

влечения многочисленных механизмов, индуцируемых КД, которые в том числе меняют характер функциональных эффектов опиатергической системы мозга в условиях хронической его эпилептизации. Так, эффекты нормализации деятельности головного мозга могут быть связаны с активированием его пуринергических механизмов, которые оказывают прямое торможение патологически усиленного возбуждения нейронов, а также эффекты путем взаимодействия с другими нейромедиаторными системами, усиливают продукцию оксида азота [2].

Нечувствительность КД-вызванной коррекции позотонических нарушений, в частности, гипертонуса хвоста, может объясняться тем, что в основе коррекции в данном случае находятся не опиат-зависимые механизмы влияния КД, а увеличение продукции оксида азота [5], снижающего мышечный тонус. При этом данный метаболит способен вызывать противоположные изменения возбудимости нейронов [1]. Подобный двойственный характер эффектов оксида азота может также объяснять тот факт, что регуляция болевой чувствительности животных может происходить как в сторону ее снижения, так и увеличения [7].

Выводы

1. Формирование коразол-индуцированного киндлинга сопровождается снижением показателей исследовательского поведения крыс в «открытом поле», устраняемого под влиянием налоксона, а также развитием позотонических реакций животных по опиатному типу.

2. Формирование коразолового киндлинга на фоне применения КД предупреждает нару-

шения исследовательского поведения и нарушений позотонических реакций крыс.

3. Эффекты КД в отношении показателей исследовательского поведения устраняются налоксоном и не изменяются в отношении позотонических двигательных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Моделирование* и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КПОГТ, 2010. – 350 с.

2. *Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity* / S. A. Masino, M. Kawam, C. D. Wasser [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 257–268.

3. *A ketogenic diet does not impair rat behavior or long-term potentiation* / L. L. Thio, N. Rensing, S. Maloney [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51, N 8. – P. 1619–1623.

4. *Effect of the ketogenic diet on the activity level of Wistar rats* / P. Murphy, S. S. Likhodii, M. Hatamian [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 57, N 3. – P. 353–357.

5. *Increased nitric oxide caused by the ketogenic diet reduces the onset time of kainic acid-induced seizures in ICR mice* / H. S. Noh, D. W. Kim, G. J. Cho [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1075. – P. 193–200.

6. *Myslobodsky M. Convulsive-specific architecture of the postictal behavioral syndrome in the rat* / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // *Epilepsia.* – 1981. – Vol. 27, N 5. – P. 559–568.

7. *Nociception and locomotor activity are increased in ketogenic diet fed rats* / D. R. Zeigler, G. D. Gamaro, E. Araujo [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2005. – Vol. 84, N 3. – P. 421–427.

8. *Ruskin D. N. Reduced pain and inflammation in juvenile and adult rats fed a ketogenic diet* / D. N. Ruskin, M. Kawamura, S. A. Masino // *Plos One.* – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 8349.

9. *The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects* / J. Freeman, P. Veggiotti, G. Lanzi [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.

УДК 616.33-002.44:612.015.11

И. С. Антонян

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ТКАНИНИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА УМОВ СТРЕСУ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.33-002.44:612.015.11

И. С. Антонян

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В условиях острого эксперимента на крысах линии Вистар установлено, что под влиянием иммунизационно-электроболевого стресса (ИЭБС) отмечаются нарушения обмена гликозаминогликанов, проявляющиеся в снижении уровня уроновых кислот в стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК) на 30,8 %. Воспроизведение ИЭБС на фоне применения резерпина (2,5 мг/кг, в/бр, на протяжении трех суток) вызывало уменьшение уровня уроновых кислот на 47,3 %, снижение содержа-

ния гексозаминов на 23,9 %, увеличение содержания оксипролина и активности β -галактозидазы на 32,7 и 37,5 % соответственно. Сочетанное применение L-депренила и пентоксифиллина в дозах, которые были мало- или неэффективными при самостоятельном применении (соответственно 0,5 и 50,0 мг/кг, в/бр), вызывало стресс-протекторный эффект в отношении всех исследованных показателей.

Ключевые слова: стресс, соединительная ткань, L-депренил, пентоксифиллин.

UDC 616.33-002.44:612.015.11

I. S. Antonyan

PECULIARITIES OF METABOLIC STATE OF CONNECTIVE TISSUE OF DUODENUM TISSUE UNDER CONDITIONS OF STRESS AND EXPERIMENTAL TREATMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Under condition of acute experiment on Wistar rats it was established that it is noticed glycosaminoglycans metabolism deterioration, which manifests itself in the decreasing of uronic acids in the duodenal wall by 30.8%, induced via immobilization and painful electrical stimulations. When stress was induced after reserpine administration (2.5 mg/kg, i. p. during 3 days) the level of uronic acids was reduced by 47.3%, content of hexosamines was reduced by 23.9% while both oxypoline level and activity of β -galactosydase increased by 32.7% and by 37.5% correspondently. Combined usage of L-deprenyl and pentoxyphillin in dosages which were non-effective when used separately (0.5 and 50.0 mg/kg, i. p. correspondently) caused stress-protection with respect to all indices which were under investigation.

Key words: stress, connective tissue, L-deprenyl, pentoxyphillin.

Стан сполучної тканини стінки кишечника має суттєве значення в забезпеченні резистентності слизової оболонки до формування виразкових уражень [6]. Зважаючи на патогенетичну роль дофамінергічного регулювання у виникненні стрес-викликаних виразкових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [2; 5; 7], вважаємо за доцільне дослідження метаболічних показників стану сполучної тканини стінки дванадцятипалої кишки (ДПК) за умов моделювання іммобілізаційно-електробольового стресу (ІЕБС) та модуляції дофамінергічної системи.

Саме тому **метою** дослідження було вивчення стану компонентів глікозаміногліканів стінки ДПК, а саме рівня уронових кислот і гексозамінів, вмісту оксипроліну, а також активності β -галактозидази та β -глюкуронідази за умов моделювання ІЕБС і застосування резерпіну й інгібітора моноаміноксидази типу В — L-депренілу у щурів з ІЕБС. Додатковим завданням було дослідження вказаних показників на фоні комбінованого застосування L-депренілу та пентоксифіліну, який має здатність знижувати активність ендогенної системи прозапальних цитокінів [4].

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на 114 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г, які за стандартних умов утримування перебували у віварії ОНМедУ. Досліди проводили відповідно до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

У щурів ІЕБС викликали іммобілізацією протягом 1,5 год у поєднанні з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В і тривалістю 5 с, які здійснювали на сакральну зону хвоста [6]. Резерпін (“Orion”, Фінляндія) застосовували внутрішньочеревинно дозою 2,5 мг/кг щодобово протягом трьох діб. Указану дозу

вводили в об'ємі 0,2–0,5 мл. Тваринам контрольної групи застосовували фізіологічний розчин NaCl в аналогічному об'ємі. На 4-ту добу проводили 30-хвилинну іммобілізацію, яку поєднували з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В і тривалістю 5 с, які наносили з інтервалом 5 с на сакральну зону. Щурів забивали через 4–6 год з моменту стресорного впливу. Для біохімічних досліджень використовували тканину стінки ДПК, яку заморожували в рідкому азоті й після ліофільного висушування зберігали при -60 °С. Зразки тканини обезжирювали сумішшю хлороформу та метанолу і звільняли від органічних розчинників. Визначали рівень уронових кислот, гексозамінів, оксипроліну (у міліграмах на грам сухої тканини), активність β -галактозидази та β -глюкуронідази за [1]. У дослідженні ефектів експериментального лікування застосовували L-депреніл (0,5 мг/кг) («Гедеон Ріхтер», Угорщина), а також пентоксифілін (ПТФ) (“Sigma Aldrich. rus.”, Москва, Росія), які вводили за 30 хв до ІЕБС. Контрольній групі тварин застосовували аналогічний об'єм фізіологічного розчину NaCl.

Результати роботи обробляли статистично з використанням методу ANOVA + тесту Newman–Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження вмісту уронових кислот у тканині стінки ДПК щурів, яким здійснювали тільки ІЕБС, засвідчило зниження їх вмісту на 25,7 % порівняно з показником у контролі (інтактні щури) ($P < 0,05$; рис. 1, а). Тим же часом у групі щурів з ІЕБС на фоні попередніх введень резерпіну вміст уронових кислот становив 52,7 % порівняно з контролем ($P < 0,05$). При цьому їх рівень був меншим від такого у щурів з одним тільки ІЕБС на 21,5 % ($P < 0,05$). Вміст гексозамі-

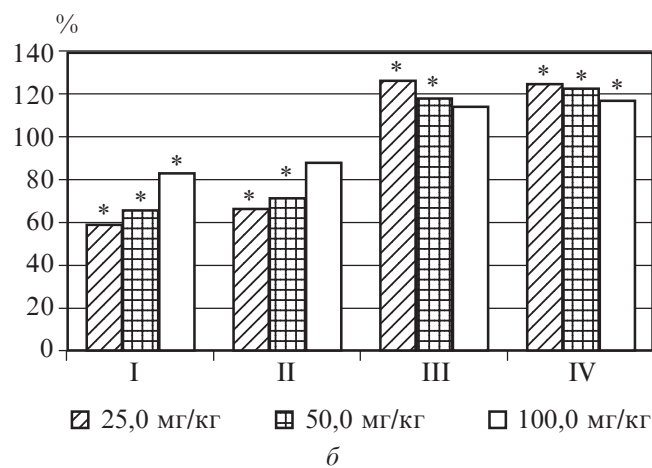
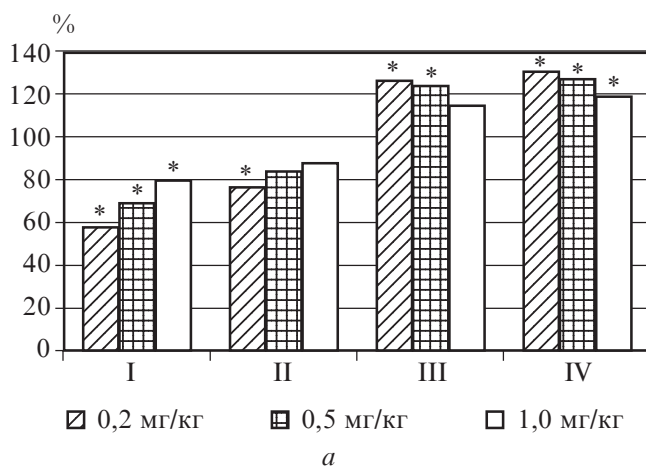


Рис. 1. Вплив роздільного застосування L-депренілу та пентоксифіліну на показники метаболічного стану сполучної тканини. На рис. 1, 2: I — уронові кислоти; II — гексозаміни; III — оксипролін; IV — β-галактозидаза

нів у групі тварин з одним ІЕБС був меншим, ніж у контролі, на 9,6 % ($P>0,05$), а у тварин з ІЕБС і застосуванням резерпіну — на 23,9 % ($P<0,05$). Цей показник був також нижчим від такого у щурів з одним тільки ІЕБС на 16,8 % ($P<0,05$). Вміст оксипроліну у щурів з ІЕБС перевищував відповідний показник у контролі на 10,8 % ($P>0,05$), тимчасом як у групі тварин з ІЕБС і введеннями резерпіну — на 32,7 % ($P<0,05$). Активність β-галактозидази в групі щурів з ІЕБС була більшою від контрольного рівня на 14,8 % ($P>0,05$), β-глюкуронідази — на 21,6 % ($P>0,05$). У щурів з ІЕБС і введеннями резерпіну ці показники перевищували рівень таких у контролі відповідно на 37,5 % ($P<0,05$) і 34,6 % ($P>0,05$) (див. рис. 1).

За умов застосування L-депренілу (0,2 мг/кг, в/чер) рівень уронових кислот залишався нижчим порівняно з таким у групі контролю на 39,5 % ($P<0,05$), а рівень гексозамінів — на 21,7 % ($P<0,05$) (див. рис. 1). Рівень оксипроліну був вищим від такого в контролі на 28,6 % ($P<0,05$). Водночас активність β-галактозидази перевищувала відповідний показник у групі контролю на 34,3 % ($P<0,05$). Введення препарату більшою дозою (0,5 мг/кг) супроводжувалося зростанням рівня уронових кислот, хоча їх вміст залишався на 26,2 % меншим, ніж у групі контролю ($P<0,05$). Рівень гексозамінів становив 87,2 % від такого в контролі ($P>0,05$). Рівень оксипроліну перевищував його вміст у контролі на 26,3 % ($P<0,05$). Активність β-галактозидази перевищувала таку в контролі на 28,9 % ($P<0,05$). За умов застосування L-депренілу дозою 1,0 мг/кг рівень уронових кислот був нижчим від контролю на 19,2 % ($P<0,05$). Вміст гексозамінів становив 93,5 % порівняно з контролем ($P>0,05$), оксипроліну — 114,8 % ($P>0,05$). Активність β-галактозидази за цих умов перевищувала відповідний показник контролю на 23,1 % ($P<0,05$).

Під впливом ПТФ (25,0 мг/кг) рівень уронових кислот становив 63,0 % порівняно з контролем ($P>0,05$). За цих умов вміст гексозамінів був на 19,0 % меншим, ніж у контролі ($P<0,05$). Рівень оксипроліну перевищував відповідний показник на 30,3 % ($P<0,05$), активність β-галактозидази — на 28,0 % ($P<0,05$). Більша доза ПТФ (50,0 мг/кг) спричинювала більш суттєве зростання як рівня уронових кислот, так і гексозамінів, рівень яких, однак, залишався меншим, ніж у контролі, на 30,0 і 26,0 % ($P<0,05$). Вміст оксипроліну, активність β-галактозидази залишалися вищими від показників у контролі відповідно на 20,8 % ($P<0,05$) та 23,4 % ($P<0,05$). Під впливом найбільшої з досліджуваних доз ПТФ (100,0 мг/кг, в/чер) вміст уронових кислот залишався нижчим від контролю на 12,2 % ($P<0,05$), тимчасом як рівень гексозамінів був нижчим на 6,4 % ($P>0,05$). Рівень оксипроліну, активність β-галактозидази перевищували показники у тварин у контролі відповідно на 15,6 % ($P>0,05$) та 18,7 % ($P<0,05$) (див. рис. 1).

Під впливом комбінованого застосування L-депренілу (0,2 мг/кг, в/чер) і ПТФ (25,0 мг/кг, в/чер) рівень уронових кислот залишався меншим від такого в контролі на 18,2 % ($P<0,05$) (рис. 2). Рівні гексозамінів та оксипроліну відрізнялися від показників у контролі на 7,4 та 14,3 % ($P>0,05$), тимчасом як активність β-галактозидази перевищувала відповідний показник у контролі на 17,7 % ($P<0,05$). Під впливом комбінованого застосування L-депренілу дозою 0,5 мг/кг і ПТФ дозою 50,0 мг/кг усі досліджувані показники несуттєво відрізнялися від таких у групі контролю ($P>0,05$) (див. рис. 2).

Таким чином, наведені результати свідчать про те, що за умов стресу у щурів у стінці ДПК відзначаються порушення у вигляді зниження вмісту уронових кислот. Водночас у тварин зі стресом, який відтворювався на фоні пригні-

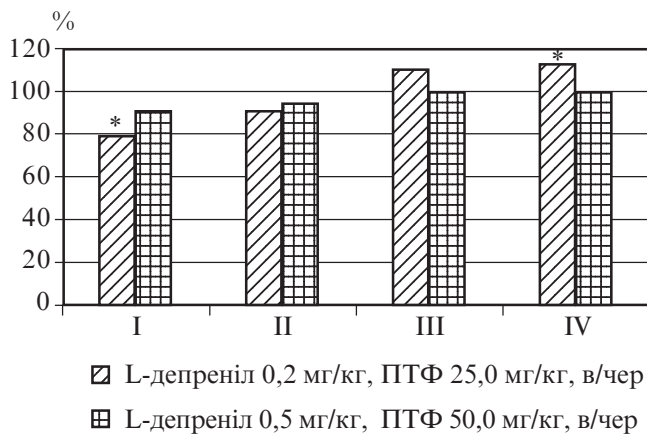


Рис. 1. Вплив сумісного застосування L-депренілу та пентоксифіліну на показники стану сполучної тканини

чення активності катехоламінергічної системи, що досягалося застосуваннями резерпіну, поряд зі зниженням рівня уронових кислот, реєструвалося зниження рівня гексозамінів, зростання вмісту оксипроліну, а також активності β -галактозидази. Причому зниження вмісту уронових кислот виникало більшою мірою, ніж у щурів з одним лише впливом стресорного чинника. Указані порушення свідчать про важливу патогенетичну роль зрушень метаболічних показників стану сполучної тканини стінки ДПК у виникненні стрес-провокованих виразкових уражень. Разом із тим, ці результати вказують на те, що потенціювання стресогенних впливів за рахунок пригнічення дофамінергічної регуляції [7] може бути реалізоване за рахунок відповідних порушень функціонального стану сполучної тканини стінки ДПК і, можливо, інших відділів шлунково-кишкового тракту.

Отримані результати свідчать, що L-депреніл і пентоксифілін викликають дозозалежні протективні ефекти щодо зумовлених стресорним фактором порушень функціонального стану сполучної тканини стінки шлунка. Однак і в найбільших із досліджуваних доз не спостерігалося повної нормалізації стрес-провокованих порушень. Разом із тим, комбіноване використання препаратів дозами, які при самостійному введенні не спричинювали суттєвих терапевтичних ефектів, супроводжувалося розвитком вираженого стрес-протекторного впливу. Таким чином, можна припустити, що підвищення функціональних впливів з боку дофамінергічної системи мозку та пригнічення активності ендогенної системи прозапальних цитокінів, що виникають під дією ПТФ [4], спричинюють потенційований стрес-протекторний ефект щодо порушень з боку органів шлунково-кишкового тракту, спровокованих стресорними факторами.

Серед можливих механізмів виникнення потенційованого стрес-протекторного ефекту можна відзначити той, що дофамінергічна система бере суттєву участь у реалізації ефектів

гастроінтестинальних гормонів, які контролюють репаративні процеси у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту [3; 6]. Крім того, важливі можуть бути ефекти пригнічення формування перекисних сполук, що є характерним для ефектів прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин-альфа й інтерлейкіну-1-бета, рівень яких зменшується під впливом ПТФ [4]. Також можливим є покращання реологічних властивостей крові та збільшення кровопостачання тканин стінки кишечника під впливом ПТФ.

Висновки

1. За умов формування іммобілізаційно-електробольового стресу у щурів спостерігається зменшення рівня уронових кислот у стінці дванадцятипалої кишки. Порушення обміну глікозаміногліканів за умов відтворення стресу на фоні пригнічення дофамінергічної системи резерпіном були більш вираженими та реєструвались у вигляді значного зниження вмісту уронових кислот, гексозамінів, активності β -галактозидази, а також збільшення вмісту оксипроліну.
2. Застосування L-депренілу дозозалежним чином запобігало виникненню стрес-індукованих метаболічних порушень сполучної тканини ДПК, тимчасом як ПТФ спричинював протекторні ефекти лише найбільшою з досліджуваних доз (100,0 мг/кг, в/чер).
3. Комбіноване застосування L-депренілу та ПТФ викликало потенційовану стрес-протекторну дію щодо метаболічних порушень з боку сполучної тканини ДПК, які були спровоковані стресорним фактором.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гликозаміноглікани кожи при емоціональному стресі / Ю. В. Абрамов, Т. В. Володина, Л. Г. Маркина [и др.] // Бюллетень експериментальної біології и медицини. — 1999. — Т. 127, № 2. — С. 134–136.
2. Desai J. K. Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats / J. K. Desai, R. K. Goyal, N. S. Parmar // J. Pharm. Pharmacol. — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 187–192.
3. Effect of extract of *Benincasa Hispid* on oxidative stress in rats with indomethacin induced gastric ulcers / B. V. Shetty, A. Arjuman, A. Jorapur [et al.] // Indian. J. Physiol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 52, N 2. — P. 178–182.
4. Effects of pentoxifylline on TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis / D. G. Duman, F. Ozdemir, E. Birben [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2007. — Vol. 52, N 10. — P. 2520–2524.
5. Khalifa I. Y. M. M. Biochemical changes in brain catecholamines and serotonin during gastric ulcer induced by cold restraint stress in male albino rats / I. Y. M. M. Khalifa, S. M. Abdel-Hakim // El-Menya Med. Bull. — 1996. — Vol. 7, N 1. — P. 84–86.
6. Ramakrishnan K. Peptic ulcer disease / K. Ramakrishnan, R. C. Salinas // Am. Fam. Physician. — 2007. — Vol. 76, N 7. — P. 1005–1012.
7. Szabo S. Structure-activity relations between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis / S. Szabo, E. S. Reynolds, S. H. Unger // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1982. — Vol. 223. — P. 68–76.