

**УРОВЕНЬ SCF ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ РАЗНОЙ
ИНТЕНСИВНОСТИ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ**

Альпидовская О. В.¹

¹ ФГБОУ «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»,
Чебоксары, Российская Федерация.

УРОВЕНЬ SCF ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ
LEVEL SCF DURING PHYSICAL EXERCISE AND AFTER ADMINISTRATION OF MELDONIUM
10.15789/1563-0625-LSD-3119

**LEVEL SCF DURING PHYSICAL ACTIVITIES OF VARIOUS
INTENSITIES AND AFTER ADMINISTRATION OF MELDONIUM**

Alpidovskaya O. V. ^a

^a FSBEI "Chuvash State University named after I. N. Ulyanov", Cheboksary,
Russian Federation.

Резюме

Регенераторные механизмы в печени при повреждении сопряжены с активацией цитокинов. SCF представляет собой важную систему передачи сигналов, помимо регулирования пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, SCF участвует в восстановлении печени и регенерации после его повреждения. В связи с этим, **цель исследования** - изучение уровня SCF в плазме крови и печени при физической нагрузке разной интенсивности и после приеме мельдония. Материал и методы исследования. Опыты проводились на самцах - крысах. Опыты проводились в два этапа. На первом этапе крысам давали нагрузку разной интенсивности: 1-я группа крыс выполняла легкую физическую нагрузку, 2-я группа - средней тяжести, 3-я группа выполняла тяжелую физическую нагрузку. Всего выполнено 10 сеансов водной нагрузки. Интактными животными были самцы - крысы половозрелого возраста, которым не проводили физическую нагрузку, количество животных соответствовало числу опытных. Концентрацию SCF (Rat Stem cell factor/mast cell growth factor) в плазме крови выявляли с помощью иммуноферментного анализа, уровень SCF в печени изучали методом иммуноферментного анализа.

В исследовании выявлено, что в интактной группе уровень SCF выше в ткани печени, чем в плазме крови. В первой группе животных отмечалось увеличение SCF в 1,5 раза в крови и снижение в печени по сравнению с интактной группой ($p<0,05$). Во второй группе показатель SCF в печени увеличился, а в крови произошло его снижение в 1,1 раза в сравнении с первой группой, но показатель оставался выше, чем у интактных животных в 1,4 раза ($p<0,05$). В третьей группе отмечалось снижение SCF как в крови, так и в печени в сравнении с интактными животными ($p<0,05$). После использования мельдония при физической нагрузке легкой и умеренной степени отмечено увеличение SCF в печени в 1,1 раза, при тяжелой в 1,4 раза в сравнении с опытными животными, не получавшими мельдоний. Таким образом, прием мельдония во время физической нагрузки различной интенсивности привел к значимому повышению концентрации SCF в ткани печени.

Ключевые слова: крысы, физическая нагрузка, печень, кровь, фактор стволовых клеток, мельдоний.

Abstract

Regenerative mechanisms in the liver during damage are associated with the activation of cytokines. SCF is an important signaling system; in addition to regulating the proliferation of hematopoietic stem cells, SCF is involved in liver restoration and regeneration after damage. In this regard, the aim of the study was to study the level of SCF in blood plasma and liver during physical activity of varying intensity and after taking meldonium. Material and methods of study. The experiments were conducted on male rats. The experiments were conducted in two stages. At the first stage, the rats were given loads of varying intensity: the 1st group of rats performed light physical activity, the 2nd group - moderate, the 3rd group performed heavy physical activity. A total of 10 sessions of water loading were performed. Intact animals were male rats of sexually mature age, which did not undergo physical activity, the number of animals corresponded to the number of experimental ones. The concentration of SCF (Rat Stem cell factor/mast cell growth factor) in blood plasma was determined using enzyme immunoassay, the level of SCF in the liver was studied using enzyme immunoassay. The study revealed that in the intact group, the SCF level was higher in the liver tissue than in the blood plasma. In the first group of animals, an increase in SCF by 1.5 times in the blood and a decrease in the liver were noted compared to the intact group ($p < 0.05$). In the second group, the SCF indicator in the liver increased, and in the blood there was a decrease by 1.1 times compared to the first group, but the indicator remained higher than in intact animals by 1.4 times ($p < 0.05$). In the third group, a decrease in SCF was noted both in the blood and in the liver compared to intact animals ($p < 0.05$). After the use of meldonium during mild and moderate physical exertion, an increase in SCF in the liver by 1.1 times was noted, during severe physical exertion by 1.4 times compared to the experimental animals that did not receive meldonium. Thus, taking meldonium during physical exercise of varying intensity led to a significant increase in the concentration of SCF in liver tissue.

Keywords: rats, exercise, liver, blood, stem cell factor, meldonium.

1 Введение

Существуют убедительные доказательства, что регулярная физическая активность улучшает как общее состояние организма, так и является средством профилактики ряда заболеваний [1-5]. Вместе с тем физическая активность может провоцировать внезапную смерть вследствие чрезмерной нагрузки во время тренировки или соревнования [3,4,6].

Печень является уникальным органом, отвечающим за адаптивные процессы. Регенераторные механизмы в ней при ее повреждении сопряжены с активацией цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, IL- 1 и 6, фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий рост фактор-бета (TGF-бета), макрофагальный воспалительный протеин-2 (MIP-2), фактор стволовых клеток (SCF) [6-7]. SCF является трансмембранным белком, который ферментативно отщепляется от поверхности клетки во время повреждения или воспаления, участвует в регуляции пролиферации гемопоэтических стволовых клеток. SCF играет важную роль в восстановлении и регенерации печени после его повреждения [8-9]. Микроокружение поврежденной печени (ростовые факторы/цитокины и внеклеточный матрикс) создают условия для хоминга стволовых клеток в печень и преодоления барьера при их дифференцировке. Помимо гепатоцитов синтезом SCF в печени являются эндотелиоциты и макрофаги [8-9]. Печень в норме содержит значительное количество как мембрансвязанного, так и растворимого SCF. В связи с этим, цель исследования - изучение уровня SCF в плазме крови и печени при физической нагрузке разной интенсивности и после приеме мельдония.

2 Материал и методы исследования

Опыты проводились на самцах - крысах, весом - 240 г, эксперимент осуществлялся в два этапа. На первом этапе крысам давали нагрузку разной интенсивности. 1-я группа крыс выполняла легкую физическую нагрузку, для чего их помещали в ванну с температурой воды 29-32⁰С, животные плавали 15 минут. Крысы 2-й группы проводили в ванне 30 минут (нагрузка средней тяжести). Крысы 3-й группы (тяжелая физическая нагрузка) плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это наступало через 55 - 59 минут после нахождения животных в воде. После извлечения из ванны животные этой группы, в отличие от животных первых двух групп, были вялыми, некоторое время лежали, не принимали пищу. Животными всех групп было выполнено 10 сеансов водной нагрузки после чего их выводили из эксперимента сразу после последнего сеанса (8 животных на серию) с применением золетилового наркоза из расчета 5 мг на 100 г в соответствии с Международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. Интактными животными были самцы - крысы половозрелого возраста, которым не проводили физическую нагрузку, количество животных соответствовало числу опытных.

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434–2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г).

Концентрацию SCF (Rat Stem cell factor/mast cell growth factor (SCF/MGF) ELISA KIT (CUSABIO BIOTECH CO., LTD, China)) в плазме крови выявляли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) прибором Lazurite Automated Elisa System (Dynex Technologies Inc., США). Оценка уровня SCF в печени проводилась методом иммуноферментного анализа. После извлечения печень промывалась и помещалась в фосфатно-солевой буфер (PBS) с pH 7,6 (Эко-Сервис, Россия) из расчета 1 мл раствора на 1 мг органа. Все процедуры проводили на льду для предотвращения протеолиза. Ткань дезагрегировали с использованием автоматизированной системы для дезагрегации тканей BD Medimachine (Becton Dickinson, США). Суспензию пропускали через фильтр falcon, BD Bioscience, размером пор 50 мкм, затем центрифугировали 30 минут при 4°C и 15000 оборотах в минуту, собирали супернатант и разводили в 2 раза PBS. Полученный супернатант распределяли по 200 мкл в микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф», замораживали и хранили до использования при -80°C.

Этическая экспертиза. Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434—2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол №1 от 28.04.2023 г).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SigmaScan Pro5 (США) и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия), х 400. Статистический анализ проведен в программе «Statistica-10». Для анализа различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента.

3 Результаты исследования и обсуждение

Показатели концентрации SCF в крови и печени у животных после физической нагрузки разной интенсивности

Оценивая уровень SCF у интактных животных выявлено, что его концентрация в печени выше в 6,3 раза, чем в крови (Диаграмма 1). В первой группе животных (легкая физическая нагрузка) отмечено увеличение показателя SCF в 1,5 раза в крови и снижение в печени по сравнению с интактной группой ($p<0,05$) (Диаграмма 1). Во второй группе (средняя физическая нагрузка) показатель SCF в печени увеличился, а в крови произошло его снижение в 1,1 раза в сравнении с первой группой, но показатель оставался выше, чем у интактных животных в 1,4 раза ($p<0,05$). В

84 третьей группе (тяжелая физическая нагрузка) привело к снижению цифр SCF
85 как в крови, так и в печени в сравнении с интактными животными ($p < 0,05$)
86 (Диаграмма 1).

87 *Показатели концентрации SCF в крови и печени опытных животных с*
88 *введением мельдония*

89 Сравнивая показатели SCF в крови у опытных животных, которые во время
90 физической нагрузки разной интенсивности принимали мельдоний выявлены
91 изменения по сравнению с животными, не получавшими препарат (Диаграмма
92 2).

93 После использования мельдония при физической нагрузке легкой и
94 умеренной степени отмечено увеличение SCF в печени в 1,1 раза, при тяжелой
95 в 1,4 раза сравнении с опытными животными, не получавшими мельдоний
96 (Диаграмма 2). Результаты исследования указывают о благоприятном
97 воздействии препарата на уровень SCF. В ранее полученных данных было
98 показано увеличение пролиферации гепатоцитов при физической нагрузке
99 средней и тяжелой физической нагрузке после приема мельдония, что
100 сопровождалась значительным повышением показателей клеточной
101 пролиферации гепатоцитов с ростом количества двуядерных гепатоцитов [9].

102 Мельдоний является препаратом с многофакторным действием, снижает
103 уровень провоспалительных цитокинов, интенсивность перекисного
104 окисления липидов, уменьшает последствия окислительного стресса,
105 цитопротекторное действие направлено на увеличение метаболизма и
106 уменьшение свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот,
107 увеличивает энергетический потенциал клетки на фоне высокой
108 терапевтической безопасности.

109 По литературным данным известно, что при отравлении ацетаминофеном у
110 мышей SCF снижался в поврежденной печени. После введения ацетаминофена
111 уровни SCF резко уменьшались, что коррелирует с повреждением печени. В
112 условиях регенерации печени уровни SCF коррелировали с регенерацией
113 печени. Когда мышам вводили экзогенный SCF, летальность была
114 значительно снижена по сравнению с животными, получавшими
115 ацетаминофен, а повреждение ткани печени было ослаблено. Эти данные
116 показывают, что SCF действует как важный фактор, защищающий печень от
117 острого повреждения [10].

118 По данным Шафигуллиной З.А., 2021 [7] стимуляция функциональной
119 активности макрофагов АФГ приводила к наиболее быстрой нормализации
120 концентрации SCF в крови, чем у животных без введения препарата.
121 Применение АФГ на фоне интоксикации CCl₄ способствовало увеличению
122 локального уровня SCF.

123 В представленном исследовании выявлено, что в интактной группе уровень
124 SCF выше в ткани печени, чем в плазме крови. Полученные данные схожи с
125 результатами исследователей, изучающих влияние АФГ после интоксикации
126 CCl₄ [7]. Прием мельдония во время физической нагрузки различной
127 интенсивности привел к выбросу SCF в кровяное русло и к значимому
128 повышению концентрации SCF в ткани печени, что может служить одним из
129 стимулов для привлечения стволовых клеток к регенерирующему органу.
130 Ведение мельдония при физических нагрузках способствует нормализации
131 системного уровня SCF и повышению его локальной концентрации.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровень SCF в крови и печени, пг/мл у интактных, в первой, второй, третьей группах; статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Figure 1. SCF level in blood and liver, pg/ml in intact, first, second, third groups; statistically significant differences ($p < 0.05$).

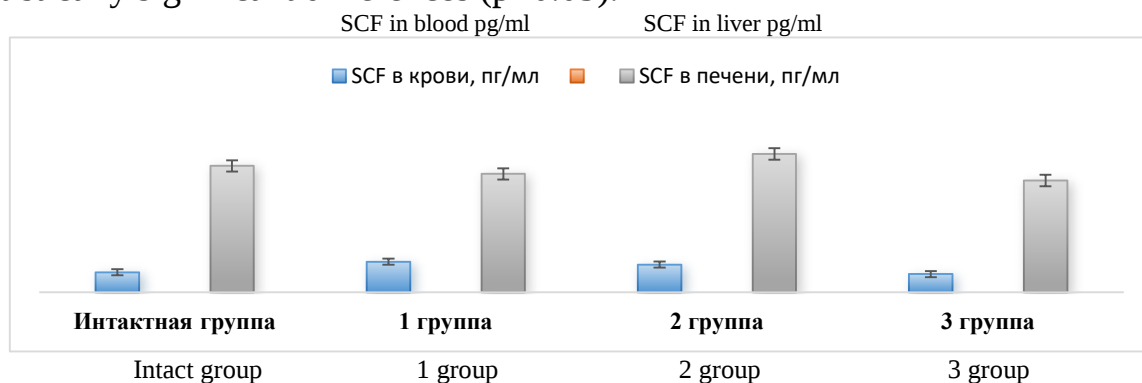
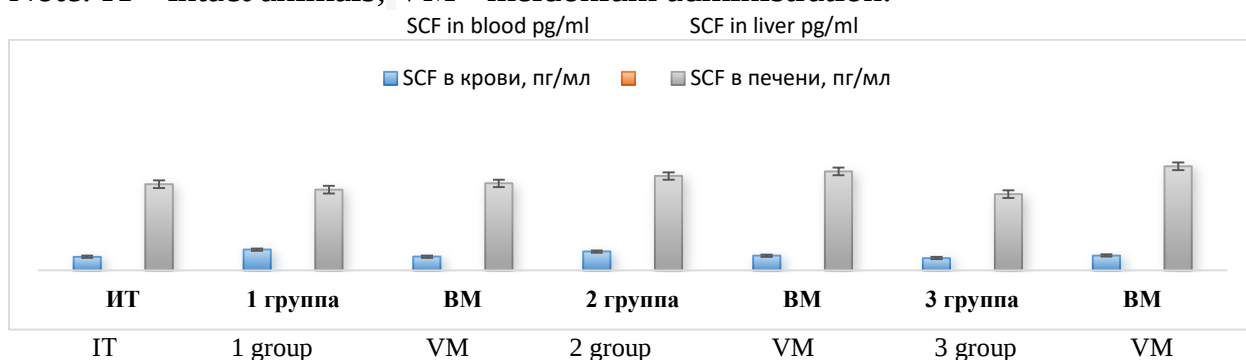


Рисунок 2. Уровень SCF в крови и в печени, пг/мл у опытных животных без и с введением мельдония; статистически значимые различия ($p < 0,05$).
 Примечание: ИТ - интаткные животные; ВМ - введение мельдония.

Figure 2. SCF level in blood and liver, pg/ml in experimental animals with and without meldonium administration; statistically significant differences ($p < 0.05$).

Note: IT - intact animals; VM - meldonium administration.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Альпидовская Ольга Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
адрес: 428015 Россия, г. Чебоксары, Московский пр., 15;
телефон: 8(927)858-05-18;
e-mail: olavorobeva@mail.ru

Alpidovskaya O.V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine I.N. Ulyanov Chuvash State University;

address: 428015, Russia, Cheboksary, Moskovsky pr., 15;

telephone: 8(927)858-05-18;

e-mail: olavorobeva@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

УРОВЕНЬ SCF ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ РАЗНОЙ
ИНТЕНСИВНОСТИ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

LEVEL SCF DURING PHYSICAL ACTIVITIES OF VARIOUS INTENSITIES
AND AFTER ADMINISTRATION OF MELDONIUM

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

УРОВЕНЬ SCF ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ
МЕЛЬДОНИЯ

LEVEL SCF DURING PHYSICAL EXERCISE AND AFTER
ADMINISTRATION OF MELDONIUM

Ключевые слова: крысы, физическая нагрузка, печень, кровь, фактор
стволовых клеток, мельдоний.

Keywords: physical activity, liver, stem cell factor, meldonium. rats, exercise, liver,
blood, stem cell factor, meldonium.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

29.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Альпидовская О.В. Уровень цитокинов IL-6, IL-10, IL-18, TNFα в условиях табачной интоксикации и после введения аминопталгидразида // Медицинская иммунология . 2024. - Т. 26. - №3. - С. 613-616.	Alpidovskaya O.V. Plasma levels of IL-6, IL-10, IL-18, TNF α under the conditions of tobacco intoxication and after treatment with aminophthalhydrazide. Medical Immunology. 2024. Vol. 26, №3. pp. 613-616.	DOI.org/10.15789/1563-0625-PLO-2907
2	Лызиков А.Н., Скуратов А.Г., Воропаев Е.В., Призенцов А.А. Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печеночной недостаточности (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. - 2012. - №2 (32).	Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Voropaev E.V., Prizentsov A.A. The role of stem cells in liver regeneration and prospects for their use in the treatment of liver failure (literature review). Problems of health and ecology. 2012. No. 2 (32).	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-stvolovyh-kletok-v-regeneratsii-pecheni-i-perspektivy-ih-ispolzovaniya-v-lechenii-pechenochnoy-nedostatochnosti-obzor-literatury (дата обращения: 10.06.2024).

3	Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Морфологические изменения нейроцитов у крыс при физической нагрузке различной интенсивности // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2024.- Т. 19. № 1. - С. 49-52.	Malyshev I. I., Alpidovskaya O. V., Romanova L. P. Morphological changes of neurocytes in rats during physical exertion of the different intensity. Medical News of North Caucasus. 2024, Vol. 19. №1. pp. 49-52.	DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19011
4	Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2024. - Т. 39. № 1. - С. 178-183.	Malyshev I.I., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024. Vol. 39. №1. pp. 178–183.	DOI.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183
5	Фроленков В. Н. Физическая активность – важнейшая составляющая здоровья человека // Наука-2020. - 2022. - №5 (59).	Frolenkov V.N. Physical activity is the most important component of human health. Science-2020. 2022. No. 5 (59).	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskaya-aktivnost-vazhneyshaya-sostavlyayuschaya-zdorovya-cheloveka (дата обращения: 26.09.2024).

6	Шарыкин А.С., Бадтиева В.А. Внезапная смерть в спорте: современные представления // Кардиология. 2024. - Т. 64. №1. - С. 80-87.	Sharykin A.S., Badtieva V.A. Sudden Death In Sports: Modern Concepts. Kardiologiya. 2024. Vol. 64. №1. pp. 80-87	DOI.org/10.18087/cardio.2024.1.n2617
7	Шафигуллина З. А. Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция. Дисс. канд. мед. наук, 2021.	Shafigullina Z. A. Characteristics of liver regeneration in diffuse toxic damage and its correction. Diss. Ph.D. honey. Sciences, 2021.	
8		6. Galun E., Axelrod J. H. The role of cytokines in liver failure and regeneration, potential new molecular therapies. Biochim. Biophys. Acta. 2002. Vol. 1592.pp. 345–358.	
9		7. Malishev I.I., Romanova L.P., Vorobeva O.V. The effect of physical load of varying intensity on the activity of liver enzymes and hepatocytes proliferation. Open J.Hepatol. 2022. 4(1): 008-10	DOI: 10.52768/2833-5465/1053
10		Stem cell factor attenuates liver damage in a murine model of acetaminophen-induced hepatic injury /	DOI: 10.1097/01.lab.0000057002.16935.84.

		K. Simpson, C.M. Hogaboam, S.L. Kunkel, [et al.]. Lab Invest. 2003. Vol. 83 (2). P. 199–206.	
--	--	--	--