каппа-субпопуляциями, у половозрелых особей выявляют дельта- и каппа-опиоидные рецепторы [7, 8].

Таким образом, результаты проведенного исследования выявили выраженные онтогенетические отличия влияния синтетического опиоидного пептида седатин на тканевой гомеостаз миокарда белых крыс. Отсутствие воздействия пептида на миокард половозрелых животных, по-видимому, обусловлено онтогенетическими особенностями рецепции ОП в сердце млекопитающих.

## Литература

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. – СПб.: «Фолиант», 2000. – 104 с.
2. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и соавт. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. – 1991. – Т. 29. – С. 25-30.
3. Крыжановская С.Ю., Лебедько О.А., Сазонова Е.Н. и соавт. Влияние синтетических аналогов дерморфина на тканевой гомеостаз миокарда новорожденных белых крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 10. – С. 413-416.
4. Мамаев Н.Н., Мамаева С.Е. Структура и функция ЯОР хромосом: молекулярные, цитологические, клинические аспекты // Цитология. – 1992. – № 10. – С. 3-12.
5. Маслов Л.Н., Хануш Л., Пей Ж.-М. и соавт. Сигнальный механизм кардиопротекторных эффектов

опиоидов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 3. – С. 41-48.

6. McLaughlin P.J., Wu Y. Opioid gene expression in the developing and adult rat heart // Dev Dyn. – 1998. – Vol. 211, № 2. – P. 153-163.

7. Pepe S., van den Brink O.W., Lakatta E.G., Xiao R.P. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart // Cardiovasc Res. – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 414-422.

8. Theisen M.M., Schlottmann S., August C., et al. Detection and distribution of opioid peptide receptors in porcine myocardial tissue // Pharmacol Res. – 2014. – Vol. 84. – P. 45-49.

9. Zimlichman R., Gefel D., Eliahou H., et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1020-1025.

## Literature

1. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zibina N.N. Lipid peroxidation and antioxidative system evaluation methods: guideline for physicians. – Spb.: Foliant, 2000. – P. 104.
2. Vladimirov Yu.A., Azizova O.A., Deev A.I. Free radicals in living systems // Science and technology results. Ser. Biophysics – 1991. – Vol. 29. – P. 25-30.
3. Krizhanovskaya S.Yu., Lebedko O.A., Sazonova E.N. Influence of synthetic dermorphine analogs on cardiac tissue homeostasis of neonatal white rats // Experimental biology and medicine bulletin – 2007. – Vol. 144, № 10. – P. 413-416.
4. Mamaev N.N., Mamaeva S.E. Structure and function of chromosome nucleolar organizers: molecular, cytological and clinical aspects // Cytology – 1992. – № 10. – P. 3-12.
5. Maslov L.N., Khanush L., Pei Zh.M. Signaling mechanism of opioids cardioprotective effects // Ex-

perimental and clinical pharmacology. – 2013. – Vol. 76, № 3. – P. 41-48.

6. McLaughlin P.J., Wu Y. Opioid gene expression in the developing and adult rat heart // Dev Dyn. – 1998. – Vol. 211, № 2. – P. 153-163.

7. Pepe S., van den Brink O.W., Lakatta E.G., Xiao R.P. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart // Cardiovasc Res. – 2004. – Vol. 63, № 3. – P. 414-422.

8. Theisen M.M., Schlottmann S., August C., et al. Detection and distribution of opioid peptide receptors in porcine myocardial tissue // Pharmacol Res. – 2014. – Vol. 84. – P. 45-49.

9. Zimlichman R., Gefel D., Eliahou H., et al. Expression of opioid receptors during heart ontogeny in normotensive and hypertensive rats // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1020-1025.

**Координаты для связи с авторами:** Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru; Самарина Елена Юрьевна – старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии ДВГМУ; Крыжановская Светлана

Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной физиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; Лебедево Ольга Антоновна – д-р мед. наук, зав. лабораторией комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства.



УДК 591.494(678.048):616-001.18/19

О.Н. Ли, В.А. Доровских, Н.В. Симонова

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА АРАБИНОГАЛАКТАНА ПРИ ТЕПЛОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ

*Амурская государственная медицинская академия,  
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-09, г. Благовещенск*

### Резюме

Тепловой стресс, приводящий к развитию различных дисрегуляционных процессов, направленных на трансформацию сложившегося гомеостаза, создает благоприятные условия для радикалообразования и способствует истощению мощности антиоксидантной системы в теплокровном организме. В экспериментальных условиях исследована возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран введением арабиногалактана. Животные были разделены на 4 группы, в каждой по 30 крыс: интактные животные, которые содержались в стандартных условиях вивария; контрольная группа, где крысы подвергались тепловому воздействию в течение 45 минут ежедневно; подопытная группа, где животным перед тепловым воздействием ежедневно вводили арабиногалактан в дозе 200 мг/кг; подопытная группа, где крысам перед тепловым воздействием ежедневно вводили арабиногалактан в дозе 500 мг/кг. Установлено, что ежедневное тепловое воздействие в течение 45 минут способствует повышению в крови животных содержания гидроперекисей липидов (на 32-36 %), диеновых конъюгатов (на 36-38 %), малонового диальдегида (на 51-59 %) на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы. Введение крысам арабиногалактана в условиях теплового воздействия способствует достоверному снижению в плазме крови гидроперекисей липидов на 12-23 %, диеновых конъюгатов – на 14-26 %, малонового диальдегида – на 21-31 % по сравнению с крысами контрольной группы. При анализе влияния арабиногалактана на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмينا в крови животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 16-25 %, витамина Е – на 17-30 %, каталазы – на 27-36 %. Таким образом, использование арабиногалактана в условиях длительного теплового воздействия на организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов пероксидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы.

*Ключевые слова:* арабиногалактан, тепловой стресс, перекисное окисление липидов биологических мембран, продукты пероксидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система.

O.N. Li, V.A. Dorovskikh, N.V. Simonova

### ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ARABINOGALACTAN UNDER ORGANISM EXPOSURE TO HEAT

*Amur State Medical Academy, Blagoveschensk*

### Summary

Heat stress leading to the development of different deregulation processes directed to the transformation of the formed homeostasis creates favorable conditions for the radicals' formation and contributes to the depletion of intensity of antioxidant system in the warm – blooded organism. In experimental conditions, the possibility to correct free radical lipid oxidation of rats' organism membranes was studied with the introduction of arabinogalactan. The animals were divided into 4 groups and each of them had 30 rats: intact animals which were held in standard conditions of vivarium; the control group in which rats were exposed to heat for forty-five minutes daily; the experimental group in which before the effects of heat animals had a daily intake of arabinogalactan in the dose of 200 mg/kg; the experimental group in which before the effects of heat animals had a daily intake of arabinogalactan in the dose of 500 mg/kg. It was found out that in the blood of experimental animals a daily heat exposure during forty-five minutes contributes to the increase of lipid hydroperoxides level (by 32-36 %), of diene conjugate (by 36-38 %), and of malonic dialdehyde (by 51-59 %) against the decrease of antioxidant system activity in the blood of intact animals. The introduction of arabinogalactan to rats in the conditions of