

ТАУРИН: СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Т.В. Звягинцева, Л.Т. Киричек, А.С. Кратенко,
В.В. Суханов, А.А. Попов*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние таурина (20 мг/кг) на функциональное состояние ЦНС, частоту сердечных сокращений, интегральные и гормонально-метаболические показатели эмоционального стресса «конфликт афферентных раздражений». Установлено, что таурин в условиях эмоционально-стрессового воздействия предотвращает возникновение нарушений со стороны ЦНС по данным суммационно-порогового показателя и исследований в «открытом поле», нормализует трофику слизистой оболочки желудка, коэффициент массы тимуса, содержание витамина С и 11-ОКС в надпочечниках, способствует снижению ТБК-активных продуктов и ДК в плазме крови, а также препятствует развитию стрессовой тахикардии. Полученные результаты позволяют предположить наличие у таурина многокомпонентного механизма стресс-защитного действия.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, таурин, антистрессовое действие.

По данным многочисленных исследований, возникновению большинства патологических процессов сопутствует состояние стресса [1]. В связи с этим проблема фармакологической коррекции стрессовых состояний признана одним из актуальных направлений экспериментальной и клинической медицины.

Особенно важным представляется усиление естественных физиологических мер защиты от стресса, то есть применение в качестве стресс-протекторов природных соединений, обладающих многокомпонентным механизмом антистрессового действия и минимальными побочными эффектами. К таким соединениям относятся препараты ГАМК, энкефалины, аминокислоты и их производные – триптофан, глицин, мелатонин, которые широко изучаются как антистрессовые препараты [2, 3].

Дериват цистеина таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) представляет особый интерес, так как обладает многонаправленным специфическим биологическим действием, до настоящего времени полностью не изученным [4]. Концентрация таурина в коре мозга, мозжечке, полосатом теле достаточно высока. Результаты исследований свидетельствуют о возможной роли таурина как синаптического медиатора торможения. Введение таурина восстанавливает уровень биоэлектрической активности в эпилептическом очаге. Таурин является антагонистом глутамата и аспартата, модулирует высвобождение ГАМК и глицина из нервных окончаний, при ионофоретическом введении оказывает мощный тормозящий эффект в различных отделах ЦНС [4, 5]. Кроме того, таурин связан с

регуляцией транспорта кальция в нервной ткани. Достаточно отчетливо выражены физиологические и фармакологические эффекты таурина в отношении сердца. При сердечной недостаточности уровень таурина в сердце удваивается и значительно снижается при инфаркте миокарда. Изучены кардиотоническое и антигипертензивное действие таурина (комбинированный препарат «Кратал») [6]. Клиническими исследованиями выявлены кардиопротекторные свойства препарата «Тауфон» (Россия) при интоксикации гликозидами и антагонистами кальция [7].

В геронтопсихиатрической практике таурин успешно применяется при атрофических и сосудистых заболеваниях головного мозга, где он проявляет положительное действие в виде улучшения памяти, речи, продуктивной умственной деятельности, восстановления утраченных навыков [8].

Биологические эффекты таурина не ограничиваются его участием в функционировании ЦНС и исполнительных органов. Имеются сведения о его возможном иммуномодулирующем действии в эксперименте: таурин улучшает рост культуральных лимфоцитов [9], его производное Тау-15 обладает способностью снижать уровень интерлейкина-1 в плазме [10].

Информативными в плане изучения механизма действия таурина являются исследования, свидетельствующие о его антиоксидантном действии. Таурин обладает способностью связывать свободные радикалы, в частности, перехватывать анионы гипохлорной кислоты, препятствовать острому поражению легких окислами азота [9], что позволяет считать его осморегулятором.

Таким образом, исходя из описанных в литературе свойств, таурин можно считать одним из возможных звеньев стресс-лимитирующей системы организма.

Целью данной работы было изучение антистрессового действия таурина, а также его церебро- и кардиопротекторных свойств в условиях экспериментального эмоционального стресса.

Материал и методы. Работа выполнена на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола массой 180–230 г. Моделью эмоционального стресса был «конфликт афферентных раздражений» [11] по 2 часа в течение двух дней. Исследования выполнялись сразу после окончания эмоционально-стрессового воздействия. О функциональном состоянии ЦНС судили по данным суммационно-порогового показателя (СПП) [12] и эмоционально-поведенческих реакций в «открытом поле» [13]. В качестве интегральных показателей стресса использовали коэффициенты массы тимуса, селезенки и надпочечников и индекс Паулса, отражающий выраженность трофических нарушений слизистой оболочки желудка. Показателями гормонально-метаболических изменений служили содержание витамина С в надпочечниках и уровень 11-ОКС в надпочечниках и плазме крови [14, 15]. Влияние таурина на перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по изменению уровня продуктов конъюгации с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АК) и диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови [16]. Биоэлектри-

ческую активность миокарда регистрировали на ЭКГ во 2-м стандартном отведении.

Фармакологическим объектом исследования был препарат «Тауфон» (производства ГПОЗ ГНЦЛС, Харьков), который вводили однократно в желудок в виде раствора в дозе 20 мг/кг за 1 ч до воспроизведения эмоционального стресса. Полученные результаты обработали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Моделирование эмоционального стресса у крыс привело к значительным изменениям функционального состояния ЦНС, свидетельствующим о преимуществе процессов торможения горизонтальной и вертикальной активности, поисковой реакции, по данным «открытого поля», а также по данным СПП (табл. 1).

Со стороны интегральных показателей состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) выявлены снижение массы тимуса и тенденция к снижению массы селезенки. Показательными были трофические изменения в слизистой оболочке желудка стрессированных животных: гиперемия и отек тканей сопровождалась многочисленными кровоизлияниями и изъязвлениями, что отражено в индексе Паулса (табл. 2).

Стрессовые изменения уровня 11-ОКС и витамина С в надпочечниках характеризовались увеличением содержания кортикостероидов и снижением – аскорбиновой кислоты, что отражает повышение функциональной активности коры надпочечников при стрессе (табл. 3).

Таблица 1. Изменение функционального состояния ЦНС крыс в условиях эмоционального стресса и при введении таурина ($M \pm m$) ($n=6$)

Эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле»	Контроль	Эмоциональный стресс	Таурин + эмоциональный стресс
СПП	4,5±0,5	5,9±0,5*	4,7±0,5 [#]
Количество:			
пересеченных квадратов	36,0±6,4	9,0±2,6*	20,2±3,6* [#]
вставаний	3,3±0,5	1,3±0,2*	2,3±0,3* [#]
обследований	0,80±0,09	0,50±0,06*	0,50±0,06*
умываний	3,5±0,4	2,7±0,3*	2,7±0,2*
уринаций	1,0±0,2	0,30±0,04*	0,8±0,1 [#]

Примечание. $p < 0,05$; * в сравнении с контролем, [#] в сравнении со стрессом. Здесь и в табл. 2, 3.

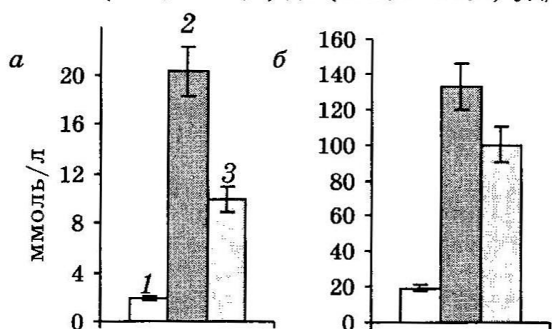
Таблица 2. Интегральные показатели состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы крыс в условиях эмоционального стресса и при введении таурина ($M \pm m$) ($n=6$)

Показатель	Контроль	Эмоциональный стресс	Таурин + эмоциональный стресс
Индекс Паулса	0	0,65*	0,1* [#]
Коэффициент массы, %:			
надпочечника	0,01±0,001	0,0080±0,0009	0,0070±0,0007
тимуса	0,080±0,008	0,063±0,005*	0,092±0,008 [#]
селезенки	0,39±0,04	0,36±0,04	0,35±0,03

Таблиця 3. Функціональне состояние надпочечников крыс в условиях эмоционального стресса и при введении таурина ($M \pm m$) ($n=6$)

Содержание	Контроль	Эмоциональный стресс	Таурин + эмоциональный стресс
В плазме крови 11-ОКС, мг %	36,4±0,8	33,0±1,2	40,1±2,3
В надпочечниках:			
витамина С, мг %	318,0±7,3	275,0±45,4*	382,0±32,3 [#]
11-ОКС, мкг/г ткани	19,3±2,1	40,1±8,1*	16,2±0,26* [#]

Экспериментальный эмоциональный стресс активизирует процессы ПОЛ, о чем свидетельствует повышение уровня ТБК-АК и ДК в плазме крови (рисунок), а также увеличивает ЧСС с (312,0±40,0) до (428,0±54,2) уд/мин.



Изменение уровня ТБК-активных продуктов (а) и диеновых конъюгат (б) в плазме крови крыс:

1 – интактные; 2 – эмоциональный стресс;
3 – таурин + эмоциональный стресс

Применение таурина в условиях стресса препятствует развитию большинства указанных изменений. В частности, по данным теста «открытое поле» нормализуются показатель «количество пересеченных квадратов», число вставаний, уринаций, а также данные СПП (см. табл. 1). Введение таурина статистически достоверно нормализует коэффициент массы тимуса и улучшает трофику слизистой оболочки желудка (отсутствие язв), что свидетельствует о стресс-протекторном действии препарата (табл. 2). Практически на уровне контроля сохраняются показатели содержания 11-ОКС и витамина С в надпочечниках при введении таурина в условиях эмоционального стресса (табл. 3), что согласуется с выявленным нами стресс-защитным действием препарата по интегральным показателям. Применение таурина перед стрессовым воздействием не способствует сохранению продуктов ПОЛ на уровне контроля, однако достоверно снижает их содержание в плазме крови по сравнению с таковым при стрессе (рисунок). Кроме того, таурин уменьшает ЧСС в условиях стресса с (428,0±54,2) до (331,0±45,6) уд/мин, что свидетельствует об антиаритмическом действии препарата.

Обсуждение результатов. Полученные нами результаты позволяют предположить наличие у таурина многокомпонентного механизма стресс-защитного действия. По-

димому, таурин, являясь тормозным нейромедиатором, реализует антистрессовое действие на уровне ЦНС по принципу «модуляция торможения», что приводит к сохранению эмоционально-поведенческих реакций животных. Это в определенной степени согласуется с данными литературы о способности таурина тормозить, например, высвобождение ГАМК и глицина из срезов головного мозга [5]. Кроме того, таурин ослабляет стрессовое напряжение ГНС, о чем свидетельствует снижение синтеза 11-ОКС в надпочечниках, и, как следствие, препятствует инволюции тимуса и развитию трофических поражений слизистой оболочки желудка. Снижение массы тимуса в условиях стресса связано с миграцией лимфоцитов в костный мозг и, по последним данным, с процессом апоптоза, который индуцируется кортикостероидами [17]. Трофические изменения слизистой оболочки желудка при стрессе также в значительной степени обусловлены действием кортикостероидов (снижение синтеза простагландинов). Полученные данные об уменьшении уровня продуктов ПОЛ в плазме крови под действием таурина в условиях стресса в целом соответствуют представлению многих исследователей о препарате как об эффективном антиоксиданте. В связи с этим антиоксидантное действие таурина можно считать одним из его механизмов защиты организма от стресса. Способность препарата захватывать свободные радикалы и стабилизировать клеточные мембраны позволяет обосновать механизм его кардиопротекторного действия. Полученные нами данные свидетельствуют о предотвращении таурином развития стрессовых нарушений ритма сердца. Наличие антиаритмического и кардиотонического эффекта у препарата подтверждено не только в эксперименте, но и в клинике [6, 7].

Выводы

1. Введение таурина (Тауфон, 20 мг/кг однократно в желудок, за 1 ч до вызывания стресса) предотвращает возникновение обусловленных эмоциональным стрессом изменений функционального состояния ЦНС, ослабляет стрессовое напряжение гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется в нормализации интегральных и гормонально-метаболических показателей стресса, а также оказывает антиоксидантное и кардиопротекторное действие.

Литература

1. *Никонов В.В.* Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. Харьков: Консул, 2002. 240 с.
2. *Арушанян Э.Б.* Мелатонин: некоторые итоги и перспективы изучения. Эксперим. и клин. фармакология 1999; 2 (62): 73–74.
3. *Надирадзе З.О., Уманский В.Ю., Шмалько Ю.П., Гачечиладзе А.Г.* Влияние лей- и мет-энкефалинов на активность аденозиндезаминазы и 5-нуклеотидазы лимфоцитов в условиях стрессовой стимуляции метастазирования. Физиол. журн. 1991; 2 (37): 53–59.
4. *Chesney R.W.* Taurine: its biological role and clinical implications. Adv. Pediatr. 1985; 32: 1–42.
5. *Батуев А.С., Рябинская Е.А.* Влияние таурина на аудиогенные судорожные припадки у крыс. Докл. АН СССР 1976; 6: 18–23.
6. *Горчакова Н.А.* Препарат «Кратал» производства ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» на рынке Украины. Doctor 2002; 2: 77–78.
7. *Заволовская Л.И., Елизарова Е.П., Орлов В.А.* Клиническая эффективность тауфона в комбинированном лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения. Эксперим. и клин. фармакология 1995; 6 (58): 29–32.
8. *Оруджев Я.С., Ростовщиков В.В.* Применение медиаторных аминокислот (таурин) во внебольничной геронтологической практике. Соц. и клин. психиатр. 1998; 3: 78–81.
9. *Шейбак Л.Н., Нефедов Л.И.* Значение таурина для растущего организма. Рос. вестник перинатол. и педиатр. 1995; 5: 48–52.
10. *Sapronov N.S., Khnychenko L.K., Polevshikov A.V.* Effects of new taurine derivatives on primary immune response in rats. Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 2 (131): 142–144.
11. *Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М.* Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1973. 135 с.
12. *Сперанский С.В.* О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. Фармакол. и токсикол. 1965; 1: 123–124.
13. *Холл О.С. Цитир. по Д.А. Кулагину, В.К. Федорову.* Исследование эмоциональности у крыс линий Вистар и Крушинского-Молодкиной методом «открытое поле»: Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
14. *Birch R.W., Harris L.G., Roy S.N.* Microchemical method for determining hexuronic acid (vitamin C) content of food tuffs. Biochem. J. 1933; 2 (27): 590–594.
15. *Панков Ю.А., Усватова И.Я.* Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 1965: 137–145.
16. *Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г.* Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии. Лаб. дело 1983; 3: 25–28.
17. *Ярилин А.А.* Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме. Патол. физиол. и эксперим. терапия 1998; 2: 38–48.

ТАУРИН: СТРЕС-ПРОТЕКТОРНА ДІЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Г.С. Кратенко, В.В. Суханов, О.О. Попов

Досліджено вплив таурину (Тауфон 20 мг/кг) на функціональний стан ЦНС, частоту серцевих скорочень, інтегральні та гормонально-метаболическі показники емоційного стресу «конфлікт аферентних подразнень». Встановлено, що таурин за умов емоційно-стрессового впливу запобігає виникненню порушень з боку ЦНС за даними сумаційно-порогового показника та «відкритого поля», нормалізує трофіку слизової оболонки шлунка, коефіцієнти маси тимуса, вміст вітаміну С та 11-ОКС у надниркових залозах, сприяє зниженню ТБК-АК та ДК в плазмі крові, а також попереджає розвиток стресової тахікардії. Одержані результати дозволяють припустити наявність у таурину полікомпонентного механізму стрессозахисної дії.

Ключові слова: емоційний стрес, таурин, антистрессова дія.

TAURINE: STRESS-PROTECTIVE ACTION AT THE EXPERIMENT

T.V. Zvyagintseva, L.T. Kirichok, A.S. Kratenko, V.V. Suhanov, A.A. Popov

The influence of taurine (20 mg/kg) on CNS functional state heart-beat rate, integral and hormone-metabolic indexes of emotional stress of «conflict of afferental irritations» is devoted. It is established that taurine at conditions of emotional stress action to prevent appearances of CNS disturbances according to STI and «open-field» tests, to normalize stomach mucose membranes trophics, thymus mass coefficients, vitamin C and 11-HCS content in adrenal cortex. Taurine also decreases TBA-active products and DC in blood plasma and prevents from stress tachycardia development. The obtained results allow to presume taurine to possess multicomponent mechanism of stress-protective action.

Key words: emotional stress, taurine, antistress action.

Поступила 27.04.06