

РЕГУЛЯЦИЯ β -ЭНДОРФИНОМ И ДИНОРФИНОМ А СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ МЫШЕЙ ПРИ СТРЕССЕ

© 2019 г. С. В. Гейн^{1,2*}

*E-mail: gein@iegm.ru

¹ФГБУН Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, Россия;

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Поступила: 25.02.2019. Принята: 12.03.2019

На фоне 2 ч иммобилизационного стресса наблюдалось снижение продукции АФК и IL-1 β клетками перитонеальной полости мышей. Предварительное введение животным β -эндорфина или динорфина А модулировало эффекты стресса.

Ключевые слова: стресс, β -эндорфин, IL-1 β , IL-10, клетки перитонеальной полости, активные формы кислорода

DOI: 10.31857/S102872210006717-3

Адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева 13. «Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, лаборатория биохимии развития микроорганизмов. Гейн Сергей Владимирович. Тел./факс: (8342) 2108759 (сл.), 8-902-831-77-05 (моб.). E-mail: gein@iegm.ru.

Авторы:

Гейн С. В., д.м.н., заместитель директора по научной работе «ИЭГМ УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия; профессор кафедры микробиологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, Россия.

Опиоидные пептиды обеспечивают тесное взаимодействие между нервной и иммунной системой при стрессе [1]. Клетки врожденного иммунитета – одна из мишеней эндогенных опиоидов, которые модулируют цитокиновую секрецию, бактерицидный потенциал и процессы хемотаксиса [2]. Наши предыдущие результаты показали, что введение мышам β -эндорфина в широком диапазоне доз приводило к стимуляции секреции активных форм кислорода, при этом продукция перитонеальными фагоцитами таких цитокинов, как IL-1 β и IL-10 значительно снижалась под воздействием пептида [3].

Цель работы – изучение влияния β -эндорфина и динорфина А на стресс-индуцированную продукцию активных форм кислорода (АФК) и IL-1 β стимулированными и нестиму-

лированными перитонеальными лейкоцитами мыши *in vivo*.

Исследования были выполнены на белых беспородных мышах средней массой 25–33 г, которых содержали в условиях лабораторного вивария. Все эксперименты были проведены в соответствии с действующими рекомендациями и этическими нормами. β -эндорфин (Skytek laboratories, США) вводили однократно внутривентриально в объеме 150 мкл в дозах 100, 0.0005 мкг/кг, динорфин А 1–17 (Sigma) в дозах 1 и 0.0001 мкг/кг за 1 ч до 2 ч иммобилизации, животные контрольной группы получали физиологический раствор в аналогичном объеме. Иммобилизацию проводили в течение 2 часов, фиксируя мышью за конечности на жесткой поверхности, в положении лежа на спине. После иммобилизации всех животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Продукцию АФК перитонеальными лейкоцитами оценивали с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Количественное определение IL-1 β в супернатантах клеточных культур проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментных тест-систем для мышей по методике, предложенной производителем («R&D», США). Полученный материал обрабатывали с помощью двухфактор-

ного дисперсионного анализа для непарных данных и LSD-критерия для post-hoc сравнения.

Установлено, что двухчасовой иммобилизационный стресс статистически значимо снижал спонтанную продукцию АФК лейкоцитами перитонеального смыва. Введение мышам β -эндорфина в дозе 100 мкг/кг перед иммобилизацией приводило к стимуляции секреции АФК по сравнению с животными контрольной группы. В то же время предварительное введение животным пептида в дозе 0,0005 мкг/кг с последующей иммобилизацией уровни АФК достоверно не изменяло. Изолированное введение мышам β -эндорфина в дозе 100 мкг/кг эффектов не оказывало, в то время как изолированное введение пептида в дозе 0,0005 мкг/кг приводило к выраженной стимуляции спонтанной продукции АФК по сравнению с контрольной группой в течение всего периода наблюдений. В стимулированных зимозаном культурах у мышей, подвергнутых иммобилизации, секреция АФК также снижалась. Введение животным β -эндорфина в дозе 100 мкг/кг эффекты стресса не модифицировало, а введение пептида в дозе 0,0005 мкг/кг перед стрессом приводило к усилению продукции АФК. Динорфин А нивелировал стресс-индуцированное угнетение респираторного взрыва в спонтанных и индуцированных культурах, помимо этого, изолированное введение животным пептида в низкой дозе 0,0001 мкг/кг усиливало продукцию АФК в зимозан-индуцированных пробах.

Спонтанная и стимулированная секреция IL-1 β клетками перитонеального смыва на фоне стресса статистически значимо снижалась. Предварительное введение β -эндорфина перед иммобилизацией в дозе 100 мкг/кг эффект стресса нивелировало, в то время как введение низкой дозы β -эндорфина (0,0005 мкг/кг) — приводило к еще более выраженному снижению уровней IL-1 β . На фоне введения динорфина А уровни

спонтанной продукции IL-1 β оставались низкими по отношению к животным контрольной группы, и от группы животных, подвергнутых стрессу, статистически значимых отличий не выявлено. В стимулированных культурах выраженных эффектов динорфин А не оказывал.

Таким образом, опиоидные пептиды модулируют эффекты стрессового фактора, однако направленность воздействия зависит от вводимой дозы пептида и наличия дополнительного активационного стимула. Наиболее выраженный эффект оказывала физиологическая доза β -эндорфина 0,0005 мкг/кг, что может объясняться особенностями взаимодействия пептида с опиоидными рецепторами различных типов [3], а также регуляцией β -эндорфином секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной оси при стрессе [4, 5].

Работа выполнена в рамках государственного задания, номер государственной регистрации темы № 01201353248.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bodnar R. Endogenous opiates and behavior: 2014 // *Peptides*. 2016. 75. 18–70.
2. Гейн С. В., Баева Т. А. Биохимия. 2011. 76(3). 379–390. [Gein S. V., Baeva T. A. Endogenous opioid peptides in regulation of innate immunity cells function. *Biochemistry (Mosc)*. 2011. 76(3). 309–19.]
3. Гейн С. В., Баева Т. А., Небогатиков В. О. // Доклады Академии наук. 2016. 469(6). 749–752. [Gein S. V., Baeva T. A., Nebogatikov V. O. Effects of β -endorphin on the production of reactive oxygen species, IL-1 β , TNF- α , and IL-10 by murine peritoneal macrophages *in vivo*. *Dokl. Biol. Sci.* 2016. 469(1). 202–205].
4. O'Connor T. M., O'Halloran D. J., Shanahan F. The stress response and the hypothalamic- pituitary- adrenal axis: from molecule to melancholia. *Oxford J. Medicine*. 2000. 93. 323–333.
5. Bilkei-Gorzo A., Racz I., Michel K., Mauer D., Zimmer A., Klingmüller D., Zimmer A. Control of hormonal stress reactivity by the endogenous opioid system. *Psychoneuroendocrinology*. 2008. 33. 425–436.

β-ENDORPHIN REGULATION OF SECRETORY ACTIVITY OF PERITONEAL CAVITY CELLS IN MICE UNDER STRESS CONDITION

© 2019 S. V. Gein^{1,2*}

*E-mail: gein@iegm.ru

¹*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;*

²*Perm State Research University, Perm, Russia*

Received: 25.02.2019. **Accepted:** 12.03.2019

It was found that the 2-h immobilization stress reduced the secretion of reactive oxygen species (ROS) and IL-1β by cells of the peritoneal cavity of mice. The introduction to mice of β-endorphin at doses of 100 and 0.0005 μg / kg before immobilization modulated the effects of stress.

Key words: stress, β-endorphin, IL-1β, IL-10, peritoneal cavity cells, reactive oxygen species

Author:

Gein S. V., doctor of medicine, deputy director for research Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia; professor Department of microbiology and immunology Perm State Research University, Perm, Russia.