

На правах рукописи

МОРГУЛЬ

Елена Валерьевна

**ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ СТРЕССПРОТЕКТОРНОГО
ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНОГО ДИПЕПТИДА У КРЫС
ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**

14.00.53.-геронтология и гериатрия

03.00.13- физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Санкт-Петербург - 2006

Работа выполнена на кафедре анатомии и физиологии человека
ГОУ ВПО «Ростовского государственного педагогического университета»

Научные руководители:

доктор биологических наук, профессор
Арутюнян Александр Вартамович

кандидат биологических наук, доцент
Лысенко Алла Викторовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Малинин Владимир Викторович

доктор биологических наук, профессор
Алексеев Николай Петрович

Ведущая организация:

ГУ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Защита диссертации состоится «30» марта 2006 г. в 12 часов на
заседании диссертационного Совета Д. 601.001.01 в Санкт-Петербургском
институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
по адресу: 197119, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского
института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

Автореферат разослан «30» марта 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
кандидат биологических наук, доцент



Козина Л.С.

14922

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Значительное повышение роли хронического психоэмоционального и экологического стресса в жизни людей определяет актуальность поиска путей профилактики и коррекции стрессиндуцированного ускоренного старения [Фролькис В.В. и соавт., 1998; Хавинсон В.Х. и соавт., 2001].

Многие авторы рассматривают систематическую и оптимальную по продолжительности и интенсивности физическую нагрузку как антистрессорный фактор, способствующий повышению адаптационных возможностей организма и замедлению возрастных нарушений структуры и функции органов и тканей [Paffenbarger R. et al., 1993; Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т., 1996]. С другой стороны, чрезмерные физические нагрузки приводят к развитию стресс-реакций [Вовк С.И., 2001], скорость развития которых и тяжесть последствий прямо пропорциональны возрасту и уровню тревожности испытуемого [Руденко Т.Н., 2004].

Успешность адаптации человека и животных к внешним воздействиям во многом зависит от генетически детерминированного уровня тревожности [Гуляева Н.В., 1989; Новиков В.С. и соавт., 1998], причем известно, что с возрастом адаптационные возможности ухудшаются, а уровень тревожности растет [Смирнова Т.М. и соавт., 1999]. Одним из путей повышения эффективности стресс- и геропротекторного действия физических упражнений, особенно у особей с избыточно высоким уровнем тревожности, может стать использование пираретама и других анксиолитических препаратов [Схребцкий В.Г. и соавт., 1999; Лысенко А.В. и соавт., 2005]. К таким препаратам относится синтезированный в НИИ фармакологии РАМН пептидный аналог пираретама на основе пролина – ГВС-111 (ноопепт, этиловый эфир N-фенилацетил – L-пролилглицина). Этот пептид не обладает целым рядом побочных эффектов, ограничивающих применение пираретама [Лысенко А.В. и соавт., 1997; Островская Р.У. и соавт., 2001; Елфимова Н.К., 2004].

К числу мало изученных аспектов ГВС-111 относятся возрастные особенности стресспротекторного действия препарата. Поэтому исследования проводили на двух возрастных группах крыс – 3 месяца, возраст начала половозрелого цикла развития и 1,5 года – завершающие цикл половозрелости. Полуторагодовалый возраст крыс соответствует возрасту 55-60 годам жизни человека, что является средней продолжительностью жизни для мужчин в России.

Цель исследования

Целью исследования было изучение возрастных особенностей стресспротекторного действия ноотропного дипептида ГВС-111 у животных с высоким уровнем тревожности в условиях физической нагрузки.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.-Петербург
03 200 6кт 597

Задачи исследования:

1. Изучить возрастные особенности развития адаптационной реакции у крыс с высоким уровнем тревожности в условиях 30-минутного вынужденного плавания на фоне введения ГВС-111 и без него по соотношению форменных элементов «белой» крови и изменению поведения в цикле бодрствование-сон.
2. Исследовать вклад свободнорадикальных процессов и моноаминергических механизмов нейрогуморальной регуляции гомеостаза в формировании антистрессорного и геропротекторного эффектов ГВС-111.

Научная новизна результатов исследования

Впервые показано, что инъекция интактным и стрессированным крысам ноотропного дипептида ГВС-111 независимо от возраста уменьшает поведенческие проявления тревожности (общая продолжительность мелкой двигательной активности и груминга) и достоверно повышает соотношение представленности целенаправленного поведения (продолжительность локомоторной активности, питьевого и пищевого поведения) к нецеленаправленному поведению (груминг и мелкая двигательная активность), которое является показателем адаптированности организма. Эффекты ГВС-111, связанные с расширением адаптивных возможностей организма и стресспротекторным действием, наиболее наглядно проявились в экспериментах на 3-х месячных животных. Полученные данные могут иметь важное значение в разработке современных подходов к профилактике ускоренного старения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Введение ГВС-111 повышает адаптивные возможности организма интактных и подвергнутых стрессорному воздействию (вынужденное плавание) высокотрещных крыс двух возрастов, на что указывает снижение поведенческих проявлений тревожности, изменения в соотношении форменных элементов «белой» крови, уровне моноаминов и интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО).
2. Ограничение интенсивности накопления продуктов СРО и активация компонентов антиоксидантной защиты в мозге и крови в условиях введения ноотропного дипептида ГВС-111 влияет на сдвиг уровня тревожности и оптимизирует процесс развития адаптационной реакции животных с высоким уровнем тревожности, что в конечном итоге препятствует их ускоренному старению.
3. Анализ баланса моноаминов в плазме крови при введении ГВС-111 показал развитие различных стратегий адаптации к действию физической нагрузки у 3-х месячных и 1,5-годовалых крыс. Гормональный тип активации симпатoadренальной системы у 3-х месячных животных указывает на формирование более эффективной адаптационной реакции по сравнению с 1,5-годовалыми крысами, у которых отмечалась активация

симптоадреналовой системы по медиаторному пути, более характерному для перехода стресс-реакции в фазу истощения. Полученные результаты доказывают, что ГВС-111 можно использовать в качестве препарата, снижающего риск ускоренного старения у особей с высоким уровнем тревожности и начинать его использование более эффективно в молодом возрасте.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования эффектов ГВС-111 способствуют лучшему пониманию механизмов реализации антистрессорных и геропротекторных эффектов коротких пептидов. ГВС-111 обладает комплексным воздействием на организм: одновременно как стресс- и геропротекторный препарат, снижающий уровень тревожности, что выгодно отличает его от других ноотропов и анксиолитиков.

Полученные в данной работе новые факты о роли свободнорадикальных процессов и балансе моноаминов в регуляции уровня тревожности являются основанием для эффективного применения ГВС-111 с целью оптимизации адаптационных реакций высокотреховных особей на различных этапах онтогенетического развития.

Материалы работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий в Ростовском государственном педагогическом университете по курсам: «Физиология регуляторных пептидов», «Возрастная физиология», «Спортивная физиология».

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены на конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2002, 2003, 2005), на 19-м Съезде физиологов им. И.П. Павлова (Екатеринбург, 2004), на Всероссийской конференции молодых исследователей «Физиология и медицина» (Санкт-Петербург, 2005).

Публикации. По результатам проведенного исследования опубликовано 11 научных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, разделов, содержащих результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и выводов. Библиографический указатель диссертации содержит 222 источников, из них 137 работ отечественных и 85 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 17 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 270 беспородных высокотреховных белых крысах-самцах двух возрастных групп (3 месяца и 1,5 года), содержащихся на стандартном пищевом рационе в условиях вивария.

С помощью тестов «открытого поля» и «вынужденного плавания» крыс тестировали и в опыты отбирали животных с высоким уровнем тревожности, отличающихся наибольшей чувствительностью к внешним воздействиям [Буреш Л. и соавт., 1991; Арушанян Э.Б., 1990]

Животных помещали в индивидуальные экспериментальные камеры (40 x 50 x 50 см). Наблюдения за поведением проводили непрерывно в дневное (естественное освещение) и ночное время в весенне-летний период. Каждую серию экспериментов начинали в 9 часов утра после 3 суток адаптации в экспериментальной камере. Данные, полученные на третьи сутки адаптации, принимали за контроль.

Были поставлены следующие серии экспериментов:

1. В качестве контрольных животных использовали интактных крыс с высоким уровнем тревожности, содержащихся в условиях вивария, и животных, которым по той же схеме, что и введении ГВС-111, осуществляли инъекцию физиологического раствора.

2. Внутривентрикулярное введение ГВС-111 проводили однократно в дозе 5 мг/кг (инъекция за 1 и 24 ч до декапитации).

Животных разного возраста помещали в условия вынужденного 30-минутного плавания при температуре воды 28 – 30°C [Усик С.В. и соавт., 1981; Лысенко А.В. и соавт., 1997].

3. Наблюдение за поведением интактных крыс и крыс, которым вводили предварительно ГВС-111 в нормальных физиологических условиях, и после воздействия стресса, проводили на 1-е и 3-и сутки.

4. Однократное введение ГВС-111 крысам разного возраста непосредственно перед началом вынужденного 30-минутного плавания при температуре воды 28 – 30°C.

Для экспериментов использовали дипептидный ноотроп ГВС-111, синтезированный в НИИ фармакологии РАМН г. Москва (предоставленный д.б.н., проф. Островской Р.У). Используемая доза пептида и интервалы времени для изучения его действия были подобраны в предыдущих исследованиях [Лысенко А.В. и соавт., 1997].

В поведенческом континууме естественного цикла «бодрствование-сон» регистрировали 8 форм поведения: R1 - поведенческий сон, R2 - горизонтальная локомоторная активность, R3 - вертикальная локомоторная активность, R4 - питье воды, R5 - потребление пищи, R6 - разные виды мелкой двигательной активности (топтанье на месте, вздрагивание, принюхивание, поворот головы, движение хвостом и т.д.), R7 - груминг, R8 - релаксированное бодрствование. Длительность R1, R4 - R8 оценивали в минутах и процентах от времени наблюдения. Количественный учет R2 и R3 осуществляли путем подсчета пройденных животным пронумерованных клеток (10 x 10 см) пола (40 x 50 см) или числа стоек в единицу времени, а затем подсчитывали количество времени, затраченное на горизонтальную и вертикальную локомоторную активность [Verbitzky E., 1998]. Дополнительно

вычисляли соотношение целенаправленного ($R_2+R_3+R_4+R_5$) к нецеленаправленному (R_6+R_7) поведению как показатель адаптированности организма [Вербицкий Е.В., 2003]

Для определения баланса моноаминов в коре больших полушарий головного мозга и плазме крови после введения ГВС-111 применяли обращеннофазный вариант высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) на установке "Liquochrom 312/1" (Венгрия) с колонкой Nucleosil C-18 фирмы "SERVA" [Powell, 1979]. Для исследования содержания гистамина в образцах его отделяли от соединений, дающих окраску по реакции Паули, на колонках с КМ-целлюлозой. Затем определяли количество гистамина в крови спектрофлуориметрическим методом после реакции с орто-фталевым альдегидом [Endo Y., 1978]. Интенсивность свободнорадикального окисления оценивали в коре головного мозга, плазме крови и эритроцитарном лизате по следующим параметрам: активность супероксиддисмутазы (СОД) [Арутюнян А.В. и соавт., 2000], каталазы [Королюк М.А. и соавт., 1988], церулоплазмина (ЦП) [Колб В.Г., Камышников В.С., 1982], количество малонового диальдегида (МДА) [Стальная И.Д. и соавт., 1977], суммарная пероксидазная активность (СПА) [Покровский А.А., 1969], уровень внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) [Меньшиков В.В., 1987]. Интенсивность H_2O_2 -люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) определяли по светосумме свечения за 100 секунд (S_m) и высоте быстрой вспышки (Н) [Шестаков В.А. и соавт., 1972]. Фиксацию мазков крови проводили раствором эозинметиленового синего по Маю - Грюнвальду, окраску - по Романовскому - Гимзе [Меньшиков В.В., 1987]. Количество форменных элементов в лейкоцитарной формуле «белой» крови выражали в проценте от общего числа лейкоцитов.

Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке [Лакин Г.Ф., 1990] в среде интегрированных пакетов статистических программ «Statistica» версия 5.5a for Windows. Средние сравнивали по t-критерию Стьюдента для независимых и зависимых выборок. Различия полагали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Свободнорадикальные и моноаминергические механизмы влияния ГВС-111 на уровень тревожности и адаптационные возможности крыс разного возраста

Основные возрастные особенности влияния ГВС-111 на адаптационные возможности интактных крыс состояли в различной степени снижения поведенческих проявлений тревожности (мелкая двигательная активность + груминг).

1. Соотношение количественной представленности целенаправленных форм поведения к нецеленаправленным (показатель адаптированности) более выражено повышалось у 3-х месячных крыс на протяжении всего эксперимента (рис. 1).

2. Соотношение форменных элементов «белой» крови у высокотревожных крыс двух возрастов после инъекции ГВС-111 подтверждало повышение адаптационных возможностей организма и снижение уровня тревожности, зарегистрированные при наблюдении за поведением. У 3-х месячных животных через 1 и 24 часа после введения пептида соотношение форменных элементов «белой» крови указывало на развитие адаптационной реакции первичной активации, которая является неспецифической реакцией на раздражители средней силы [Гаркави Л.Х. и соавт., 1990]. На 3-и и 5-е сутки регистрировали реакцию спокойной активации. В отличие от 3-х месячных у 1,5 годовалых крыс через сутки после введения ГВС-111 регистрировали реакцию повышенной активации (по характеристикам близка к «физиологическому стрессу», по классификации Аршавского И.А.), что указывает на менее значительное снижение уровня тревожности.

Из полученных данных о состоянии моноаминергической системы и интенсивности процессов СРО видно, что введение ГВС-111 имеет разные механизмы влияния на организм 3-х месячных и 1,5 годовалых крыс.

У 3-х месячных крыс после введения ноотропного дипептида был преимущественно снижен уровень серотонина и его метаболита 5-ОИУК, что способствовало преобладанию целенаправленных форм поведения (R2, R3, R4, R5). У 1,5 годовалых животных, наоборот, наблюдали достоверное повышение уровня серотонина и его метаболита 5-ОИУК, что характерно для антиамнестического и ноотропного действия ГВС-111 (рис. 2). Наши результаты согласуются с данными литературы о положительной корреляции активности норадреналин- и дофаминергической систем головного мозга и отрицательной связи активности холин- и серотонинергической систем с подвижностью в открытом поле [Гуляева Н.В., Степаничев М.Ю., 1997; Умрюхин А.Е., Ландграф Р., 2002].

В плазме крови не наблюдали возрастных различий влияния введения ГВС-111 на уровень моноаминов. Увеличение уровня адреналина и снижение норадреналина в плазме крови крыс указывало на некоторое преобладание гормонального звена регуляции симпатoadреналовой системы, что вызывает активацию адаптивных реакций организма не зависимо от возраста [Тигранян Р.А., 1990].

Известно, что высокотревожные крысы отличаются более выраженной интенсивностью и высоким содержанием продуктов ПОЛ до и после стресса (по сравнению с низкотревожными) и низкой активностью СОД, что свидетельствует о слабости антиоксидантной защиты у особей данного типа [Бондаренко Н.А. и соавт., 1981; Воскресенский О.Н. и соавт., 1982; Коркушко О.В. и соавт., 2002; Лысенко А.В. и соавт., 2003]. Более значительное снижение поведенческих проявлений тревожности у молодых крыс нашло свое отражение в менее выраженной интенсификации СРО в их тканях на фоне введения ГВС-111 (рис.3). Повышение содержания ВЭГ ($p < 0,05$) через 1 час после введения ГВС-111 в плазме крови 3-х месячных крыс можно объяснить лабилизацией мембран эритроцитов (рис. 4)

и развитием реакции активации, для которой характерна некоторая интенсификация энергетического метаболизма и усиление окислительных процессов. Активность антиоксидантных систем повышалась у крыс обоих возрастов, но у 1,5 годовалых животных интенсивность данных процессов была более выражена.

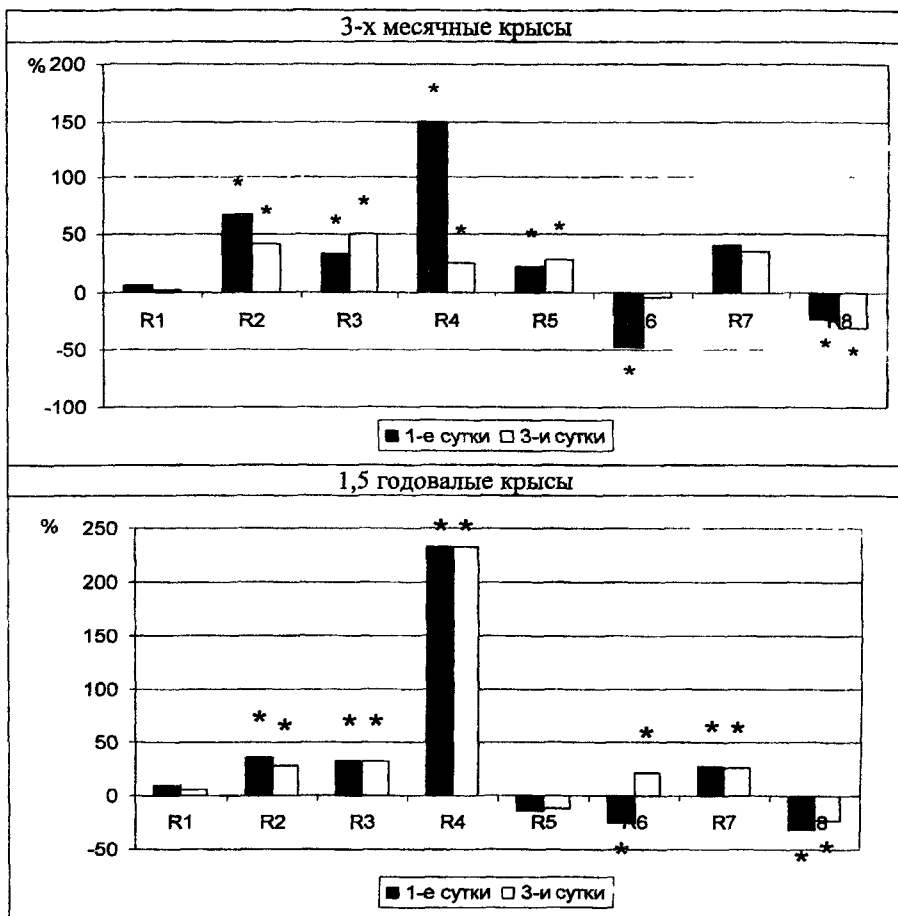


Рис. 1. Структура поведения в цикле «бодрствование-сон» после введения ГВС-111 интактным крысам двух возрастных групп (в % от контроля, определенного на третьи сутки адаптации, *- достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

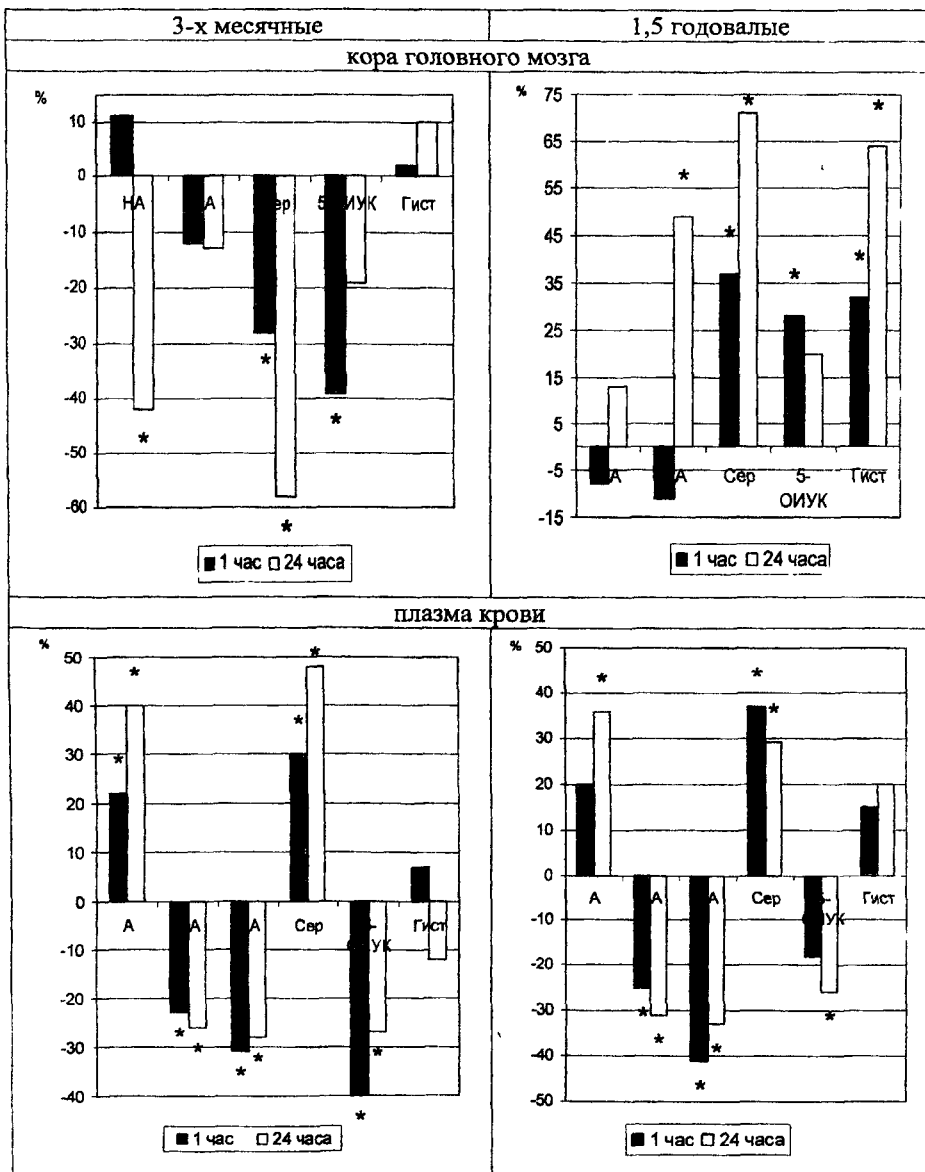


Рис. 2. Баланс моноаминов после введения ГВС-111 интактным крысам двух возрастных групп (в % от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

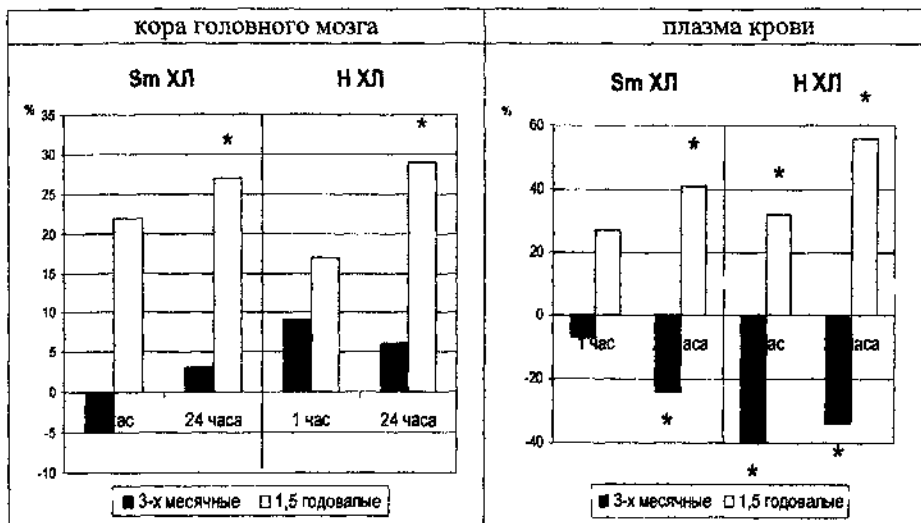


Рис. 3. Влияние введения ГВС-111 интактным крысам двух возрастных групп на показатели H_2O_2 -индуцированной люминолзависимой хемиллюминесценции (в % от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

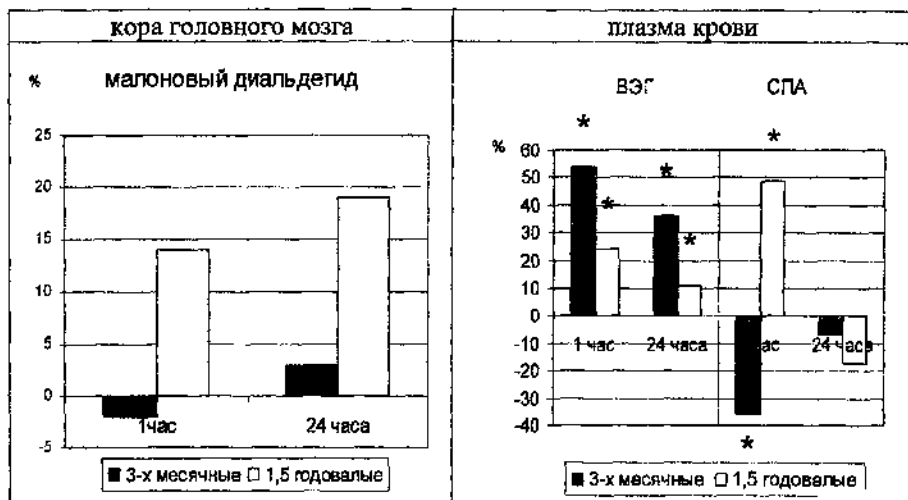


Рис. 4. Влияние ГВС-111 на интенсивность ПОЛ у интактных крыс разного возраста (в % от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

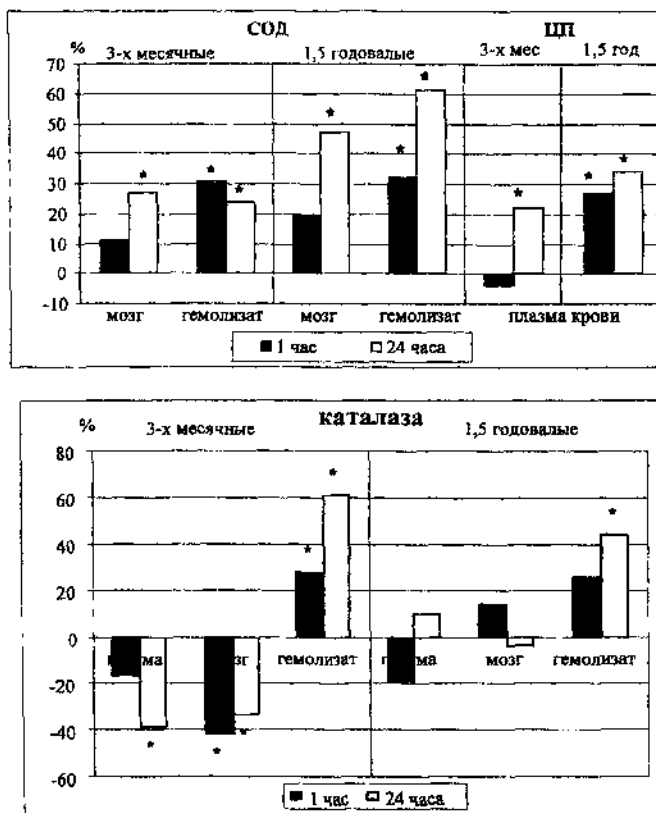


Рис. 5. Влияние ГВС-111 на активность антиоксидантной системы крыс разного возраста (в % от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

Полученные данные указывают на повышение порога чувствительности к внешним воздействиям на фоне введения ГВС-111, что особенно выражено у 3-х месячных животных.

Возрастные особенности структурно-функциональных нарушений при физической нагрузке у крыс с высоким уровнем тревожности

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют, что 3-х месячные животные легче 1,5 годовалых переносят физическую нагрузку.

1. Соотношение продолжительности целенаправленных к нецеленаправленным формам поведения у молодых крыс было выше на 1-е и 3-и сутки после окончания плавания по сравнению с соответствующими показателями у 1,5 -годовалых крыс (рис. 6). Доля поведенческого сна

достоверно повышалась только у 3-х месячных животных на 3-и сутки после плавания, что также подтверждает более высокую эффективность адаптивных реакций на данное воздействие. Известно, что сон выполняет важные защитные функции против стресса, эмоциональных и физических перегрузок, но является чрезвычайно уязвимым процессом, что обнаруживается в виде его разнообразных расстройств [Butkov N., 1996; Левин Я.И. и соавт., 1998].

2. Значительное увеличение потребления пищи и воды у 1,5 годовалых крыс, скорее всего отражает более существенные энергетические затраты на сохранение гомеостаза в условиях физической нагрузки.

3. Лейкоцитарная формула крови 3-х месячных крыс после плавания соответствовала стадии тревоги острого стресса. У 1,5 годовалых животных соотношение форменных элементов «белой» крови после плавания указывало на истощение глюкокортикоидной функции коры надпочечников и эозинофилии, что можно рассматривать как переход к хроническому стрессу.

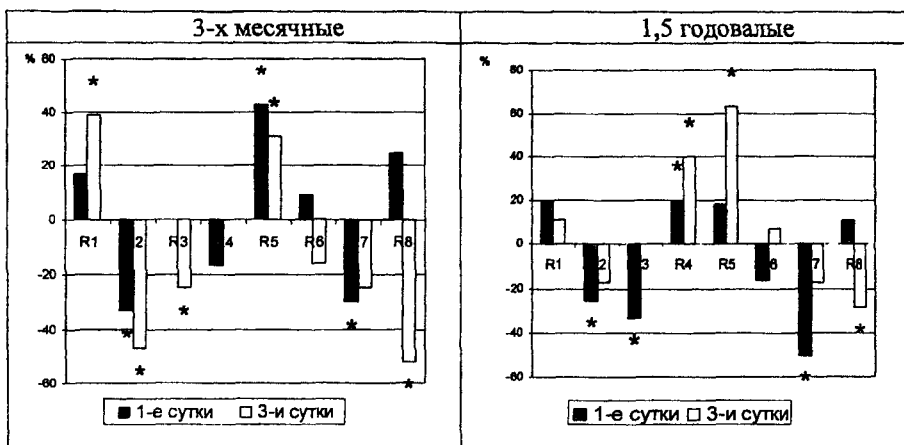


Рис. 6. Реализация основных форм поведения в цикле бодрствование-сон после физической нагрузки у крыс двух возрастов (% к контрольному уровню, определенному на третьи сутки адаптации, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

4. У 3-х месячных животных уровень норадреналина и серотонина в коре головного мозга понижался при одновременном повышении уровня дофамина, что может приводить к нарастанию отрицательных эмоциональных реакций (это является свидетельством предрасположенности к срыву адаптационных механизмов при стрессе). У 1,5 годовалых крыс наблюдали повышение уровня норадреналина и понижение дофамина, что способствовало более выраженным нарушениям двигательной активности (рис.7).

5. В плазме крови увеличение содержания норадреналина и адреналина в двух возрастных группах указывает на активацию симпатoadреналовой системы (развитие реакции стресса). У 3-х месячных животных соотношение НА/А не отличается от контрольных величин (рис. 7). У 1,5 годовалых крыс наблюдали снижение соотношения НА/А с 2,59 (в контроле) до 1,50 (после плавания), что указывает на активацию симпатoadреналовой системы по медиаторному пути (способствует развитию хронического стресса после воздействия физической нагрузки) и может привести к истощению организма.

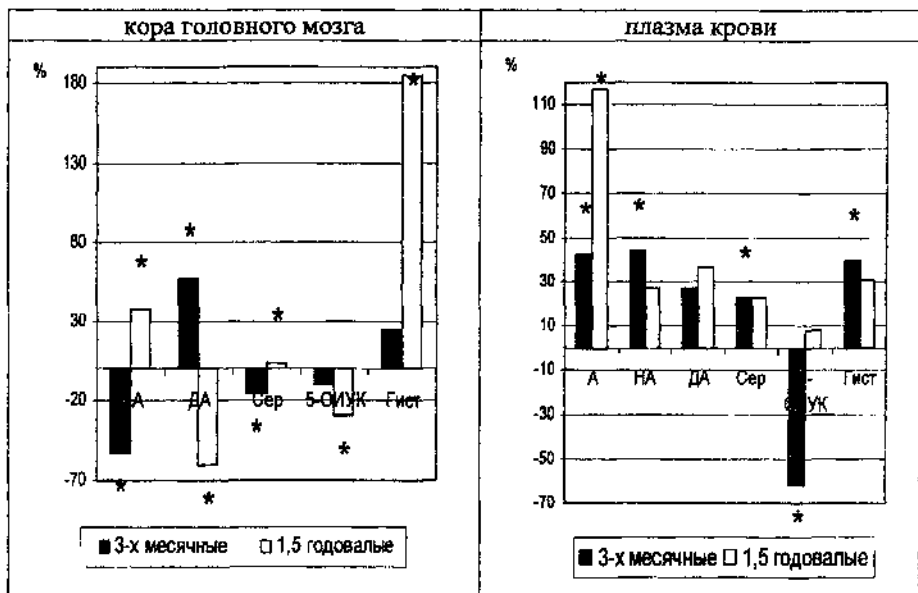


Рис. 7. Сдвиг баланса моноаминов после физической нагрузки у крыс двух возрастов (% от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

6. Активация СРО после физической нагрузки была более выражена в крови животных обеих возрастных групп по сравнению с соответствующими показателями в ткани головного мозга, при этом степень интенсификации ПОЛ в исследованных субстратах была значительно выше у 1,5 годовалых крыс по сравнению с 3-х месячными. Степень активации антиоксидантной системы в мозге и крови 1,5 годовалых животных была явно недостаточной для физической нагрузки такой продолжительности и интенсивности, что проявилось в зарегистрированных нами более сильных и продолжительных нарушениях циркадианной ритмики поведения.

Свободнорадикальные и моноаминергические механизмы влияния ГВС-111 при физической нагрузке на уровень тревожности и адаптационные возможности крыс разного возраста

Предварительное введение ГВС-111 перед началом физической нагрузки препятствовало развитию стресс-индуцированных изменений у крыс обеих возрастных групп, снижая уровень тревожности и стимулируя адаптивные возможности организма (рис. 8). Однако данный эффект имел выраженные возрастные особенности:

1. Показатель адаптированности (соотношение целенаправленных к нецеленаправленным формам поведения в структуре цикла бодрствование-сон) был намного выше у 3-х месячных животных.
2. У 3-х месячных животных повышенная питьевая мотивация особенно на 3-и сутки после окончания плавания на фоне инъекции ГВС-111, может быть отражением активации антистрессорной серотонинергической медиаторной системы в коре головного мозга.
3. Продолжительность мелкой двигательной активности остается выше контрольного уровня у 1,5-годовалых крыс, что подтверждает сохранение тревожности на высоком уровне в отличие от 3-х месячных животных, у которых этот показатель был снижен.
4. У 3-х месячных крыс отмечали реакцию первичной активации, при которой снижается число сегментоядерных нейтрофилов (- 24%), а количество лимфоцитов находится в пределах нормы и равно 76,4%. У 1,5 годовалых животных регистрировалась реакция повышенной активации, которая по характеристикам близка к реакции стресса, что проявлялось в снижении сегментоядерных нейтрофилов (-50%) и повышении лимфоцитов до 80,7% ($p < 0,05$) (рис. 9).
5. В плазме крови у животных обеих возрастных групп введение ноотропного дипептида способствовало менее значительным сдвигам в уровне исследованных моноаминов, по сравнению с соответствующими значениями при стрессе без предварительного введения ГВС-111 (рис. 10).
6. Введение ГВС-111 перед началом вынужденного плавания способствовало восстановлению до уровня контрольных величин показателей ХЛ в коре головного мозга 3-х месячных крыс. У 1,5 годовалых животных эти показатели снижались по сравнению с уровнем при плавании, но оставались достоверно выше контрольных величин. Введение ГВС-111 перед началом плавания способствовало возвращению показателей светосуммы и высоты быстрой вспышки ХЛ в плазме крови крыс обеих возрастных групп до уровня контрольных величин (рис. 11).

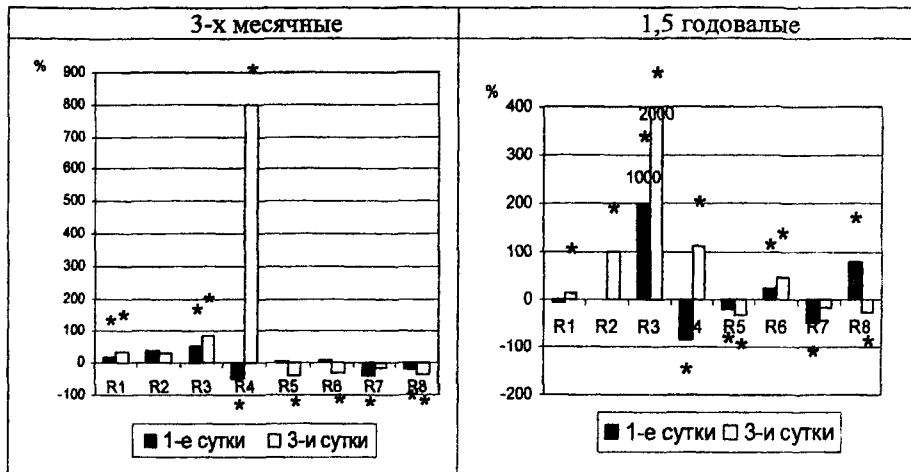


Рис. 8. Влияние введения ГВС-111 на реализацию основных форм поведения в цикле «бодрствование-сон» после физической нагрузки у крыс двух возрастов (в % к контрольному уровню, определенному на третьи сутки адаптации, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

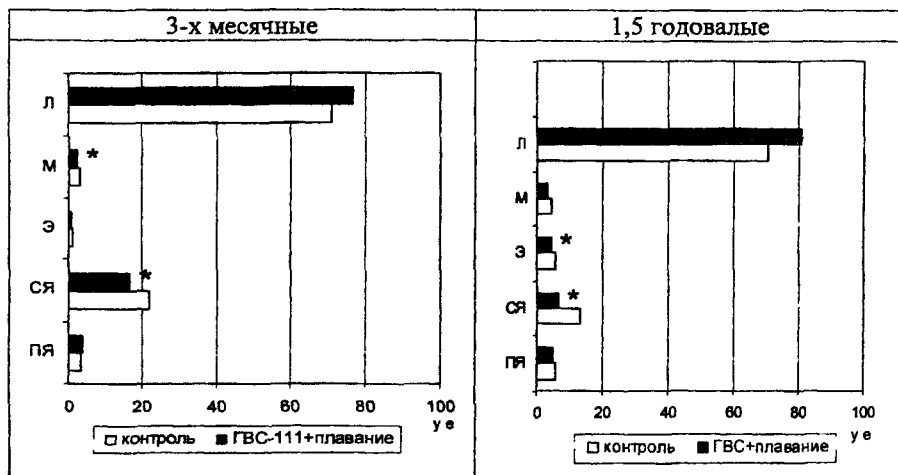


Рис. 9. Влияние введения ГВС-111 перед физической нагрузкой на изменение лейкоцитарной формулы «белой» крови (ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы, СЯ – сегментоядерные нейтрофилы, Э – эозинофилы, М – моноциты, Л – лимфоциты, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

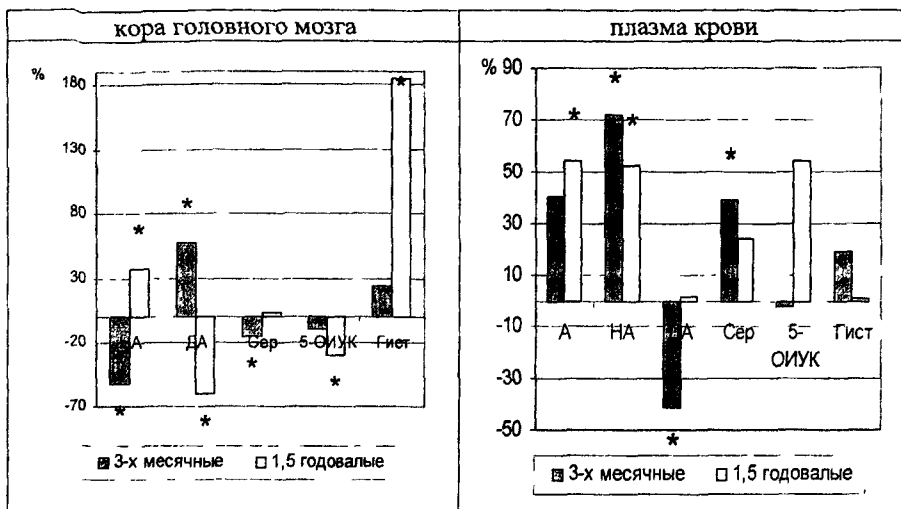


Рис. 10. Влияние введения ГВС-111 на баланс моноаминов перед физической нагрузкой (% от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

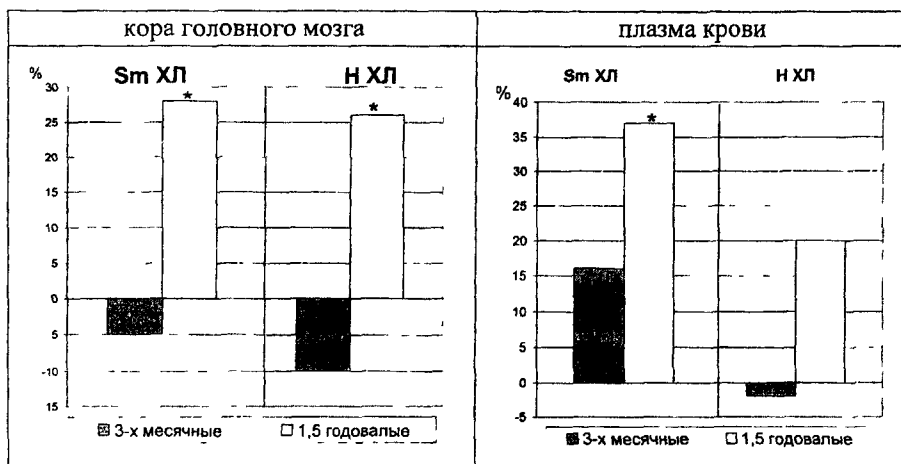


Рис. 11. Влияние введения ГВС-111 перед физической нагрузкой на показатели H_2O_2 -индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции (* - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

7. Введение ГВС-111 препятствовало стресс-индуцированному накоплению МДА в ткани коры головного мозга 3-х месячных животных, в отличие от 1,5 годовалых (рис. 12). Содержание ВЭГ при физической нагрузке на фоне инъекции ГВС-111 практически восстанавливалось до уровня контрольных значений у 3-х месячных крыс, а у 1,5 годовалых крыс уровень ВЭГ оставался повышенным, несмотря на более значительную активацию компонентов антиоксидантной защиты (рис. 13).

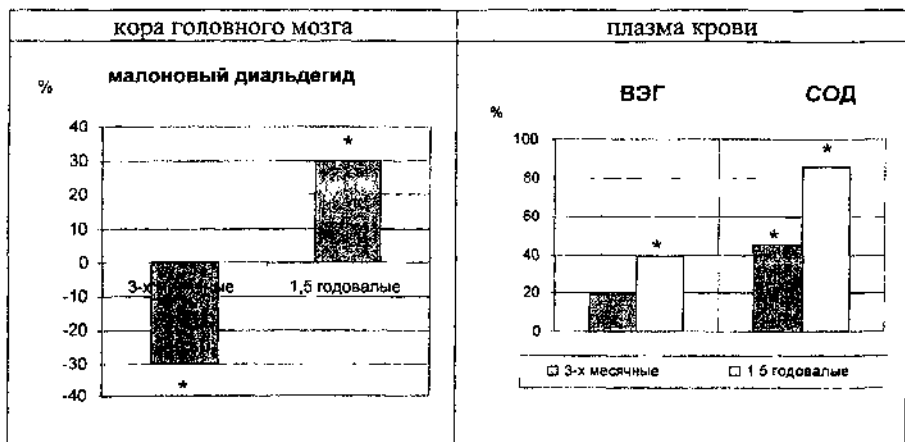


Рис. 12. Влияние ГВС-111 после физической нагрузки на интенсивность ПОЛ у крыс разного возраста (в % от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

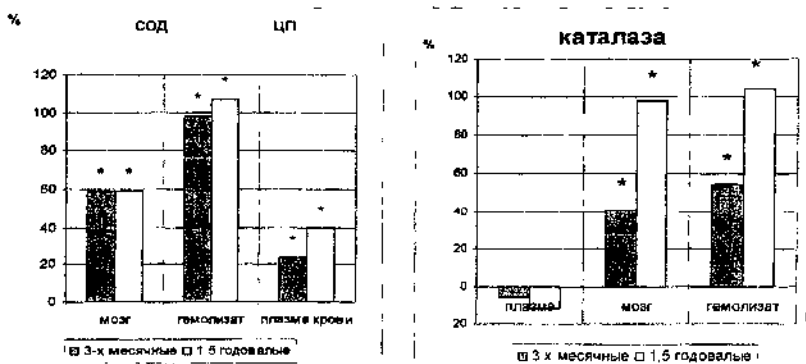


Рис. 13. Влияние ГВС-111 при физической нагрузке на активность антиоксидантной системы крыс разного возраста (в % от контроля, * - достоверность отличий по сравнению с уровнем контроля).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что эффекты ГВС-111 связаны с расширением адаптивных возможностей организма и его стресспротекторным действием. Это наиболее наглядно проявляется в экспериментах на 3-х месячных животных. Полученные данные могут иметь важное значение при профилактике преждевременного старения, так как обусловленное введением ГВС-111 снижение поведенческих проявлений тревожности может способствовать замедлению старения.

ВЫВОДЫ

1. Введение ГВС-111 уменьшает поведенческие проявления тревожности у интактных и находящихся в условиях стрессорной физической нагрузки 3-месячных и 1,5-годовалых крыс и достоверно повышает соотношение продолжительности целенаправленных форм поведения к нецеленаправленным, что является показателем адаптационных способностей организма.
2. Анализ баланса моноаминов в плазме крови и соотношение компонентов лейкоцитарной формулы крови при введении ГВС-111 выявил развитие разных стратегий адаптации к действию физической нагрузки у 3-х месячных и 1,5-годовалых крыс. Гормональный тип активации симпатoadреналовой системы у 3-х месячных животных указывает на формирование более эффективной адаптационной реакции по сравнению с 1,5-годовалыми крысами, у которых отмечалась активация симпатoadреналовой системы по медиаторному пути, более характерному для перехода стресс-реакции в фазу истощения.
3. Изменение содержания моноаминов в головном мозге, ограничение интенсивности накопления продуктов СРО и активация компонентов антиоксидантной защиты в мозге и крови в условиях введения ноотропного дипептида ГВС-111 влияет на сдвиг уровня тревожности и оптимизирует процесс развития адаптационной реакции животных с низкой устойчивостью к внешним неблагоприятным воздействиям, что в конечном итоге препятствует их ускоренному старению.
4. Эффекты ГВС-111, связанные с расширением адаптивных возможностей организма и его стресспротекторным действием, наиболее наглядно проявились в экспериментах на 3-х месячных животных. Полученные данные могут иметь важное значение при использовании пептидных препаратов в профилактике преждевременного старения у особей с избыточно высоким уровнем тревожности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Антиоксидантный механизм влияния цитомединов и пирацетама на скорость спонтанной деградации изолированных нейронов речного рака / А.В. Лысенко, Е.В. Моргуль, Л.В. Фатеева // Матер.1-ой межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Ростов-н/Дону: РГМУ, 2002. –С. 50.
 2. Влияние ноотропа ГВС-111 на поведение крыс/ А.М. Менджеричкий, А.В. Лысенко, Е.В. Моргуль, Р.У. Островская// Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, №8, Т.30, 2004. – С. 25.
 3. Возрастные особенности влияния физической нагрузки на развитие адаптационных реакций крыс с высоким уровнем тревожности/ А.В. Лысенко, Р.Г. Шейхова, Т.Н. Руденко, Е.В. Моргуль, Л.Г. Менджеричкая // Известия высших учебных заведений «Северо-Кавказский регион». Естественные науки (приложение), - №7, 2005. -С. 30-39.
 4. Краснова Н.А. Механизмы «преадаптивного» действия коротких пептидов у крыс разного возраста / Н.А. Краснова, Е.В. Моргуль// Тез. докл. 2-ой межвузовской международной конференции молодых ученых «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Ростов-на-Дону: РГМУ, 2003. –С. 60-61.
 5. Механизмы антистрессорных и геропротекторных эффектов нейропептидов / А.В. Лысенко, Е.В. Моргуль, Л.В. Фатеева, Н.Н. Килинкарва // Наука и образование. - № 3. - 2002. -С. 183-196.
 6. Моргуль Е.В. Изучение влияния ноотропа ГВС-111 на регуляцию адаптивного поведения /Е.В. Моргуль// Труды 3-ей межвузовской международной конференции молодых ученых «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Ростов-на-Дону: РГМУ, 2004. –С. 47-48.
 7. Моргуль Е.В. Влияние физической нагрузки на поведение крыс / Е.В. Моргуль // Вестник молодых ученых (приложение к серии науки о жизни). Всероссийская конференция молодых исследователей «Физиология и медицина». Санкт-Петербург, 2005. -С. 77.
 8. Моргуль Е.В. Влияние ГВС-111 на основные формы поведения в цикле бодрствование–сон у 16-ти месячных крыс в нормальных физиологических условиях/ Е.В. Моргуль // Труды 4-ой межвузовской международной конференции молодых ученых «Обмен веществ при адаптации и повреждении». Ростов-на-Дону: РГМУ, 2005. –С. 114-117.
 9. Моргуль Е.В. Влияние физической нагрузки на процессы перекисного окисления липидов у крыс разного возраста/ Е.В. Моргуль // Тезисы студенческой конференции РГПУ, Ч.2, 2005. — С. 201.
 10. Нейромедиаторы в механизмах развития адаптивного поведения при введении ГВС-111/ А.М. Менджеричкий, Н.К. Елфимова, Р.У. Островская, А.В. Лысенко, Е.В. Моргуль// Нейрохимия, №2, Т. 21,. 2004. —С. 138-146.
- Старение организма: механизмы и коррекция / Е.В. Моргуль, Л.В.Фатеева, Н.Н. Килинкарва, А.В. Лысенко// Наука и образование. - № 3. - 2002. -С. 177-183.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЭГ** – внеэритроцитарный гемоглобин
ДА – дофамин
МДА – малоновый диальдегид
НА – норадреналин
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СОД – супероксиддисмутазы
СПА – суммарная пероксидазная активность
ЦНС – центральная нервная система
ЦП – церулоплазмин
Н ХЛ – высота быстрой вспышки хемилюминесценции
Sm ХЛ – светосумма хемилюминесценции
R1 – поведенческий сон
R2 – горизонтальная локомоторная активность
R3 – вертикальная локомоторная активность
R4 – питьевое поведение
R5 – пищевое поведение
R6 – мелкая двигательная активность
R7 – груминг
R8 – релаксированное бодрствование

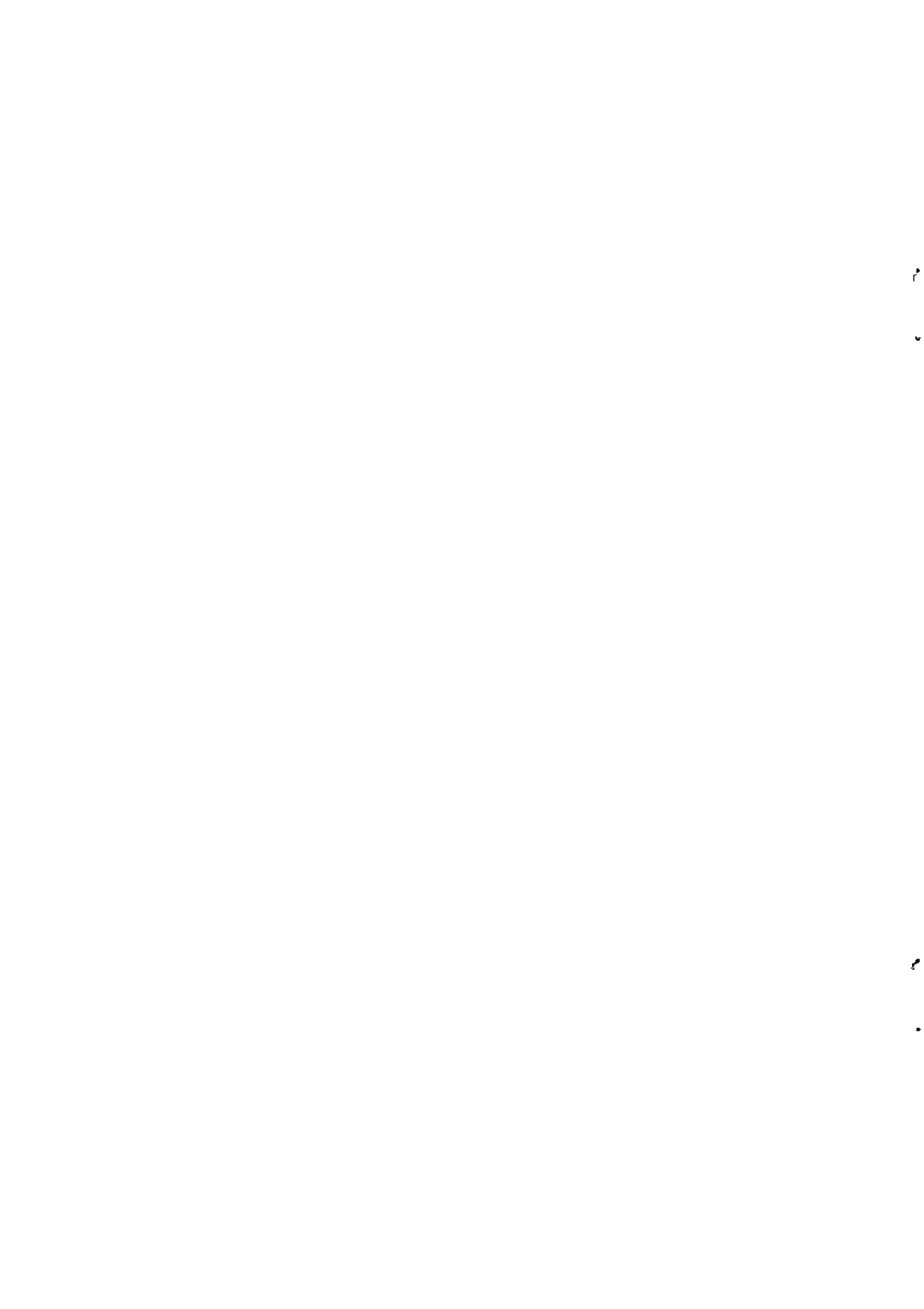
МОРГУЛЬ Е.В. ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ СТРЕССПРОТЕКТОРНОГОДЕЙСТВИЯ
НООТРОПНОГО ДИПЕПТИДА У КРЫС ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ
// Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.53. – СПб., 2006. – 20 с.

Подписано в печать 15.05.2006 Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 5Э .

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательства СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
Издательство СПбГЭТУ «ЛЭТИ»
197376, С.-Петербург, ул. Проф. Попова, 5



1

2

3

4

5

6

14922

14922