

ВЛИЯНИЕ СЕМАКСА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНАХ В УСЛОВИЯХ «СОЦИАЛЬНОГО» СТРЕССА

М.А. Самотруева¹, А.Л. Ясенявская¹, В.Х. Мурталиева¹, Н.Ф. Мясоедов², Л.А. Андреева²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань;

²ФГБУН «Институт молекулярной генетики РАН», Москва

INFLUENCE OF SEMAX ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN IMMUNOCOMPETENT ORGANS IN THE CONDITIONS OF "SOCIAL" STRESS

M.A. Samotrueva¹, A.L. Yasenyavskaya¹, V.Kh. Murtaliev¹, N.F. Myasoedov², L.A. Andreeva²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Данное исследование посвящено экспериментальному изучению влияния Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) на интенсивность перекисного окисления липидов тимуса и селезенки крыс-самцов в условиях «социального» стресса. «Социальный» стресс у животных моделировали путем формирования агрессивного и сублимиссивного поведения самцов в условиях парного дистантного сенсорного контакта. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тимусе и селезенке определяли спектрофотометрическим методом по трем показателям: исходный уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов), скорость спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ. «Социальный» стресс сопровождается усилением процессов перекисидации в иммунокомпетентных органах, что способствует развитию стресс-индуцированных функциональных нарушений со стороны иммунной системы. На фоне введения Семакса в условиях «социального» стресса отмечается его выраженное корригирующее действие на показатели перекисного окисления липидов, что подтверждается снижением в гомогенатах ткани селезенки и тимуса крыс-самцов исходного уровня ТБК-реактивных продуктов, а также скорости спонтанного и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: Семакс; «социальный» стресс; перекисное окисление липидов; иммунная система.

This study is devoted to an experimental study of the effect of Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) on the intensity of lipid peroxidation of the thymus and spleen lipids of male rats under conditions of "social" stress. "Social" stress in animals was modeled by the formation of aggressive and submissive behavior of males in the conditions of distant sensory contact. The intensity of lipid peroxidation (LPO) in the thymus and spleen was determined by spectrophotometry using three indicators: the initial level of products reacting with thiobarbituric acid (TBA-reactive products), the rate of spontaneous and induced by ascorbate and iron ions of LPO. "Social" stress is accompanied by an increase in peroxidation processes in immunocompetent organs, which contributes to the development of stress-induced functional disorders of the immune system. Against the background of Semax administration under "social" stress, its pronounced corrective effect on lipid peroxidation rates is observed, as evidenced by a decrease in spleen and thymus tissue homogenates of male rats in the initial level of TBA-reactive products, as well as spontaneous and ascorbate-dependent levels of lipid peroxidation.

Keywords: Semax; "social" stress; lipid peroxidation; immune system.

Введение. В современной медицине одной из наиболее актуальных проблем является влияние различных видов стресса, в частности эмоционального и социального, на функционирование организма. Стресс возникает в условиях острых или длительных конфликтных ситуаций, вызванных невозможностью человека или животных удовлетворить ведущие биологические и социальные потребности, и проявляется функциональными нарушениями со стороны различных систем организма, в том числе и иммунной и антиоксидантной.

Известно, что патогенез постстрессорных

нарушений со стороны иммунной системы тесно связан с изменением баланса между окислительными и антиоксидантными процессами в тканях [3, 4]. Увеличение активированных кислородных метаболитов, нарушение нормального соотношения про- и антиоксидантов и, как следствие, чрезмерная активация перекисного окисления липидов в клетках является универсальным механизмом повреждения биологических тканей при стрессе [1]. Исследование эффектов действия стрессирующих факторов различной природы на функциональную активность иммунокомпетентных

органов, путем определения продуктов перекисного окисления липидов позволяет оценить степень их участия в патогенезе стресс-обусловленных изменений функций иммунной системы и является основой для поиска способов коррекции этих изменений [3, 5].

Перспективным подходом к коррекции нарушенных защитных функций организма вследствие стрессогенного воздействия является исследование и последующее внедрение в практику препаратов пептидной природы. Высокую биологическую активность проявляют не только природные, но и синтетические пептиды — структурные аналоги эндогенных пептидов или их фрагментов. Наибольшей значимостью в качестве потенциальных лекарственных средств обладают те пептиды, которые не вмешиваются в нормально протекающие физиологические процессы, но оказывают корригирующее действие в условиях измененных функций иммунной системы. В качестве перспективного средства коррекции стресс-индуцированных нарушений иммунитета несомненный интерес представляет лекарственный препарат Семакс, являющийся синтетическим гептапептидом — аналогом фрагмента АКТГ 4–10 (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), лишенный гормональной активности [2]. Экспериментальные исследования активности этого пептида на животных показали, что он улучшает память и внимание, обладает антигипоксическим и антигеморрагическими эффектами, способствует уменьшению тяжести клинических и нейрофизиологических проявлений экспериментального ишемического инсульта. Клинические исследования показали его высокую эффективность при лечении интеллектуально-мнестических расстройств различного генеза. Несмотря на то, что Семакс уже более 20 лет используется в клинической практике, до настоящего времени не определен весь спектр фармакологических эффектов данного пептида.

Цель исследования — изучить влияние Семакса на интенсивность перекисного окисления липидов тимуса и селезенки крыс-самцов в условиях «социального» стресса.

Материалы и методы. Исследование выполнено на белых нелинейных крысах-самцах 6–8 мес. возраста. Все экспериментальные исследования над животными проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях. Для создания в условиях эксперимента «социального» стресса

была выбрана модель межсамцовых конфронтаций. Данная модель основана на формировании у животных агрессивного и субмиссивного типов поведения в условиях парного дистантного сенсорного контакта [6]. Животные были разделены на 3 группы ($n = 10$): 1-я — интактные самцы; 2-я — животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней); и 3-я — крысы, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней) и получавшие внутривентриально Семакс в дозе 100 мкг/кг/сут.

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тимусе и селезенке определяли спектрофотометрическим методом по трем показателям: исходный уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов), скорость спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ. Результаты обрабатывали статистически с определением t -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение. На фоне «социального» стресса отмечалось увеличение скорости спонтанного и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов, а также исходного уровня малонового диальдегида (МДА) в тимусе. Исходный уровень МДА достоверно повысился у агрессоров почти на 40 % ($p < 0,01$), у жертв — на 20 % ($p > 0,05$), но статистически значимым данный показатель не являлся. Скорость спонтанного перекисного окисления липидов у животных с агрессивным типом поведения повысилась на 40 % ($p < 0,001$), у животных с субмиссивным — более чем на 30 % ($p < 0,05$). «Социальный» стресс также приводил к повышению скорости аскорбатзависимого ПОЛ на 30 % ($p < 0,05$) у агрессоров и 50 % ($p < 0,01$) у жертв (табл. 1).

При введении Семакса в условиях стресса отмечалось снижение в гомогенате тимуса как скорости спонтанного и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов, так и исходного уровня МДА. Исходный уровень ТБК-реактивных продуктов достоверно снижался у агрессоров, практически на 40 % ($p < 0,01$) относительно группы «стресс». Под влиянием Семакса у животных с агрессивным типом поведения отмечалось также снижение скорости спонтанного и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов более чем на 30 % ($p < 0,01$) относительно животных, подвергшихся стрессу. Кроме этого, наблюдалось снижение скоростей аскорбатзависимого и спонтанного перекисного окисления липидов у животных с субмиссивным типом поведения практически на 40 % ($p < 0,01$) и 30 % ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что изучаемый препарат способствовал снижению исходного уровня МДА в тимусе у жертв — на 30 % ($p < 0,05$).

Влияние Семакса на показатели ПОЛ в тимусе и селезенке крыс-самцов в условиях «социального» стресса

Экспериментальные группы (n = 10)	Исходный уровень МДА, $M \pm m$, нмоль/мг ткани	Скорость спонтанного ПОЛ, $M \pm m$, нмоль/ч	Скорость аскорбатзависимого ПОЛ, $M \pm m$, нмоль/ч
<i>Показатели перекисного окисления липидов в тимусе</i>			
Животные с агрессивным типом поведения			
Контроль	2,7 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2
СС	3,7 ± 0,3*	4,2 ± 0,3**	3,1 ± 0,2*
СС + Семакс	2,3 ± 0,2 [#]	2,8 ± 0,3 [#]	2,1 ± 0,2 [#]
Животные с субмиссивным типом поведения			
Контроль	2,7 ± 0,3	3,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2
СС	3,2 ± 0,3	4,0 ± 0,3*	3,6 ± 0,3**
СС + Семакс	2,3 ± 0,2 [#]	2,8 ± 0,3 [#]	2,3 ± 0,2 [#]
<i>Показатели перекисного окисления липидов в селезенке</i>			
Животные с агрессивным типом поведения			
Контроль	8,4 ± 0,7	9,8 ± 0,8	10,5 ± 1,1
СС	12,8 ± 1,0**	14,6 ± 1,3**	13,8 ± 1,2*
СС + Семакс	8,0 ± 1,2 [#]	9,2 ± 0,9 [#]	9,0 ± 0,8 [#]
Животные с субмиссивным типом поведения			
Контроль	8,4 ± 0,7	9,8 ± 0,8	10,5 ± 1,1
СС	14,1 ± 1,3***	13,9 ± 1,1**	12,6 ± 0,9
СС + Семакс	8,2 ± 0,9 [#]	8,5 ± 0,9 [#]	9,8 ± 1,0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ относительно контроля; # $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$; ^{##} $p < 0,001$ относительно стресса; СС — «социальный» стресс.

В гомогенате селезенки также отмечалось увеличение уровня ГБК-реактивных продуктов в условиях экспериментального стрессирования. Социальный стресс привел к достоверному увеличению скорости спонтанного ПОЛ в селезенке в среднем на 45 % ($p < 0,01$) у животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения. Исходный уровень МДА в гомогенате селезенки у крыс-самцов агрессоров увеличился более чем на 50 % ($p < 0,01$), у жертв практически на 70 % ($p < 0,001$). «Социальный» стресс также приводил к повышению скорости аскорбатзависимого ПОЛ на 30 % у агрессоров ($p < 0,05$) и 20 % у жертв ($p > 0,05$).

На фоне введения Семакса стрессированным животным показатели исходного уровня МДА в селезенке обеих опытных групп уменьшились в среднем на 40 % ($p < 0,01$), скорость аскорбатзависимого ПОЛ снизилась у агрессоров на 35 % ($p < 0,01$), у жертв — более чем на 20 % ($p > 0,05$) относительно группы «стресс». Данный препарат также скорректи-

ровал показатели скорости спонтанного ПОЛ в группе животных с агрессивным и с субмиссивным типами поведения, уменьшив их в обеих группах практически на 40 % ($p < 0,01$).

Заключение. «Социальный» стресс, сформированный в эксперименте в результате межсамцовых конфронтаций, сопровождается усилением процессов перекисидации в иммунокомпетентных органах, что способствует развитию стресс-индуцированных функциональных нарушений со стороны иммунной системы. На фоне введения Семакса в условиях «социального» стресса отмечается его выраженное корригирующее действие на показатели перекисного окисления липидов, что подтверждается снижением в гомогенатах ткани селезенки и тимуса крыс-самцов исходного уровня ГБК-реактивных продуктов, а также скорости спонтанного и аскорбатзависимого уровней перекисного окисления липидов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, в рамках научного проекта № 19-04-00461.

Литература

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях // Пособие для врачей. – М., 2001. – 78 с.
2. Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., и др. Исследование спектра физиологической активности аналога актг 4-10 гептапептида семакс // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25. – № 1. – С. 111–118.
3. Саотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., и др. Выраженность иммунокорректирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. – № 6. – С. 567–570.
4. Саотруева М.А., Ясенявская А.Л., Мурталиева В.Х., и др. Влияние Семакса на окислительно-восстановительные реакции в условиях «социального» стресса // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы II международной конференции прикаспийских государств. – 2017. – С. 152–154.
5. Теплый Д.Л., Горден М.В. Влияние эмоционально-болевого стресса на перекисное окисление липидов и относительную массу репродуктивных и иммунокомпетентных органов у молодых и старых крыс // Успехи геронтологии. – 2004. – Т. 14. – № 14. – С. 044–047.
6. Kudryavtseva NN. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav.* 1991;17(5):285-291.