

А.А. Симанкова¹, О.А. Лебедько^{1,2}, Е.Н. Сазонова^{1,2}

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ СЕМЕЙСТВА ОПИОИДОВ НА РАННИЕ ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²Институт охраны материнства и детства Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, 680022, ул. Воронежская 49, корп. 1,
тел./факс: 8-(4212)-35-63-35, 35-65-91, e-mail: iomid@yandex.ru, г. Хабаровск

Резюме

Исследовали возможность коррекции церебральных последствий антенатальной гипоксии у 7-суточных белых крыс с помощью опиоидного пептида даларгина (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) и неопиатного аналога лей-энкефалина (Phe-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) НАЛЭ. Антенатальная гипоксия индуцирует снижение массы тела и абсолютной массы мозга 7-суточных белых крыс, достоверно угнетает ДНК-синтетическую активность клеток неокортекса и поля СА1 гиппокампа собственно теменной доли, вызывает снижение анаболической активности клеток головного мозга, а также активирует процессы свободнорадикального окисления в гомогенатах мозга животных. 7-суточные животные, получавшие даларгин на фоне перенесенной антенатальной гипоксии, имеют достоверно меньшие массу тела и абсолютную массу мозга, также у них зарегистрировано снижение анаболической активности клеток головного мозга по отношению к контрольным параметрам. Вместе с тем, отмечается нормализация ДНК-синтетической активности клеток неокортекса, стимуляция синтеза ДНК клетками гиппокампа, уменьшение выраженности оксидативного стресса на органном уровне. 7-суточные животные, получавшие неопиатный аналог лей-энкефалина, после перенесенной антенатальной гипоксии демонстрировали результаты аналогичные таковым в группе «Антенатальная гипоксия+даларгин». Сходство эффектов данных пептидов свидетельствует в пользу неопиатного механизма нейротропных эффектов исследуемых пептидов.

Ключевые слова: головной мозг, антенатальная гипоксия, опиоидные пептиды.

A.A. Simankova¹, O.A. Lebed'ko^{1,2}, E.N. Sazonova^{1,2}

EFFECT OF REGULATORY OPIOID PEPTIDES ON EARLY POSTNATAL CEREBRAL CONSEQUENCES OF ANTENATAL HYPOXIA

¹Far Eastern State Medical University;

²Research Institute Of Maternity And Infancy Protection;

³Regional Railroad hospital, Khabarovsk

Summary

The authors studied a potential correction of cerebral complications after antenatal hypoxia in 7 day old albino rats using opioid peptide dalargin (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) and non-opiate analogue leu-enkephaline (Phe-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg). Antenatal hypoxia induced body mass and absolute brain mass decrease in 7 day old albino rats, reliably suppresses DNA-synthetic activity of cells in neocortex and fields CA1 of hippocampus, especially its parietal lobe, causes decrease of anabolic activity of the brain cells, activating process of free radicals oxidation in animals' brain homogenates. 7 day old albino rats, receiving dalargin at the background of previous antenatal hypoxia, have a reliably less body and absolute brain mass. Brain cells' anabolic activity had a marked decrease compared to control parameters. At the same time, the authors noticed normalization of DNA-synthetic activity in cells of neocortex, DNA synthesis stimulation by hippocampus cells, diminishing expression of oxidative stress at organs' level. 7-day old animals receiving non-opiate analogue leu-enkephaline after antenatal hypoxia, demonstrated the findings similar to the ones received in the group «antenatal hypoxia+dalargin». The similarity of both peptides effect gives evidence in favor of non-opiate mechanism of neurotropic effects of the studied peptides.

Key words: brain, antenatal hypoxia, opioid peptides.

Антенатальная гипоксия оказывает долговременное отрицательное действие на центральную нервную систему, приводя к множественным нарушениям, связанным с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) [2, 9, 14]. До 72 % новорожденных, перенесших гипоксию в антенатальном периоде, имеют психоневрологический дефицит различной степени тяжести; у 25 % формируются устойчивые расстройства в виде задержки умственного и двигательного развития, дет-

ского церебрального паралича, эпилепсии и др. [1, 8]. Несмотря на многочисленность клинических и экспериментальных исследований, посвященных механизмам антенатального гипоксического повреждения головного мозга, способы коррекции возникающих нарушений остаются недостаточно изученными [7].

Одной из наиболее перспективных групп биологически активных веществ для коррекции гипоксических повреждений мозга считают регуляторные

пептиды группы опиоидов. Известно, что опиоидная система может обеспечить защиту от дегенеративных неврологических заболеваний, характеризующихся состоянием кислородной недостаточности [13]. Выявлена важная роль активации δ -опиоидных рецепторов в нейропротекции при ишемии мозга [6, 10]. Вместе с тем, возможность использования регуляторных пептидов группы опиоидов для коррекции церебральных последствий антенатальной гипоксии в настоящее время исследована недостаточно.

Целью настоящего исследования была оценка возможности коррекции ранних церебральных последствий антенатальной гипоксии регуляторными пептидами семейства опиоидов.

Материалы и методы

При постановке опытов руководствовались приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. В экспериментах использовали потомство белых крыс линии Вистар.

Исследовали пептиды

1. Пептид даларгин (Tyr – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) – энзимостойчивый синтетический аналог эндогенного лей-энкефалина, δ - μ -агонист опиоидных рецепторов периферического действия [3].

2. Пептид НАЛЭ (Phe – D-Ala – Gly – Phe – Leu – Arg) – аналог лей-энкефалина, не имеющий аффинности к опиатным рецепторам из-за замены в молекуле концевой аминокислоты Tyr на аминокислоту Phe.

Пептиды были синтезированы для исследования научно-производственным объединением ООО «Алмабион» (Россия), чистота пептидов составляла 98,6-98,8 %.

Моделирование антенатальной гипоксии проводили в барокамере, куда помещали 3-месячных крыс-самок с 15-х по 19-е сутки гестации и «поднимали» на высоту 9 000 м над уровнем моря, что соответствует парциальному давлению кислорода 42 мм рт. ст.

Формировали 4 экспериментальные группы: 1-я группа – «Контроль» – потомство интактных животных, получавшее со 2-х по 6-е сутки жизни внутрибрюшинное введение 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия; 2-я группа – «Антенатальная гипоксия» – потомство самок белых крыс, подвергнутое антенатальной гипоксии и получавшее со 2-х по 6-е сутки жизни внутрибрюшинно 0,1 мл физиологического раствора хлорида натрия; 3-я группа – «Антенатальная гипоксия+даларгин» – потомство самок белых крыс, подвергнутое антенатальной гипоксии и получавшее со 2-х по 6-е сутки жизни внутрибрюшинно 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия; 4-я группа – «Антенатальная гипоксия+НАЛЭ» – потомство самок белых крыс, подвергнутое антенатальной гипоксии и получавшее со 2-х по 6-е сутки жизни внутрибрюшинно пептид НАЛЭ в дозе 100 мкг/кг в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Потомство вывели из эксперимента в возрасте 7 суток. У 7-суточных животных проводили оценку гравиметрических параметров: оценивали массу тела, абсолютную и относительную массу полушарий головного мозга. ДНК-синтетические процессы в неокортексе и гиппокампе головного мозга анализирова-

ли с помощью автордиографии с ^3H -тимидином, для чего за 1 час до эвтаназии вводили H^3 -тимидин в дозе 1 мкКюри на грамм веса (уд. активность 84 Кюри/моль). Подсчет количества меченых ядер (ИМЯ, %) осуществляли в клетках неокортекса и поля СА1 гиппокампа собственно теменной доли полушарий головного мозга. Также на гистологических срезах полушарий мозга, окрашенных азотнокислым серебром по методу AgNORs, производили подсчет количества ядрышек в ядрах клеток II и V слоев неокортекса и поля СА1 гиппокампа собственно теменной доли, анализ средней площади сечения ядер и среднюю суммарную площадь сечения ядрышек в ядрах клеток названных областей, для чего проводили морфометрическую обработку материала на установке «МЕКОС-Ц».

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ осуществляли по методикам, описанным ранее [5]. Определяли: S-sp – интенсивность генерации свободных радикалов; h – содержание гидроперекисей липидов; $S_{\text{ind-1}}$ – скорость образования и накопления перекисных радикалов; H и $S_{\text{ind-2}}$ – показатели, величины которых обратно коррелируют с перекисной резистентностью и активностью антиоксидантной антирадикальной защиты, соответственно.

Всего в исследовании было использовано 146 животных. Обработку результатов экспериментов проводили с помощью стандартной программы Statistica-5.0. Различия между группами оценивали по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Масса тела и абсолютная масса мозга 7-суточных животных во всех экспериментальных группах, перенесших антенатальную гипоксию, были достоверно ниже контрольных параметров (таблица 1).

Показатель относительной массы мозга у животных, перенесших антенатальную гипоксию, изменялся разнонаправленно: был достоверно выше контрольного параметра в группе «Антенатальная гипоксия», достоверно снижался в группе «Антенатальная гипоксия+даларгин» и не отличался от контрольного параметра в группе «Антенатальная гипоксия + НАЛЭ» (табл. 1).

Таблица 1

Гравиметрические показатели 7-суточных животных экспериментальных групп

Экспериментальная группа	Масса тела (г)	Абсолютная масса мозга (мг)	Относительная масса мозга (мг/г)
Контроль (n=10)	14,40±0,36	585,46±16,64	41,61±1,05
Антенатальная гипоксия (n=14)	10,83±0,41*	492,31±14,19*	45,78±1,46*
Антенатальная гипоксия + даларгин (n=13)	11,10±0,47*	440,67±26,43*	37,46±1,10*
Антенатальная гипоксия + НАЛЭ (n=14)	11,28±0,39*	458,00±17,33*	41,06±0,92

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к группе «Контроль».

Антенатальная гипоксия вызывала существенное снижение ДНК-синтетической активности клеток неокортекса и гиппокампа на 52 % и 46,6 %, соответствен-

но (табл. 2). У животных, подвергнутых воздействию антенатальной гипоксии и неонатальному введению регуляторных пептидов, мы выявили достоверное увеличение ДНК-синтетической активности клеток гиппокампа: для пептида НАЛЭ это увеличение составило 171,2 %; для даларгина – 191,8 %. ДНК-синтетическая активность клеток неокортекса у животных, подвергнутых воздействию антенатальной гипоксии и неонатальному введению пептидов, не имела достоверных отличий от контрольного показателя.

Таблица 2

Анализ ДНК-синтетической активности (ИМЯ,%) клеток неокортекса и гиппокампа 7-суточных животных экспериментальных групп

	Неокортекс собственно теменной доли	Гиппокамп собственно теменной доли
Контроль (n=8)	1,096±0,23	0,73±0,16
Антенатальная гипоксия (n=8)	0,57±0,05 *	0,34±0,06*
Антенатальная гипоксия + даларгин (n=9)	1,58±0,09	2,13±0,13*
Антенатальная гипоксия + НАЛЭ (n=8)	1,41±0,17	1,98±0,35*

Примечание. * – p<0,05 по отношению к группе «Контроль».

Антенатальная гипоксия индуцировала достоверное снижение количества ядрышек в ядрах клеток II слоя неокортекса собственно теменной доли (табл. 3). Известно, что нейроны головного мозга реагируют снижением активности ядрышкового аппарата в ответ на оксидативный стресс [11].

Таблица 3

Параметры ядрышкового аппарата нейронов неокортекса и гиппокампа 7-суточных животных экспериментальных групп

	Средняя S ядер нейронов	Суммар- ная S ядрышек нейронов	Количество ядрышек
II слой неокортекса собственно теменной доли			
Контроль (n=10)	28,39±1,74	2,85±0,11	1,98±0,09
Антенатальная гипоксия (n=10)	29,56±2,07	3,21±0,19	1,60±0,02*
Антенатальная гипоксия + даларгин (n=10)	26,88±0,55	2,85±0,14	1,63±0,04*
Антенатальная гипоксия + НАЛЭ (n=10)	28,91±1,32	3,01±0,31	1,68±0,03*
V слой неокортекса собственно теменной доли			
Контроль (n=10)	52,58±3,83	4,13±0,35	1,46±0,06
Антенатальная гипоксия (n=10)	54,72±2,6	4,74±0,26	1,35±0,05
Антенатальная гипоксия + даларгин (n=10)	48,86±1,71	4,20±0,19	1,21±0,02*
Антенатальная гипоксия + НАЛЭ (n=10)	56,03±1,94	4,92±0,14*	1,31±0,03*
поле CA1 гиппокампа			
Контроль (n=10)	30,58±2,09	3,42±0,05	1,92±0,08
Антенатальная гипоксия (n=10)	25,18±1,76	3,04±0,28	1,81±0,06
Антенатальная гипоксия + даларгин (n=10)	27,11±1,21	3,04±0,17	1,52±0,06*
Антенатальная гипоксия + НАЛЭ (n=10)	27,88±1,22	3,35±0,11	1,69±0,03*

Примечание. * – p<0,05 по отношению к группе «Контроль».

Неонатальное введение пептидов на фоне последствий антенатальной гипоксии достоверно уменьшало количество ядрышек в ядрах клеток всех исследованных зон головного мозга (табл. 3).

Причины выраженного угнетающего влияния введения исследуемых пептидов на ядрышкового аппарата клеток головного мозга не связаны с потенцированием оксидативного стресса. Хемилюминесцентное исследование гомогенатов мозга у животных, подвергнутых введению пептидов после антенатальной гипоксического воздействия, зарегистрировало достоверное уменьшение выраженности оксидативного стресса на тканевом уровне, по сравнению с животными, не получившими пептидной коррекции (табл. 4).

Таблица 4

Показатели хемилюминесценции гомогенатов полушарий головного мозга 7-суточных животных исследуемых групп

Параметр	Контроль	Антенатальная гипоксия	Антенатальная гипоксия + даларгин
S _{sp}	0,165±0,014	0,512±0,026*	0,274±0,026*#
S _{ind-1}	0,464±0,019	0,841±0,038*	0,532±0,047#
h ₁	0,178±0,013	0,555±0,032*	0,185±0,014#
S _{ind-2}	5,397±0,379	12,985±0,540*	7,078±0,430*#
H	3,158±0,218	8,237±0,226*	4,757±0,351*#
параметр	контроль	антенатальная гипоксия	антенатальная гипоксия + НАЛЭ
S _{sp}	0,173±0,010	0,590±0,062*	0,334±0,021*#
S _{ind-1}	0,480±0,021	0,915±0,076*	0,579±0,033*#
h ₁	0,192±0,013	0,614±0,071*	0,364±0,024*#
S _{ind-2}	5,786±0,270	15,582±1,592*	9,308±0,396*#
H	3,744±0,248	9,711±0,793*	5,151±0,250*#

Примечание. * – отличия достоверны по отношению к группе «Контроль»; # – отличия достоверны по отношению к группе «Антенатальная гипоксия».

Количество ядрышек в ядрах зрелых нейронов имеет прямую корреляционную связь с синаптической активностью клеток [12]. Возможно, уменьшение количества ядрышек в нейронах после неонатального введения пептидов обусловлено снижением синаптической активности нейронов, что может носить компенсаторный защитный характер в условиях оксидативного стресса. Кроме того, показано, что репрессия ядрышкового аппарата в незрелых нейронах может быть необходимым элементом их дифференцировки [11].

Физиологическое значение полученных экспериментальных данных требует дальнейшего исследования. Вместе с тем, следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях на большой группе животных [4] было выявлено достоверное и существенное снижение смертности в группе белых крыс, подвергнутых неонатальному введению пептида НАЛЭ после антенатальной гипоксии.

Выводы

1. Антенатальная гипоксия индуцирует снижение массы тела и абсолютной массы мозга 7-суточных белых крыс, достоверно угнетает ДНК-синтетическую активность клеток неокортекса и поля CA1 гиппокампа, а также вызывает снижение количества ядрышек в II слое неокортекса собственно теменной доли полу-

шарий головного мозга. Выявленные морфологические изменения сопровождаются выраженной активацией процессов свободнорадикального окисления в гомогенатах головного мозга животных.

2. У 7-суточных животных, получавших даларгин после перенесенной антенатальной гипоксии, сохраняется снижение показателей массы тела и абсолютной массы мозга, имеет место достоверное уменьшение количества ядрышек в ядрах клеток неокортекса и гиппокампа собственно теменной доли полушарий

головного мозга. Вместе с тем, отмечается нормализация ДНК-синтетической активности неокортекса, стимуляция синтеза ДНК клетками гиппокампа, уменьшение выраженности оксидативного стресса на органном уровне.

3. Сходство эффектов смешанного агониста δ/μ -опиоидных рецепторов даларгина и пептида НАЛЭ, лишённого аффинности к опиоидным рецепторам, свидетельствует в пользу неопиатного механизма нейротропных эффектов исследуемых пептидов.

Литература

1. Игнатъева Р.К. Перинатальные проблемы в России. – М., 2006. – 40 с.

2. Козина Л.С. Исследование антигипоксических свойств коротких пептидов // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 66-67.

3. Коробов Н.В. Даларгин – опиоидный пептид периферического действия // Фармакология и токсикология. – 1998. – № 4. – С. 35-38.

4. Крыжановская С.Ю. Влияние внутриутробной гипоксии на процессы пролиферации и свободнорадикального окисления в миокарде белых крыс на ранних этапах постнатального онтогенеза: автореферат. дис. канд. мед. наук. – Владивосток, 2008. – 22 с.

5. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация производными тестостерона // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 95-99.

6. Chao D., Bazy-Asaad A., Balboni G., Xia Y. Delta-, but not mu-opioid receptor stabilizes K(+) homeostasis by reducing Ca(2+) influx in the cortex during acute hypoxia // J. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 212, № 1. – P. 66-67.

7. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // Neuropharmacology. – 2008. – Vol. 55, № 3. – P. 363-389.

8. Johnston M.V., Hoon A.H. Cerebral palsy // Neuro-molecular Med. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 435-450.

9. Liu J., Litt L., Segal M.R., Kelly M.J., Pelton J.G., Kim M. Metabolomics of oxidative stress in recent studies of endogenous and exogenously administered intermediate metabolites // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 12, № 10. – P. 6469-6501.

10. Pamerter M.E., Buck L.T. delta-Opioid receptor antagonism induces NMDA receptor-dependent excitotoxicity in anoxic turtle cortex // J. Exp. Biol. – 2008. – Vol. 211, № 21. – P. 3512-3517.

11. Parlato R., Kreiner G. Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? // J. Mol. Med. – 2013. – Vol. 91, № 5. – P. 541-547.

12. Politz J.C., Hogan E.M., Pederson T. MicroRNAs with a nucleolar location // RNA. – 2009. – № 15. – P. 1705-1715.

13. Tian X.S., Zhou F., Yang R. Effects of intracerebroventricular injection of delta-opioid receptor agonist TAN-67 or antagonist naltrindole on acute cerebral ischemia in rat // Sheng Li Xue Bao. – 2008. – Vol. 60, № 4. – P. 475-484.

14. Wei R., Zhang R., Xie Y., Shen L., Chen F. Hydrogen suppresses hypoxia/reoxygenation-induced cell death in hippocampal neurons through reducing oxidative stress // Cell Physiol. Biochem. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 585-598.

Literature

1. Ignateva R.K. Perinatal Problems in Russia. – M., 2006. – 40 p.

2. Kozina L.S. The Study of Antihypoxic Properties of Short Peptides // Advances in Gerontology. – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 66-67.

3. Korobov N.V. Dalargin – opioid peptide of peripheral action // Pharmacology and toxicology. – 1998. – № 4. – P. 35-38.

4. Kryzhanovskaya S.Yu. Influence of intrauterine hypoxia on the proliferation processes and free radical oxidation in the myocardium of albino rats during early postnatal ontogenesis: Synopsis of thesis of a candidate of med. science. – Vladivostok, 2008. – 22 p.

5. Lebedko O.A., Ryzhavsii B.Ya., Zadvornaya O.V. Free radical status of neocortex of albino rats and its modification by exogenous testosterone's derivatives // Far Eastern Medical Journal. – 2011. – № 4. – P. 95-99.

6. Chao D., Bazy-Asaad A., Balboni G., Xia Y. Delta-, but not mu-opioid receptor stabilizes K(+) homeostasis by

reducing Ca(2+) influx in the cortex during acute hypoxia // J. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 212, № 1. – P. 66-67.

7. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // Neuropharmacology. – 2008. – Vol. 55, № 3. – P. 363-389.

8. Johnston M.V., Hoon A.H. Cerebral palsy // Neuro-molecular Med. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 435-450.

9. Liu J., Litt L., Segal M.R., Kelly M.J., Pelton J.G., Kim M. Metabolomics of oxidative stress in recent studies of endogenous and exogenously administered intermediate metabolites // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 12, № 10. – P. 6469-6501.

10. Pamerter M.E., Buck L.T. delta-Opioid receptor antagonism induces NMDA receptor-dependent excitotoxicity in anoxic turtle cortex // J. Exp. Biol. – 2008. – Vol. 211, № 21. – P. 3512-3517.

11. Parlato R., Kreiner G. Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? // J. Mol. Med. – 2013. – Vol. 91, № 5. – P. 541-547.

12. Politz J.C., Hogan E.M., Pederson T. MicroRNAs with a nucleolar location // RNA. – 2009. – № 15. – P. 1705-1715.

13. Tian X.S., Zhou F., Yang R. Effects of intracerebroventricular injection of delta-opioid receptor agonist TAN-67 or antagonist naltrindole on acute cerebral isch-

emia in rat // Sheng Li Xue Bao. – 2008. – Vol. 60, № 4. – P. 475-484.

14. Wei R., Zhang R., Xie Y., Shen L., Chen F. Hydrogen suppresses hypoxia/reoxygenation-induced cell death in hippocampal neurons through reducing oxidative stress // Cell Physiol. Biochem. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 585-598.

Координаты для связи с авторами: Симанкова Анна Александровна – преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, тел. +7-962-229-12-26, e-mail: annasimmankova@mail.ru; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, зав. КДЛ НИИ ОМиД РАМН, e-mail: leoaf@mail.ru; Сазонова Елена Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ДВГМУ, тел. +7-924-206-34-63, e-mail: sazen@mail.ru.



УДК 612.014.4:576.355: 599.323.4-092.9

Е.Н. Сазонова^{1,2}, Д.В. Яковенко¹, О.А. Лебедько^{1,2}, И.М. Мальцева³, С.С. Тимошин¹

ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ПУЛЬМОНАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,

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

²Институт охраны материнства и детства Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН, 680022, ул. Воронежская 49, корп. 1,

тел./факс: 8-(4212)-35-63-35, 35-65-91, e-mail: iomid@yandex.ru;

³ООО «Медико-эстетический центр «Биарриц», 680000, ул. Дзержинского, 71, тел. 8-(4212)-32-38-61, г. Хабаровск

Резюме

Целью исследования было изучение характера влияния дигидрокверцетина (ДГК) на первичную культуру пульмональных фибробластов. 6-часовое воздействие ДГК (160 мкМ) на фибробласты индуцировало угнетение продукции клетками супероксид-радикала, уменьшение размеров ядер фибробластов и суммарной площади зон ядрышкового организатора на фоне стабильной пролиферативной активности культуры. 2-часовой оксидативный стресс (ОС), индуцированный воздействием раствора перекиси водорода (60мкМ), приводил к полной блокаде ДНК-синтетической активности фибробластов, при этом имело место достоверное уменьшение площади ядер фибробластов и суммарной площади зон ядрышкового организатора. На фоне ДГК имело место существенное снижение повреждающего действия ОС: интенсивность продукции супероксид радикала в культуре клеток стала достоверно ниже, была зарегистрирована ДНК-синтетическая активность фибробластов.

Ключевые слова: оксидативный стресс, фибробласты, дигидрокверцетин.

E.N. Sazonova^{1,2}, D.V. Yakovenko¹, O.A. Lebed'ko^{1,2}, I.M. Maltseva³, S.S. Timoshin¹

CYTOPROTECTIVE EFFECT OF DIHYDROQUARCELINE IN THE INITIAL CULTURE OF PULMONARY FIBROBLASTS OF ALBINO RATS EXPOSED TO OXIDATIVE STRESS

¹Far Eastern State Medical University;

²Research Institute of maternity and infancy protection;

³Medical-esthetic Center «Bioritz», Khabarovsk

Summary

The goal of the research was to study the character of dehydroquercetine (DHQ) effect on the initial culture of pulmonary fibroblasts. 6-hour exposure of DHQ (160 mkM) on fibroblasts induced suppression of products by superoxide radicals, diminish sizes of fibroblasts nucleoli and a total square of nucleoli zone organizer at the background of stable proliferation of culture activity. 2-hour exposure of oxidative stress (OS), induced by hydrogen peroxide solution (60mkM), resulted in a complete blockade of fibroblasts DNA-synthetic activity, at the same time there occurred a reliable decrease of fibroblasts' nucleoli square and a total summarized zone square of nucleoli organizer. At the background of DHQ there was evidence of dramatic diminishing of a harmful effect of OS: intensity of superoxide radical production in the cell culture became reliably low. Fibroblasts DNA-synthetic activity was registered.

Key words: oxidative stress, fibroblasts, dehydroquercetine.