

КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ОКТАРФИНА

Ю. Н. Некрасова, Е. В. Наволоцкая

Филиал Института биоорганической химии
имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Пушкино
nekr-jul@mail.ru

Пептидный гормон β -эндорфин наиболее активный и полифункциональный представитель семейства опиоидных пептидов [1]. Показано, что он преимущественно взаимодействует с μ - и δ -опиоидными рецепторами [2], по отдельным данным β -эндорфин также способен связываться с κ -опиоидными рецепторами [3]. В 1979 г. на клетках культуры лимфоцитов человека был открыт рецептор, который связывает β -эндорфин и оказывается нечувствительным к антагонисту опиоидных рецепторов — налоксону. Данный тип рецептора также не связывает циклазоцин, морфин, [Met⁵]энкефалин, [Leu⁵]энкефалин, α -эндорфин, β -липотропин (β -LPH), α -меланоцит-стимулирующий гормон, кортикотропин, инсулин и глюкагон. На основании полученных данных обнаруженный тип рецептора получил название неопиоидный рецептор β -эндорфина [4].

Мы определили участок в молекуле β -эндорфина, ответственный за связывание с неопиоидным рецептором: им оказался фрагмент 12–19 (TPLVTLFK) [5]. Был синтезирован пептид (авторское название — октарфин), соответствующий этой последовательности. Предыдущие исследования показали, что меченный тритием октарфин (³H)октарфина, удельная активность 28 Ки/моль) с высоким сродством ($K_d = 2,3 \pm 0,2$ нМ) и специфичностью связывается с неопиоидным рецептором β -эндорфина перитонеальных макрофагов мыши. Октарфин при концентрации 1–10 нМ увеличивал адгезию и распластывание перитонеальных макрофагов, а также их способность переваривать бактерии вирулентного штамма *Salmonella typhimurium* 415 *in vitro*; внутрибрюшинное введение пептида приводило к возрастанию активности перитонеальных макрофагов, а также Т- и В-лимфоцитов селезенки [6].

Недавно удалось установить, что [³H]октарфин с высоким сродством ($K_{d1} = 1,8 \pm 0,2$ нМ) и специфичностью связывается с неопиоидным рецептором β -эндорфина мембран миокарда крысы. Спустя 24 часа после экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) аффинность связывания

[³H]октарфина с рецептором снижалась ($K_{d2} = 3,6 \pm 0,3$ нМ). Частичное восстановление способности рецептора связывать [³H]октарфин ($K_{d3} = 2,2 \pm 0,3$ нМ) наблюдалось при интраназальном введении крысам немеченого октарфина в дозе 20 мкг/кг сразу после инфаркта.

В последующих экспериментах было показано, что интраназальное введение октарфина в дозах 2 и 20 мкг/кг один раз в сутки в течение семи дней после ЭИМ приводит к нормализации электрокардиографических показателей у крыс. В опытных группах животных на 3 сутки после ЭИМ наблюдается сокращение депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в 1,5 и 1,9 раза, по сравнению с контрольными животными. У крыс с курсовым введением октарфина в дозе 2 мкг/кг не изменяется величина депрессии сегмента ST, у крыс с курсовым введением октарфина в дозе 20 мкг/кг этот показатель в 5,4 раз менее выражен, чем у контрольных животных на 7 сутки после ЭИМ. К тому же октарфин препятствует удлинению сегмента PQ и увеличивает амплитуду зубцов R и T на ЭКГ.

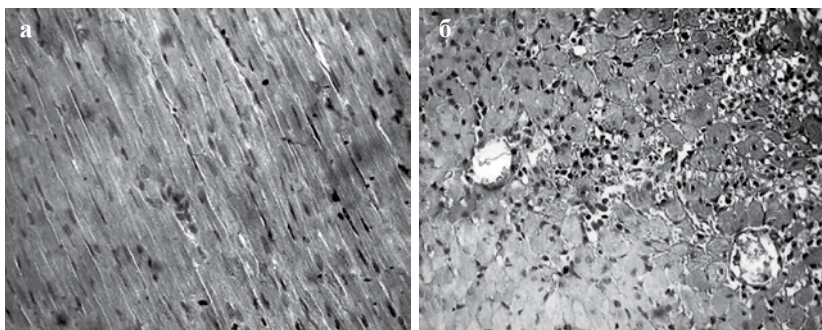


Рис. 1. Гистологическая картина миокарда левого желудочка сердца крысы через трое (а) и семь суток (б) после ЭИМ. Окраска по Ван Гизону, увеличение 40×7

Показано, что октарфин нормализует биохимические показатели крыс в постинфарктный период: достоверно снижает активность аспарагиновой трансминазы, кислой фосфатазы, лактатдегидрогеназы в крови; нормализует относительную массу сердца, а также содержание молочной кислоты [6] и малонового диальдегила и увеличивает содержание гликогена [7] и АТФ в миокарде.

Результаты гистологических исследований указывают на способность октарфина нормализовать морфометрические показатели. У крыс с курсовым введением октарфина в дозах 2 и 20 мкг/кг через 24 ч после

ЭИМ общее расстройство кровообращения миокарда левого желудочка сердца было менее выражено по сравнению с контрольными животными. В участке ишемии наблюдалась эозинофилия мышечных волокон и небольшой отек. Размеры очага некроза были значительно меньше, чем у контрольных крыс. На рис. 1а различима поперечная исчерченность миофибрилл. Лейкоцитарная инфильтрация вокруг очага некроза слабо выражена. Интерстициальный отек вне зоны ишемии отсутствует. На седьмые сутки на месте некротизированных волокон наблюдалась пролиферативная реакция стромы с большим количеством клеток фибробластического ряда (рис. 1б). Размеры участка пролиферации были меньше, по сравнению с контролем.

Таким образом, октарфин обладает выраженным противоишемическим (улучшает коронарный кровоток и увеличивает сократительную активность миокарда) и кардиопротективным действием (снижает интенсивность цитолиза миокарда, интенсивность перекисного окисления липидов, способствует повышению уровня антиоксидантной защиты). Полученные результаты свидетельствуют об участии неопиоидного рецептора β -эндорфина и его агониста синтетического пептида октарфина в регуляции функций миокарда.

Литература

1. *Черешнев В. А., Гейн С. В.* Бета-эндорфин — эндогенный регулятор иммунных процессов // Рос. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2009. Т. 95, № 12. С. 1279–1290.
2. *Li C. H.* beta-endorphin // Cell. 1982. V. 31, № 2. P. 504–505.
3. *Tseng L. F., Henneberry B., Collins K. A.* The antinociception induced by beta-endorphin administered intrathecally is mediated by the activation of mu- and kappa-opioid receptors in the rat // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1995. V. 351, № 5. P. 464–468.
4. *Hazum E., Chang K. J., Cuatrecasas P.* Specific nonopiate receptors for beta-endorphin // Science. 1979. V. 205, № 4410. P. 1033–1035.
5. *Navolotskaya E. V., Kovalitskaya Y. A., Zolotarev Y. A., Sadovnikov V. B.* Binding of synthetic fragments of beta-endorphin to nonopioid beta-endorphin receptor // J. Pept. Sci. 2008. V. 14, № 10. P. 1121–1128.
6. *Некрасова Ю. Н., Садовников В. Б., Золотарев Ю. А., Наволоцкая Е. В.* Свойства и механизм действия синтетического пептида октарфина // Биоорг. Химия. 2010. Т. 36, № 4. С. 638–645.
7. *Pryce J. D.* A modification of the Barker-Summerson method for the determination of lactic acid // Analyst. 1969. V. 94. № 1125. P. 1151–1152.
8. *Тузц Н. У.* Клиническая оценка лабораторных тестов. М. : Медицина, 1986. 432 с.

THE CARDIOPTOECTIVE ACTION
OF THE SYNTETHIC PEPTIDE OCTARPHIN

Yu. N. Nekrasova, E. V. Navolotskaya
The Branch of Federal

Summary. The synthetic peptide octarphin (TPLVTLFK) is a ligand of nonopioid beta-endorphin receptor of rat myocardium membranes. It was shown that intranasal injection of octarphin at the doses of 2–20 µg/kg once a day by course of 7 days after experimental myocardial infarction influences pronounced anti ischemic and cardioprotective actions.

**ОЦЕНКА РЕАКЦИИ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ НА ВВЕДЕНИЕ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЖЕЛЕЗО-УГЛЕРОДНЫХ
НАНОЧАСТИЦ**

И. М. Петрова, О. С. Арташян

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина;
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

marygane6@mail.ru

Наночастицы — потенциальный терапевтический агент при многих заболеваниях, но наибольший интерес вызывает их применение в диагностике и лечении опухолевых заболеваний. Известно, что за поступлением наночастиц в организм следует их быстрая элиминация из кровяного русла вследствие распознавания мононуклеарной фагоцитарной системой, и на первом месте по количеству захваченных частиц стоит печень. Доказательства преимущественного накопления наночастиц в печени, содержащей большое количество макрофагальных элементов – клеток Купфера, можно найти в многочисленных работах [1, 2, 3, 4].

Цель: оценить реакцию клеток печени на введение функционализированных железо-углеродных наночастиц.

В эксперименте использовали белых лабораторных мышей, всего было сформировано 4 опытные группы (по 5 животных в каждой), которым однократно вводили суспензии с наночастицами (в физиологическом растворе) в хвостовую вену, в разных концентрациях: 1 мг/мл и 20 мг/мл; объем инъекции составлял 0,5 мл. Животных выводили из эксперимента через 1 и 30 сутки после введения наноразмерных частиц. Использовали