

СОДЕРЖАНИЕ ПЕПТИД ДЕЛЬТА-СНА-ПОДОБНОГО
МАТЕРИАЛА В ГОЛОВНОМ МОЗГУ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ
ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕКРУПЕНИКОВА Е. Ю., *ЮХАНАНОВ Р. Ю., **МИХАЛЕВА И. И.,
БОНДАРЕНКО Т. И.

Кафедра биохимии и биотехнологии Ростовского государственного университета им. М. А. Суслова;

*Институт фармакологии АМН СССР; **Институт биоорганической химии
им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва

Вовлечение пептидергических структур ЦНС в процесс приспособления к действию различных факторов среды обеспечивает более длительную мобилизацию адаптационных и компенсаторных механизмов, поскольку их активация, как правило, приводит к целому ряду изменений, оказывающих продолжительные эффекты на обмен веществ в организме [1].

Немаловажную роль в процессах адаптации к сильным стрессорным воздействиям в последнее время отводят пептиду дельта-сна, имеющему строение Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu (ПДС) [2], который был открыт Monnier и соавт. [3] как фактор регуляции медленноволновой фазы сна. К настоящему времени считается, что действие ПДС на сон не прямое, а опосредуется его антистрессорной активностью [4].

Нами ранее было показано [5], что доза 12 мкг ПДС/100 г массы, введенная внутривенно, препятствует стрессорным изменениям в организме на начальном этапе холодового воздействия и способствует более быстрому, чем при естественной адаптации, выходу животных из состояния холодового стресса.

Целью данной работы являлось исследование динамики содержания ПДС в головном мозгу интактных и подвергнутых холодовому стрессу крыс при введении им препарата ПДС*.

Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 120—150 г. Подопытных животных содержали в холодной камере при 0—3° в течение 3 суток. Этот период определяется как стрессорный, что выявляется по гормональным сдвигам и усилению катаболизма [6, 7].

*Препарат синтезирован в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва.

Контрольным и подопытным животным вводили внутривенно ПДС в дозе 12 мкг/100 г массы. ПДС хорошо проникает через ГЭБ при его периферическом введении [8, 9].

После декапитации животных быстро извлекали головной мозг и немедленно погружали его в жидкий азот. Замороженный мозг измельчали до кусочков массой 50 мг, затем кипятили в течение 10 мин с 0.1 М CH_3COOH , гомогенизировали и центрифугировали при 20000 g на холоду. Осадок дважды промывали 0.1 М CH_3COOH , объединенный супернатант лиофилизировали. Дальнейшее определение ПДС-подобного материала проводили методом радиоиммунологического анализа, описанным в работе Рожанец и соавт. [10].

Из таблицы видно, что в мозгу интактных крыс содержится 0.24 ± 0.04 фмоль/мг ткани ПДС-подобного материала.

Полученные нами результаты ниже по сравнению с данными, приведенными в литературе [10-11]. Это, вероятно, может быть обусловлено, во-первых, различием породы, возраста и условий содержания животных; а во-вторых, большей специфичностью использованных нами антител и разницей в химической структуре меченых антигенов.

Введение 12 мкг ПДС/100 г массы контрольным животным и определение его содержания через 3 суток после введения не изменяет уровня ПДС-подобной иммунореактивности (ИР) в головном мозгу.

При действии низких температур в течение 3 суток концентрация ПДС-подобного материала в головном мозгу в среднем увеличивалась в 14,2 раза по сравнению с контролем. При введении ПДС холодным животным уровень ПДС-подобной ИР в головном мозгу выше контрольного почти на 500 %, однако в 2,4 раза ниже, чем при холодовом стрессе.

Действие низких температур активирует процессы распада белков головного мозга [12]. Вполне вероятно, что наблюдаемое нами увеличение ПДС-подобной ИР в головном мозгу крыс является следствием активирования реакций ограниченного протеолиза, в результате которого возможно образование ПДС-подобных пептидов. На эту мысль наводят данные компьютерного поиска, осуществленного National Biomedical Research Foundation, Washington, обнаружившего присутствие 5-членной последовательности ПДС в некоторых белковых фрагментах, а также в составе 48-членного пептида задней доли гипофиза быка [13].

Для многих пептидов, в том числе и для ПДС, установлена колоколообразная зависимость их активности от дозы [14]. Известно, что влияние β -эндорфина на секрецию глюкокортикоидов зависит от дозы. Показано также, что небольшие дозы β -эндорфина (10^{-11} — 10^{-5} М) снижают продукцию кортикостероидов, а в более высоких концентрациях (10^{-4} М) β -эндорфин повышает их образование [15].

Вполне вероятно, что разные дозы ПДС также могут обладать противоположными эффектами. Так, в исследованиях Schoenenberger, Monnier [16] показано, что дозы ПДС от 2 до 7 нмоль/кг при внутривенном введении оказывают соннотриптический эффект, тогда

как дальнейшее увеличение дозы до 12 нмоль/кг подавляет его и даже приводит к обратному эффекту, то есть вызывает неожиданно высокую моторную активность.

Таблица

Содержание пептида дельта-сна-подобного материала в головном мозгу крыс при действии холода и введении 12 мкг ПДС/100 г массы (n=4—5)

Условия опыта	Концентрация фмоль/мг ткани
Контроль	0,24±0,04
Контроль + ПДС	0,31±0,10
Холод	3,39±0,26*
Холод + ПДС	1,42±0,25*

Примечание. Статистически достоверные различия по отношению к контролю (*p<0,01).

Возможно, содержание ПДС в головном мозгу в состоянии холодового стресса настолько превышает физиологический уровень, что ведет не к стабилизации, а к нарушению метаболических процессов.

Ранее нами было показано, что предварительное введение 12 мкг ПДС/100 г массы холодным животным способно стабилизировать многие обменные процессы, нарушающиеся при воздействии холода. Это выражается в нормализации уровня содержания тормозного нейромедиатора гомокарнозина и возбуждающего медиатора гистамина, предотвращении изменения субстратной специфичности MAO типа A, принимающей участие в обмене некоторых медиаторов, и стабилизации клеточных мембран [5]. Состояние метаболизма при этом у животных приближается к состоянию, характерному для естественной адаптации.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что состояние холодового стресса характеризуется резким повышением в мозгу (более чем в 14 раз) по сравнению с контролем содержания ПДС-подобного материала. Антистрессорный же эффект ПДС при холодовом стрессе наблюдается при его концентрации в мозгу, почти в 6 раз превышающей физиологический уровень.

DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE-LIKE MATERIAL LEVEL IN RAT BRAIN AT NORMAL CONDITIONS AND COLD STRESS

KRUPENNIKOVA E. Yu., YUKHANANOV R. Yu., MIKHILEVA I. I.,
BONDARENKO T. I.

Rostov-on-Don State University, Institute of Pharmacology, USSR
Academy of Medical Sciences, Moscow

Exposure to low temperature (0+3°C) for 3 days increases 14,2-fold the level of DSIP-like immunoreactivity in rat brain compared to control animals. DSIP (12 mcg/100g b. w., i. p. injection) has antistress effect at cold stress, the level of DSIP-like activity being 6 times higher than physiological one.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаренко А. Ф., Динабург А. Д., Завадская Г. Я.—В кн.: Нейромедиаторы в норме и патологии. Тезисы докл. Всесоюзн. симпози., с. 221—223, Казань, 1979.
2. Коплик Е. В., Ведяев В. Ф., Михалева Н. Н., Саргсян А. С., Иванов В. Т., Сушков К. В. Докл. АН СССР, т. 267, № 1, с. 230—233, 1982.
3. Monnier M., Dudler L., Gächter R., Maier P. F., Schoenenberger G. A. *Experientia*, v. 33, p. 548—552, 1974.
4. Tobler J., Borbely A. A. *Waking and Sleeping*, v. 4, p. 139—153, 1980.
5. Кричевская А. А., Бондаренко М. Н., Горошинская Н. А., Крупеникова Е. Ю., Михалева Н. Н., Ходакова А. А.—В кн.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения, с. 343. Кншинез, Штинница, 1984.
6. Щеголов А. Н.—В кн.: Физиологические адаптации к теплу и холоду, с. 70—77. Л., Наука, 1969.
7. Ардашев А. А., Семикова В. В., Мосин А. Ф.—В кн.: Нейроэндокринные корреляции, с. 77—84, Владивосток. ДВНЦ, 1978.
8. Monnier M., Dudler L., Gächter R., Schoenenberger G. A. *Experientia*, v. 33, p. 1609—1610, 1977.
9. Olson R. D., Kastin A. J., Montalbano-Smith D., Olson G. A., Coy D. H., Mitchell G. F. *Pharm., Biochem. and Behav.*, v. 9, p. 521—524, 1978.
10. Рожанец В. В., Юхананов Р. Ю., Чижевская М. А., Наволоцкая Е. В. *Нейрохимия*, т. 2, № 4, с. 353—363, 1983.
11. Kastin A. J., Nissen C., Schally A. V., Coy D. H. *Brain Res. Bull.*, v. 3, p. 691—695, 1978.
12. Ломакина Л. В. *Укр. биохим. журн.*, т. 52, № 3, с. 305—309, 1980.
13. Preddie E. C. *J. Biol. Chem.*, v. 240, p. 4194—4203, 1965.
14. Polc P., Schneeberger J., Haefely W. *Neurosci. Lett.*, v. 9, p. 33—36, 1978.
15. Szalay K. S., Stark E. *Life Sci.*, v. 29, № 13, p. 1355—1361, 1981.
16. Schoenenberger G. A., Monnier M.—In: IUPAC Medical Chemical Proc. Vth Internat. Symp. Med. Chem. Brighton, p. 101, Cotswold Press, Oxford, 1978.

Поступила 11. X 1985.